

Janh Rodrigues

**SÍNTESE DE DIHIDROPIRIDAZINONAS COMO POTENCIAIS
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR B₁ DA BRADICININA**

Florianópolis-SC
2013

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Janh Rodrigues

**SÍNTESE DE DIHIDROPIRIDAZINONAS COMO POTENCIAIS
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR B₁ DA BRADICININA**

Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Química
Área de concentração: Química Orgânica
Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef

Florianópolis-SC
2013

Ficha de identificação

Janh Rodrigues

**SÍNTESE DE DIHIDROPIRIDAZINONAS COMO POTENCIAIS
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR B₁ DA BRADICININA**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de **Mestre em Química** no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 26 de julho de 2013.

Prof. Dr. Hugo Gallardo
Coordenador do Programa

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef
(Orientador)

Prof. Dr. Josiel Barbosa Domingos
(UFSC)

Prof. Dr. Fernando Molin
(UTFPR)

Prof. Dr. Marcus C. M. Sá
(UFSC)

Dedico este trabalho às bases da minha vida: meus pais Ivanir e Janh.

“Nem tudo que se enfrenta pode ser modificado mas nada pode ser modificado até que seja enfrentado.”
Albert Einstein

AGRADECIMENTOS:

Primeiramente gostaria de agradecer ao professor Antonio Carlos Joussef pela orientação, dedicação e pela grande amizade nestes anos de trabalho em seu laboratório.

A Laís (que esteve ao meu lado nos momentos bons e ruins, só tenho a agradecer. Broto, você é mais do que especial).

Aos ex-parceiros de laboratório Luciana (que me mostrou o mundo da pesquisa), Luciano Silva, Ismael e Adrielle (que esteve comigo desde o início e se tornou uma grande amiga)

Aos amigos do laboratório 302, Misael, Marcelo, Thaís, Luiz Gustavo, Henrique e Marcos, amigos que ajudaram a criar todo este ambiente agradável de trabalhar.

Ao Sandro, grande amigo que conheci dentro deste laboratório e que vou levar para todo o sempre e que me espelha.

A Central de análises do Departamento de Química da UFSC;

A Capes pela concessão da bolsa de mestrado;

A UFSC;

A minha família, por todo o apoio que me deram em todas as minhas decisões;

Aos meus amigos de infância que sempre estiveram ao meu lado

RESUMO

Uma série de compostos contendo as 4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinonas substituídas nas posições 4 e 6 do anel heterociclo foram preparadas com rendimentos satisfatórios.

A metodologia para a construção do anel dihidropiridazinônico foi baseada no método de Tóth e Kover, no qual empregou-se os derivados do ácido de Meldrum (obtidos com bons rendimentos) e numa sequência de três etapas sintéticas obteve-se o sistema heterocíclico com sucesso. Com este sistema em mãos, foram incorporados diferentes grupos na posição 4 do anel piridazinônico culminando na formação dos espaçadores fenilazafenilacetona, fenilazafenilacetato de metila, *N*-fenilsulfonamida e sua porção ácida fenilazafenilacético. Buscando melhorar as condições reacionais destas *N*-alquilações, a base e o solvente foram trocados resultando num aumento do rendimento dos produtos desejados além de uma diminuição do tempo de reação.

Adicionalmente, o sistema piridazinônico foi obtido a partir da oxidação dos derivados da 4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinona. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de Infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C .

Palavras-Chave: Bradicinina, receptor B_1 , antagonista, dihidropiridazinonas

ABSTRACT

A series of 4,5-dihydro-3(2*H*)-pyridazinones substituted in 4 and 6 positions were prepared in satisfactory yields. The methodology for the preparation of 4,5-dihydro-3(2*H*)-pyridazinones was based on Tóth and Kover's approach, which employed Meldrum's acid derivatives and in a three step sequence the heterocyclic system was successfully obtained.

With these compounds available, it was incorporated several different groups at the 4-position of piridazinonic ring affording the groups phenylazaphenylacetonitrile, phenylazaphenyl methyl acetate, *N*-phenylsulfonamide and phenylazaphenylacetic.

In order to find the best reaction conditions for *N*-alkylations, it was investigated the influence of base and solvent, and a significant increase in the yields of desired compounds and in lower reaction times.

In addition, the piridazinonic system was obtained by the oxidation of 4,5-dihydro-3(2*H*)-pyridazinones derivatives with cupric chloride. All the compounds synthesized were characterized by infrared and ¹H and ¹³C NMR.

Key-words: Bradykinin, B₁ receptor, antagonists, dihydropyridazinone.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	27
1.1.Processo Inflamatório	28
1.1.1.Mediadores Pró-Inflamatórios de origem celular.....	29
1.1.2.Mediadores Pró-Inflamatórios de origem plasmática.....	30
1.2.Bradicinin.....	32
1.2.1.Bradicinin: Receptores	34
1.2.2.Receptor B ₂ da Bradicinin	36
1.2.3.Receptor B ₁ da Bradicinin	36
1.2.4.Antagonistas do Receptor B ₂ da Bradicinin	38
1.2.5.Antagonistas do Receptor B ₁ da bradicinin	40
1.3.Estrutura modelo.....	47
2.JUSTIFICATIVA.....	49
3.OBJETIVOS	51
3.1.Objetivo Geral	51
3.2.Objetivos Específicos.....	51
4.RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
4.1.Metodologia utilizada na preparação dos derivados da 4,5- dihidro-3(2H)-piridazinona	53
4.2.Monoalquilação do ácido de Meldrum, via condensação reductiva, com aldeídos aromáticos.	55
4.3.Dialquilações dos derivados do ácido de Meldrum utilizando α - halocetonas.	58
4.4.Preparação das 4,5-dihidro-3-(2H)-piridazinonas substituídas ..	61
4.5.Redução dos compostos nitro aromáticos	65
4.6.Síntese dos agentes alquilantes.....	67
4.7.Síntese dos produtos N-alkilados	68
4.8.Hidrólise dos derivados da 4,5-dihidro-3-(2H)-piridazinona contendo a porção fenilazafenilacetato de metila	78
4.9.Síntese dos derivados da 3(2H)-piridazinona dissubstituída	79
6.SEÇÃO EXPERIMENTAL.....	85
6.1.Materiais e métodos.....	85
6.2. Reagentes.....	85
6.3. Procedimento	85
7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Quatro sinais da Inflamação desenhado por Willoughby ⁵	28
Figura 2 – Histamina (a) e Serotonina (b).....	28
Figura 3 –Estruturas da Bradicinina (BK) e da Calidina (KD)	31
Figura 4 – Estrutura Captopril.....	32
Figura 5 – Esquema da estrutura do receptor B ₁ da BK.....	34
Figura 6 – Esquema da estrutura do receptor B ₂ da BK.....	34
Figura 7 - Interação do ligante com o receptor – Ativação da proteína G.	35
Figura 8 – Metabólitos do receptor B ₁ da BK.....	37
Figura 9 – Estrutura molecular do Icatibant (D-Arg ¹ -Arg ² - Pro ³ - Hyp ⁴ - Gly ⁵ - Thi ⁶ - Ser ⁷ -D-Tic ⁸ - Oic ⁹ - Arg ¹⁰).....	38
Figura 10 – Estrutura MEN11270 (DArg-Arg- Pro- Hyp- Gly- Thi- c(Dab-D-Tic-Oic- Arg)).....	39
Figura 11 – Fr 172357: Antagonista não peptídico do Receptor B ₂ da BK.	40
Figura 12 – Primeiros antagonistas da BK.....	41
Figura 13 – Antagonistas des-Arg ⁹ -HOE140 e des-Arg ⁹ -NPC1773	42
Figura 14 – Antagonista do AT ₁ , Losartan.....	43
Figura 15 – Estrutura dos antagonistas não peptídicos do receptor B ₁ da BK sintetizados pela Sanofi.	43
Figura 16 – Composto sintetizado pela Merck da classe das Benzodiazepinas.....	44
Figura 17 – Composto da classe das dihidroquinoxalinonas.....	44
Figura 18 – sítio de ligação do modelo do receptor B ₁ com o antagonista dihidroquinoxalinona.....	45
Figura 19 – Composto sintetizado pela Merck da série Oxopiperazina acetamida.....	45
Figura 20 – Composto sintetizado pela Merck da série 2,3- diaminopiridinas.....	46
Figura 21 – Emorfazona.....	47
Figura 22 - Modelo de antagonista não peptídico do receptor B ₁ da BK contendo o heterociclo dohidropiridazinona	48
Figura 23 – Espectro de RMN de ¹ H do 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)- 1,3-dioxano-4,6-diona (4) (400 MHz, CDCl ₃)	56

Figura 24 – Espectro de IV do 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (4) em KBr.....	57
Figura 25 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto do 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (4) (100 MHz, CDCl_3).....	57
Figura 26 – Espectro de ^1H RMN do composto 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-5-[2-oxo-2-(4-fenil)etil]-1,3-dioxano-4,6-diona (8) (400MHz, CDCl_3).....	59
Figura 27 - Espectro de ^{13}C RMN do composto 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-5-[2-oxo-2-(4-fenil)etil]-1,3-dioxano-4,6-diona (8) (100MHz, CDCl_3).....	60
Figura 28 - Espectro de IV do composto 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-5-[2-oxo-2-(4-fenil)etil]-1,3-dioxano-4,6-diona (8) em KBr.....	61
Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H do composto 6-(4-fenil)-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona (14) (200, MHz, DMSO-d_6).....	62
Figura 30 - Espectro de ^{13}C RMN do composto 6-(4-fenil)-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona (14) (50 MHz, DMSO-d_6).....	63
Figura 31 – Espectro de IV do composto 6-(4-fenil)-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona (14) em KBr.....	64
Figura 32 – Espectro de ^1H RMN do composto 6-fenil-4-(4-aminobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona (18) (200MHz, DMSO-d_6).....	66
Figura 33 – Espectro de IV do composto 6-fenil-4-(4-aminobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona (18) em KBr.....	67
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H do composto 24 (400MHz, CDCl_3).....	69
Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 24 (400MHz, CDCl_3).....	70
Figura 36 – Espectro de IV do composto 24 em KBr.....	70
Figura 37 – Espectro ampliado de RMN de ^1H do composto composto 24 (400MHz, CDCl_3).....	72
Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H do composto 24 (200MHz, DMSO-d_6).....	72
Figura 40 – Espectro de IV do composto 26 (KBr).....	73
Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 30 (50MHz, CDCl_3).....	78
Figura 43 – Espectro do composto 32 (400MHz, DMSO-d_6).....	79
Figura 44 – Espectro de RMN de ^1H composto 34 (200MHz, DMSO-d_6).....	81

Figura 45 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **34** (50MHz, DMSO- d_6) 82

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Formação de dihidropiridazinonas e piridazinonas.	53
Esquema 2 – Condensação redutiva do ácido de Meldrum com aldeídos aromáticos na presença de TEAF	53
Esquema 3 – Reação de alquilação do produto 2 com α -haloacetona e posterior ciclização com hidrazina.	54
Esquema 4 – Reações de condensação redutiva com os respectivos 3-Nitrobenzaldeído e 4-Nitrobenzaldeído	55
Esquema 5 – mecanismo proposto para a formação do produto monoalquilado.	58
Esquema 6 – Reações de dialquilação com os derivados do ácido de Meldrum.	59
Esquema 7 – Mecanismo proposto para a formação do derivado dialquilado do ácido de Meldrum.	61
Esquema 8 – preparação das dihidropiridazinonas.	62
Esquema 10 – Reação de redução do grupo nitro.	66
Esquema 11 – Preparação dos agentes alquilantes 2-bromo-2-fenilacetato de metila e 2-bromo-2-fenilacetoneitrila.	68
Esquema 12 - Reação dos derivados <i>N</i> -alquilados	68
Esquema 13 – Mecanismo proposto para a reação de <i>N</i> -alquilação	74
Esquema 14 – Tabela de rendimento das reações tendo como solvente o THF.	75
Esquema 15 – Tabela do rendimento das reações com óxido de prata como reagente.	76
Esquema 16 – Reação dos compostos tosilados.	76
Esquema 17 – Reação de hidrólise básica dos compostos esterificados.	79
Esquema 18 – Obtenção do sistema piridazinona através da oxidação dos derivados 4,5-dihidro-3-(2H)-piridazinona	80
Esquema 19 – formação dos composto pridizaniônicos.	80
Esquema 20 – Produtos da reação de oxidação das dihidropiridazinonas na presença de 2eq. de CuCl_2 sob refluxo em CH_3CN	81

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SIMBOLOS

AcOEt – Acetato de etila
AcOH – Ácido acético
AcONa – Acetato de sódio
Arg – Arginina
Asn – Asparagina
Asp – Ácido aspártico
BK – Bradicinina
Bz₂O₂ – Peróxido de benzoila
CCD – Cromatografia de camada delgada
CHN – Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio
d – Duplete
DMAP – 4-Dimetilaminopiridina
DMF – Dimetilformamida
DMSO-d₆ – Dimetilsulfóxido deuterado
Gln – Glutamina
Glu – Ácido glutâmico
Gly – Glicina
H – hora
Hyp – Hidroxiprolina
Hz – Hertz
Ile – Isoleucina
IV – Infravermelho
J – Constante de acoplamento
KD – Calidina
L – Litro
Leu – Leucina
m – Multiplete
MeOH – Metanol
NBS – *N*-Bromosuccinimida
Phe – Fenilalanina
ppm – parte por milhão
Pro – Prolina
Rf – Fator de retenção
s – Simpleto
Ser – Serina
t – Triplete

T – Temperatura

TEAF – Formiato de trietilamônio

THF – Tetrahidrofurano

Trp – Triptofano

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

1. INTRODUÇÃO

Inflamação é uma reação do organismo frente a uma infecção ou uma lesão dos tecidos, onde a região afetada fica avermelhada devido ao aumento do fluxo do sangue.¹ Ela consiste numa resposta, natural e protetora do organismo, para conter e isolar a lesão, eliminando os microorganismos invasores, inativando as toxinas, dando assim, início ao reparo e cura da célula.² Esta resposta ao processo inflamatório se dá envolvendo várias partes do organismo, desde o tecido conjuntivo, como o plasma, veias e artereas, e outros constituintes celulares e extracelulares. Todo esse processo complexo se torna necessário para a sobrevivência do homem.³ Podemos dizer, que se nosso organismo não realizasse todo este processo, as lesões não cicatrizariam, deixando as feridas abertas e causando assim infecções cada vez maiores. Estas então, se tornando cada vez mais nocivas levando a danos irreparáveis a vida do indivíduo.

Os estudos sobre Inflamação são realizados desde a antiguidade. É conhecido que o romano Celso, foi o primeiro a descrever as quatro características típicas da inflamação, definindo assim, os sinais cardinais da inflamação, sendo estes: Calor, Rubor, Edema, Dor, que é representada pela popular figura abaixo, atribuída por Willoughby (Figura 1). Mas, a caracterização destes fenômenos foi baseado somente em órgãos passíveis de visualização a olho nu, como a pele e a garganta por exemplo.⁴ O estudo real da inflamação, contudo começou no meio do século XIX, quando métodos científicos começam ser aplicados a vários casos de infecção por germes e virus. E dentre os vários cientistas que estudaram a inflamação, temos que destacar Virchow, como o precursor do estudo sobre Patologia celular. Seu livro publicado em 1871, diz que o processo inflamatório deriva de um aumento na atividade celular (Irritabilidade Nutritiva), para esta encontrar uma apropriada fonte de nutrientes nas superfícies teciduais. E com isso, no decorrer dos séculos, outros cientistas foram descobrindo a rede complexa de interações que ocorrem no processo inflamatório.⁵

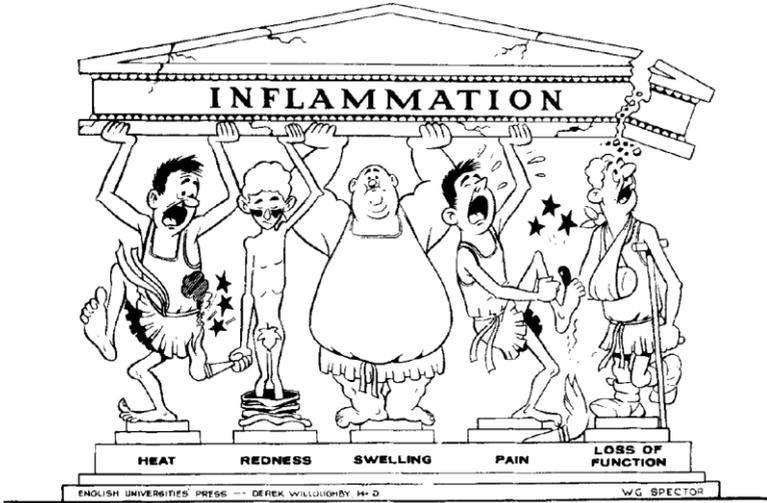


Figura 1 - Quatro sinais da Inflamação desenhado por Willoughby⁵.

1.1. Processo Inflamatório

Como dito anteriormente, quando o corpo sofre algum tipo de lesão, o organismo, tentando impedir algum tipo de infecção, trata então de aumentar a permeabilidade vascular e do fluxo sanguíneo, tornando o local afetado avermelhado, devido ao calor, rubor e edema, sintomas descritos por Celso.

Para regular essa permeabilidade, o corpo libera alguns mediadores específicos, que são produzidos diretamente no local lesionado. Podemos destacar as moléculas histamina e serotonina. (Figura 2)

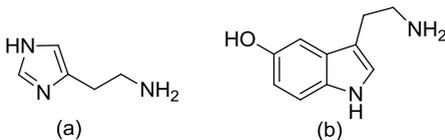


Figura 2 – Histamina (a) e Serotonina (b).

O organismo, notando um agente agressor, acaba por liberar os leucócitos (Glóbulos Brancos) onde estes, por um processo chamado de quimiotaxia (Migração de células em direção a um mediador químico), atravessam a parede vascular e dirigem-se para o local inflamado. Através da fagocitose, os glóbulos brancos então inativam o agente agressor, e os liberam através da parede celular, o chamado de exsudato.¹ Todo este processo é relativo a fase aguda da inflamação, onde o organismo responde imediatamente a um agente nocivo e possui curta duração. Mas, as vezes esta resposta inflamatória não é suficiente, mantendo o tecido lesionado.

A partir daí, com a persistência do agente inflamatório e a não-resposta aos seus anticorpos, mantendo assim a inflamação, desencadeia-se então a inflamação crônica, ou seja uma reação persistente ao organismo. As características deste fenômeno crônico são a infiltração por células mononucleares como linfócitos, plasmócitos, e macrófagos, proliferação de fibroblastos (produzem fibras, atuantes no processo de cicatrização), destruição tecidual e dor.

Em resposta a essa agressão, o organismo libera várias substâncias conhecidas mediadores químicos.⁶ Sua função, de modo geral, consiste tanto em potencializar algum determinado fenômeno, como também existem outros de classe oposta, com o efeito inverso, os chamados mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios.

Estes mediadores químicos são provenientes do plasma sanguíneo e também da própria célula.

1.1.1. Mediadores Pró-Inflamatórios de origem celular

Podemos destacar dentro desta classe, as histaminas, os metabólitos do ácido araquidônico (podemos destacar as Prostaglandinas e os Leucotrienos), fator de ativador de plaquetas, Citocinas e neuropeptídeos.

As Histaminas exercem seu efeito fisiológico mediante interação com três diferentes tipos de receptores de célula alvo, chamados H1, H2 e H3. H1 promove a contração da musculatura lisa de vários órgãos e aumento da permeabilidade dos capilares venosos (drogas genericamente conhecidas como anti-histamínicas bloqueiam estes receptores). H2 aumenta a secreção de ácido gástrico e de muco nas vias aéreas e H3

afeta principalmente a síntese de histamina e sua liberação por mastócitos e basófilos.

Dentre os metabólitos do ácido Araquidônico, as Prostaglandinas têm funções inflamatórias, induzindo febre, hiperalgesia e vasodilatação. Os leucotrienos possuem também funções de vasodilatação, como aumento da permeabilidade vascular e também no processo de quimiotaxia dos leucócitos.⁷

Os neuropeptídeos são mediadores liberados pelas terminações nervosas aferentes nociceptivas (inflamação neurogênica). Ocorrem em fases tardias da asma, rinite alérgica, doença intestinal e artrites.

Já as Citocinas, considerado um dos mais importantes mediadores de origem celular, são responsáveis pela movimentação dos leucócitos, incluindo sua migração para locais de inflamação tecidual, a partir do sangue. Estas podem ser constitutivas ou induzidas. As constitutivas são produzidas normalmente em vários tecidos e recrutam leucócitos, principalmente linfócitos, para esses tecidos na ausência de inflamação. As quimiocinas induzidas (ou inflamatórias) são produzidas por várias células em resposta a estímulos inflamatórios e recrutam leucócitos para locais de inflamação.⁸

1.1.2. Mediadores Pró-Inflamatórios de origem plasmática

Estes mediadores são produzidos em uma forma inativa, e ativado somente por proteases plasmáticas que promovem a cascata de coagulação, sistema complemento e posterior geração das Cininas.⁴

Um exemplo é a Angiotensina, um oligopeptídeo, derivado do angiotensinogênio que é o substrato presente no plasma. Pode existir em duas formas, chamadas de Angiotensina I e Angiotensina II, decapeptídeo e octapeptídeo respectivamente. Possui um importante papel dentro do organismo, no sistema renina-angiotensina. Este sistema regula a pressão sanguínea, balanço de eletrólitos, secreção hormonal e função renal. É por este sistema que são liberados os receptores da Angiotensina II, chamados de AT₁ e AT₂, estas relacionadas a vários tipos de controle pelo corpo, desde células cardiovasculares, renais, neuronais, hepáticas e entre outras.

As cininas (do grego *kineo*, significado de mover-se) são oligopeptídeos sintetizados no plasma e/ou líquido intersticial a partir de

proteínas de elevado peso molecular, encontrando-se envolvidas numa série de eventos biológicos, incluindo vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, modulação da dor, contração/relaxamento da musculatura lisa e efeitos na proliferação celular. A história das cininas se inicia em 1909, quando dois cirurgiões franceses observaram discreta queda da pressão arterial num paciente submetido a injeções intravenosas de frações extraídas da urina humana. A substância responsável pelo efeito hipotensivo deveria estar sendo excretada pelo rim, e a busca de sua origem resultou, em 1930, na descoberta de uma substância hipotensora extraída do parênquima pancreático, chamada de caliceína. Foi descoberto mais tarde, que pela ação das caliceínas, o corpo produzia as Calidinas (KD). Em 1949, Rocha e Silva demonstrou que o sangue, quando incubado com tripsina, produzia um agente que contraía o útero da cobaia, e que a resposta tecidual ocorria de forma mais lenta quando comparada a resposta à histamina. O novo agente foi denominado bradicinina (BK).⁹ Sendo que a Bradicininina (BK) e a calidina (KD), eram diferenciadas somente por um aminoácido, mas que possuem as mesmas propriedades fisiológicas e farmacológicas. (Figura 3)

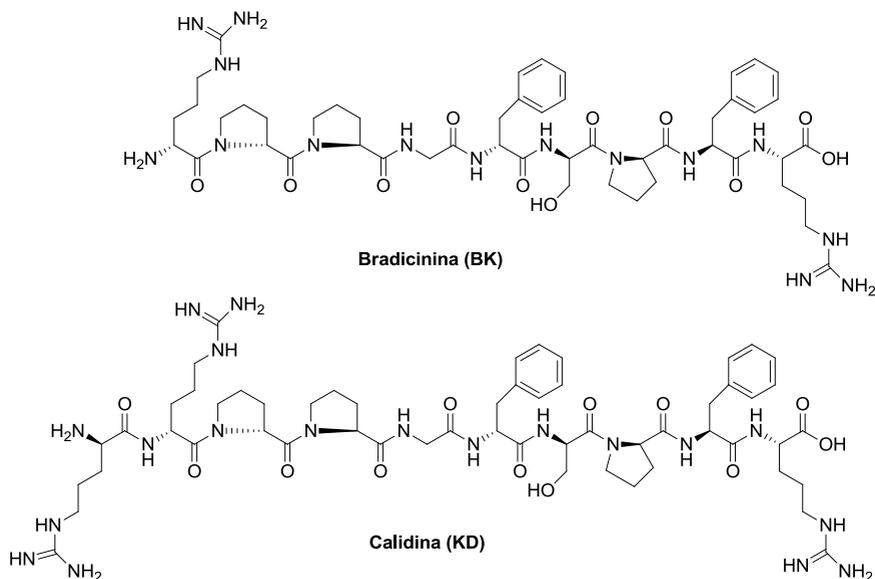


Figura 3 –Estruturas da Bradicininina (BK) e da Calidina (KD)

1.2. Bradicinina

As Bradicininas vem da classe das cininas e é considerado um dos peptídeos mais importantes de uma série de processos patológicos que ocorrem depois de uma lesão tecidual. Este poderoso peptídeo (cadeia peptídica de 9 aminoácidos) pró-inflamatório foi descoberto no Brasil, por Rocha e Silva e colaboradores no Instituto Biológico de São Paulo. Rocha e Silva, introduziu este nome em reconhecimento ao seu estudo, onde ele pretendia observar se a injeção destes princípios peptídicos liberados pelas proteínas plasmáticas da Tripsina e também se injetados os venenos de cobras resultaria em contrações lentas na musculatura lisa dos porquinhos-da-índia. Porém, em uma de suas amostras, ele acabou identificando uma nova substância, que era liberada pela ação do veneno da *Bothrops Jararaca* no sangue. Esta substância acabava por causar uma contração lenta na musculatura lisa localizada no intestino de cobais. Por fim, lançaram um trabalho em 1949 na qual nomearam esta nova de bradicinina (Resultado das palavras *bradys* = lento e *kinesis* = movimento).¹⁰ A correta sequência nonapeptídica porém só foi determinada em 1960. Outra importante contribuição nesta década, foi a do cientista Sérgio Ferreira, discípulo de Rocha e Silva, na qual isolando do veneno da *Bothrops Jararaca* um princípio ativo, que foi capaz de intensificar a resposta à bradicinina. Para este princípio ativo, foi denominado FTB (fator potenciador da bradicinina).¹¹ Este novo princípio ativo, tinha em sua constituição peptídeos, que atuavam inibindo a Cinanase II (enzima do organismo que catalisa a degradação da bradicinina e também inibe a formação da angiotensina II, substância pressora). Através desse novo princípio ativo surgiu um dos medicamentos mais usados e antigos que existem, o Captopril (Figura 4). O Captopril é o primeiro medicamento anti-hipertensivo sintético. Foi produzido em 1977, por Cushman e Ondetti, estes pesquisadores do laboratório farmacêutico norte-mericano Squibb Institute for Medical Research.

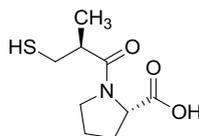


Figura 4 – Estrutura Captopril

Mesmo com o captopril sendo desenvolvido a partir desta enzima encontrada no veneno da *Bothrops Jararaca*, os nomes tanto de Ferreira, como de Rocha e Silva não foram incluídos na patente do medicamento. Mesmo assim, os dois tiveram um grande prestígio com a comunidade científica da época, sempre sendo citados e se tornando assim, os brasileiros com maior números de citações em periódicos da época.

A partir da descoberta da Bradicininina (BK), houve um grande número de estudos e processos biológicos relacionados a mesma, e com estas investigações viram que, em diversas espécies de animais, como nos mamíferos por exemplo, a BK provoca contração e também o relaxamento da musculatura lisa, no controle da pressão sanguínea, vasodilatação e também no controle da inflamação, atuando na ativação de células inflamatórias e nas respectivas respostas inflamatórias relativas a dor.^{12,13} Ela ativa fibras do tipo A delta e fibras do tipo C nos nervos sensoriais produzindo dor e hiperalgesia, outro estudo relacionado é que a BK parece estar associada a processos tumorais, transformando alguns tipos celulares.¹⁴ Em 1989, Woll e Rozengurt encontraram a primeira evidência da presença destes receptores da bradicininina em câncer de pulmão.¹⁵ Acredita-se também que a Bradicininina pode estar envolvida em outros tipos de processos e doenças como é o caso da asma, , alergia, artrite reumática e pancreatite aguda, entre outros.¹¹

Outro importante fator que podemos relatar sobre a bradicininina é em relação a sua forma. A BK ela é um nonapeptídeo de estrutura molecular (Arg¹-Pro²-Pro³-Gly⁴-Phe⁵-Ser⁶-Pro⁷-Phe⁸-Arg⁹), pertencente ao grupo das Cininas (citado anteriormente), na qual dentro deste grupo também estão as calicreínas.

Sobre as calicreínas, este é ativado pelo do fator de Hageman, que também resulta na estimulação de diversas enzimas proteolíticas e no conseqüente desencadeamento de uma série de eventos bioquímicos, entre os quais a coagulação sanguínea, a fibrinólise e também o sistema complemento e o sistema calicreína-cininas. As cininas são rapidamente inativadas por enzimas extremamente potentes, chamadas cininases I e II, distribuídas pelos tecidos e no plasma, de forma que sua meia-vida é extremamente curta. A cininase I, presente no sangue, é responsável por 90% da metabolização das cininas plasmáticas, resultando na formação de metabólitos biologicamente ativos (des-Arg-bradicininina e des-Arg-calidina). A cininase II, localizada na superfície das células endoteliais pulmonares, é responsável pela degradação das cininas a peptídeos

inativos, e constitui-se na mesma enzima que converte a angiotensina em angiotensina II.¹⁶

1.2.1. *Bradicinina: Receptores*

A Bradicinina tem seus efeitos biológicos ligados a ativação dos seus respectivos dois receptores: Chamados de B₁ e B₂. (Figura 5 e 6).

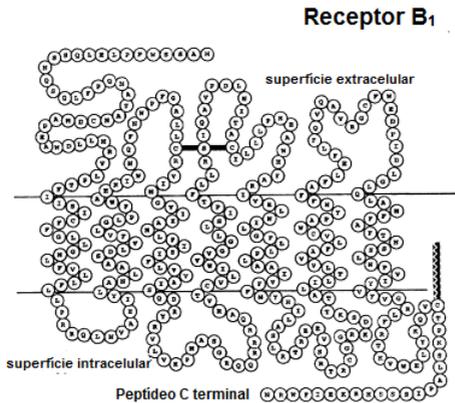


Figura 5 – Esquema da estrutura do receptor B₁ da BK

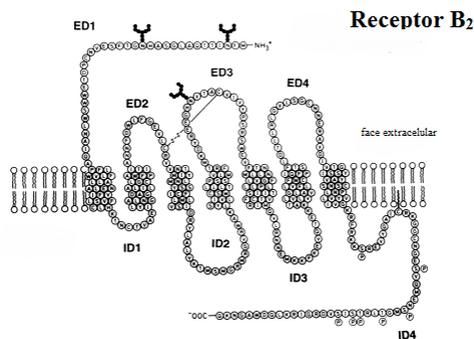


Figura 6 – Esquema da estrutura do receptor B₂ da BK

Tanto o receptor B_1 quanto o receptor B_2 pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G. Possuem sete domínios hélice transmembrana, uma característica destes receptores.

Um dos grandes problemas desta classe de receptores é que por serem proteínas do tipo transmembrana, há então uma grande dificuldade em se obter a estrutura cristalina devido a hidrofobicidade. Por isso, os estudos de “docking” (modelagem molecular) são realizados com modelos homólogos.

A ativação destes receptores se dá pela interação com ligantes, que induzem uma mudança de origem conformacional dentro do receptor, dando início ao ciclo de atividade da proteína G (Figura 7), esta chamada assim devido pois ela se liga aos nucleotídeos guanínicos. A proteína G é composta por 3 subunidades, chamadas de α , β e γ . Quando estão no seu estado desativado, há uma guanosina difosfato ligada à subunidade α . Quando ocorre a ativação da proteína G, ocorre uma troca por guanosina trifosfato (GTP), desencadeando a dissociação da subunidade α , do complexo $G\beta\gamma$. Ambas unidades $G\alpha$ e $G\beta\gamma$ ativam diferentes cascatas de sinalização e proteínas efetoras. Quando o ligante se separa do receptor, a proteína G é desativada, ocorre a remoção de fosfato da GTP ocasionando a recombinação das subunidades.

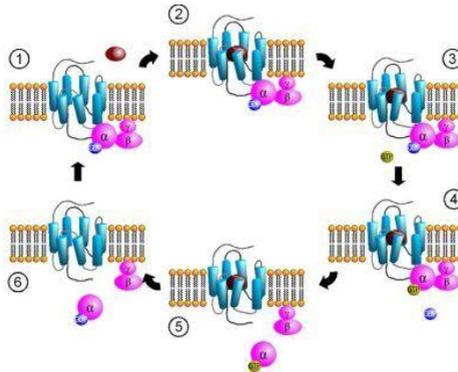


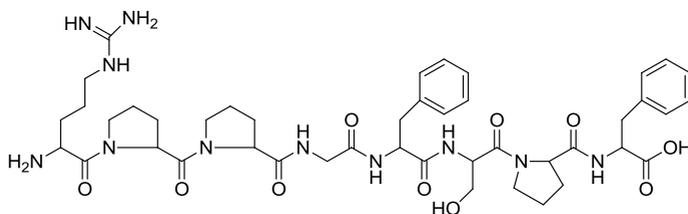
Figura 7 - Interação do ligante com o receptor – Ativação da proteína G.

1.2.2. Receptor B₂ da Bradicinina

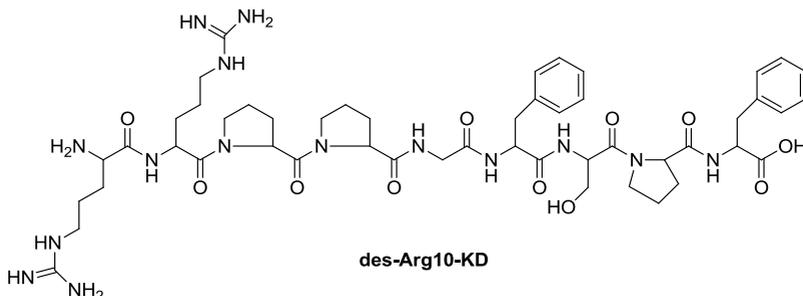
O receptor B₂ da BK (Figura 6) está constituído em vários tecidos celulares e é responsável pela maioria dos efeitos da bradicinina.¹⁷ Ela é constitutiva e amplamente expresso pelo sistema nervoso central e periférico, mediando muitos dos efeitos das bradicinina. Também é conhecido que a bradicinina, atuando via receptor B₂, estimula a liberação do ácido araquidônico com subsequente formação da prostaglandina E₂ ou prostaglandina I₂.¹⁸ A bradicinina, via receptor B₂ é responsável pela fase aguda da inflamação. Suas respectivas funções são controladas por mecanismos de curta duração, sendo assim, envolvendo uma rápida dissociação do ligante e dessensibilização do receptor. Evidências sugerem que a própria BK e a calidina são agonistas endógenos deste receptor enquanto as caliceínas e outras proteases ativam este receptor, independentemente da liberação da BK.¹²

1.2.3. Receptor B₁ da Bradicinina

O receptor B₁ da BK (Figura 5) é seletivo, praticamente inexistente em tecidos normais e saudáveis, mas presente quando há alguma lesão ou infecção nos tecidos sendo assim induzido. Este receptor é sugerido como o pivô de diversas doenças crônicas envolvendo dores e inflamação, como asma, osteoartrite, câncer e dores neuropáticas. Sua indução é realizado pelos metabólitos da BK (des-Arg⁹-BK) e da calidina (des-Arg¹⁰-KD), (Figura 8)



des-Arg9-BK



des-Arg10-KD

Figura 8 – Metabólitos do receptor B₁ da BK

Em um estudo de mutagênese realizado pelo laboratório Merck, vários aminoácidos do receptor B₁ da BK que participam na ligação com os ligantes foram examinados. Neste estudo foram feitas 17 mutações no receptor B₁ e realizou-se ensaios de ligação com os agonistas e antagonista endógenos do receptor B₁.¹⁹ Para se poder comparar os dados de mutagênese, um modelo homólogo ao receptor B₁ foi criado, tendo base a estrutura cristalina da rodopsina bovina e os modelos de ligação com os agonistas e antagonistas foram desenvolvidos com a integração destes dados da mutagênese. Os resultados obtidos indicaram que tanto os peptídeos agonistas quanto os antagonistas ocupam o mesmo bolso de ligação, tendo apenas algumas variações nas terminações carboxílicas dos peptídeos e dos aminoácidos receptores, estes importantes para sua interação nesse bolso de ligação, que reflete também em diferenças conformacionais entres estes semelhantes peptídeos.

Outro resultado sobre o receptor B₁ é que comparada a dessensibilização com o receptor B₂, o B₁ possui um dessensibilização mais limitada. Com isso uma dissociação mais lenta do ligante o que

permite uma ativação contínua promovendo dor e inflamação. Vale destacar que o metabólito agonista natural do receptor B₁ tem meia-vida mais longa que o metabólito agonista natural do receptor B₂, ou seja a própria BK.¹²

1.2.4. Antagonistas do Receptor B₂ da Bradicinina

O primeiro antagonista do receptor B₂ da bradicinina foi descoberto em 1985 por Vavrek e Stewart, que mudou a posição dipeptídica do aminoácido terminal Phe⁸-Arg⁹ da bradicinina, com a substituição da parte Pro⁷ pelo resíduo D-Phe. A Partir daí, vários antagonistas foram desenvolvidos nesta década incorporando diferentes grupos na posição 7 do nonapeptídeo da BK.²⁰ Porém, estes peptídeos resultantes destas modificações sofriam de falta de seletividade para o receptor B₂ assim como resultavam em agonismo parcial. Para tentar resolver essas deficiências apresentadas pela primeira geração de antagonistas, foram desenvolvidas uma segunda e terceira geração de antagonistas peptídicos, desta vez com a introdução de aminoácidos não proteinogênicos, o que acabou gerando um enorme ganho na potência na atividade antagonista. Foi através desta abordagem, que surgiu o Icatibant, ou chamado também de HOE-140, um decapeptídeo criado sinteticamente (Figura 9).¹³

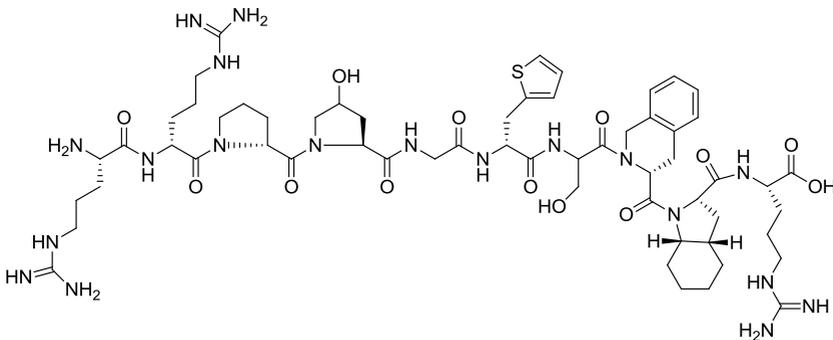


Figura 9 – Estrutura molecular do Icatibant (D-Arg¹-Arg²-Pro³-Hyp⁴-Gly⁵-Thi⁶-Ser⁷-D-Tic⁸-Oic⁹-Arg¹⁰)

Devido a sua afinidade com o receptor B_2 da BK, o Icatibant serviu como referência para a síntese de novos análogos de antagonistas, como por exemplo o MEN11270 (Figura 10). Nota-se que a região carbóxi-terminal foi ciclizada para promover uma restrição na conformação de rotação beta que parece preservar a interação ligante-receptor.²¹

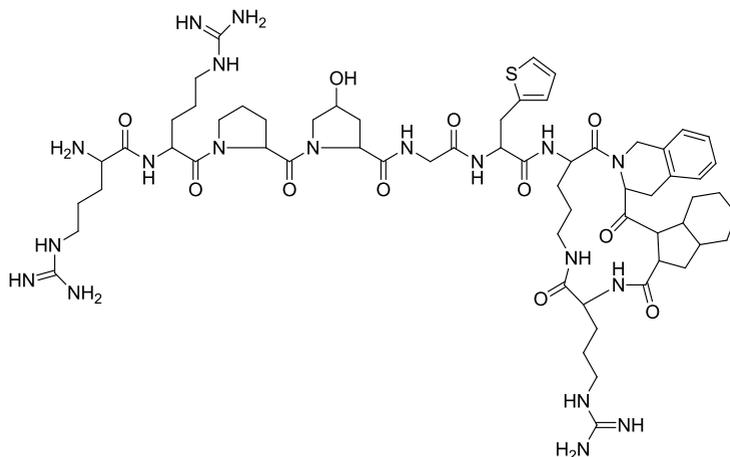


Figura 10 – Estrutura MEN11270 (DArg-Arg- Pro- Hyp- Gly- Thi-c(Dab-D-Tic-Oic- Arg))

Porém, estes antagonistas peptídicos possuíam uma limitação: sua rápida degradação metabólica. Com isso, houve um estímulo para se desenvolver novos antagonistas, agora não peptídicos do receptor B_2 , que possibilitaram estudos de caracterização e também uma avaliação do papel deste receptor em diversos processos biológicos.

Baseando-se nas estruturas dos antagonistas da angiotensina II (ATII), Fujisawa e pesquisadores explorando a relação entre a ATII e a BK, criaram uma série de quinolinas e imidazolpiridinas, que possuíam uma maior afinidade com o Receptor B_2 . Um deles, o antagonista Fr 172357, mesmo possuindo uma atividade com o receptor B_2 , este apresentou atividade cruzada, já que também interagiu com outros receptores.²¹ (Figura 11).

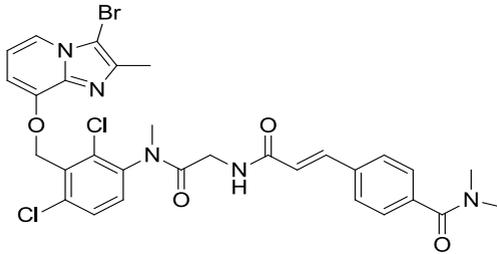


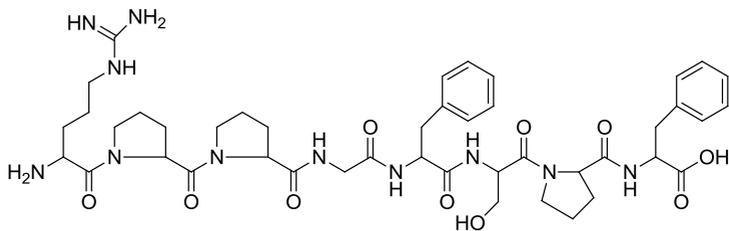
Figura 11 – Fr 172357: Antagonista não peptídico do Receptor B₂ da BK.

A partir daí, outros antagonistas não peptídicos foram desenvolvidos e descritos na literatura, mas todos se mostraram pouco efetivos, sendo alguns menos potentes em receptores B₂ humanos do que nos receptores B₂ de cobaias e outros, embora potentes, apresentaram atividade agonista parcial.²²

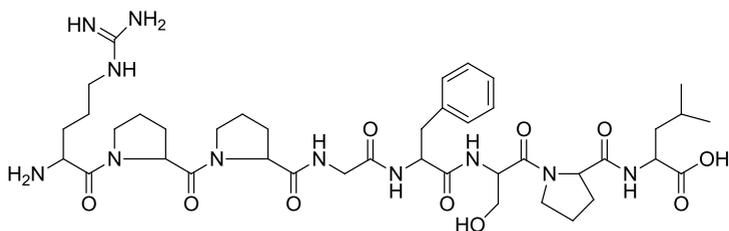
Sobre a utilização destes antagonistas dos receptores B₂ da BK como alvo terapêutico, ainda há certa desconfiança, já que estudos de inativação do receptor B₂ em roedores mostraram que esse tipo de receptor está envolvido na regulação cardiovascular normal.²¹ Contudo, há um grande potencial terapêutico para os receptores B₁ da bradicinina, já que estudos com modelos animais foram realizados e suportados. Em um estudo de mutação genética com camundongos com o gene para o receptor B₁ inativo, foi observado que os animais com deficiência do receptor B₁ mostraram uma considerável redução da sensibilidade a estímulos dolorosos.²³

1.2.5. Antagonistas do Receptor B₁ da bradicinina

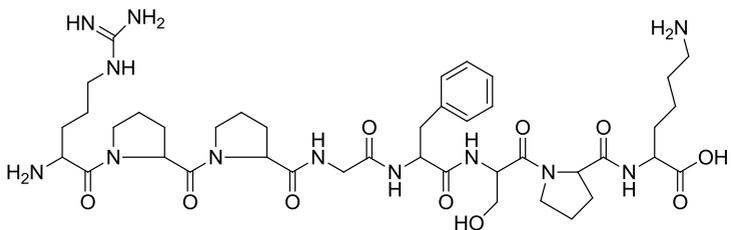
A descoberta dos antagonistas do receptor B₁ da bradicinina ocorreu na década de 70, bem anterior aos antagonistas do receptor B₂, com os precursores [Leu⁸]des-Arg⁹-BK e pela [Lys]des-Arg⁹-BK (Figura 12), estes retirando o resíduo Phe do C- terminal. Mesmo assim, estes só eram usadas como ferramentas para caracterização de respostas biológicas provocadas pela ativação dos receptores B₁ pois ambos antagonistas retinham uma atividade agonista parcial.²⁴



des-Arg9-BK - Agonista



[Leu8]des-Arg9-BK - Antagonista



[Lys8]des-Arg9-BK - Antagonista

Figura 12 – Primeiros antagonistas da BK

Após descobrirem que o receptor B_1 é expresso em condições crônicas da inflamação, inicia-se um estudo mais aprofundado. A partir de substituições de aminoácidos específicos, aumentou-se a potência e a estabilidade dos compostos da primeira geração, surgindo os antagonistas des-Arg⁹-HOE140 e des-Arg⁹-NPC1773 (Figura 13).²⁵ Publicados em 1991, por Wirth e colaboradores, notaram que o aumento de sua afinidade e também de sua estabilidade metabólica estava relacionada a presença de aminoácidos *N*-Terminais.¹⁰

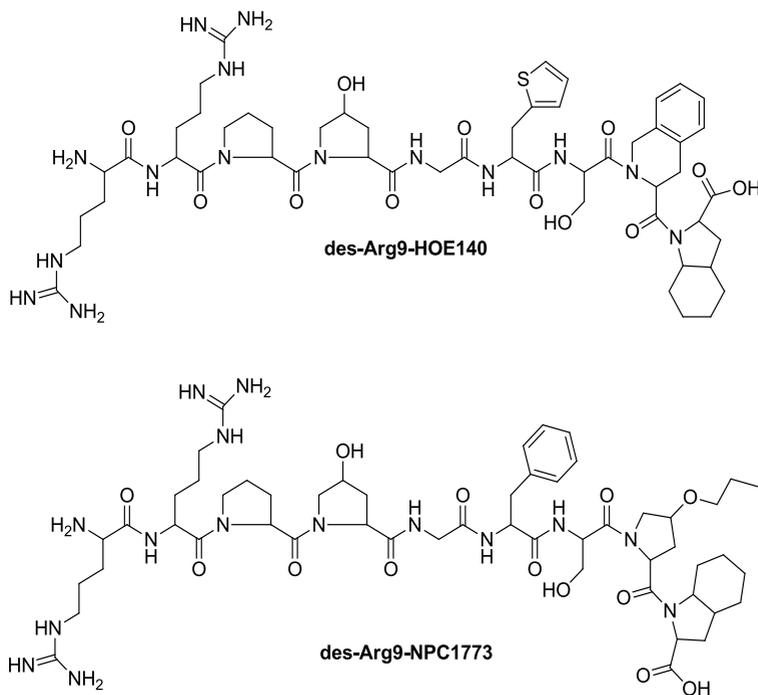


Figura 13 – Antagonistas des-Arg⁹-HOE140 e des-Arg⁹-NPC1773

Novamente, estes antagonistas possuíam uma rápida degradação proteolítica e uma biodisponibilidade oral muito limitada. Alternativamente, tentam desenvolver antagonistas não peptídicos da BK. A partir destes estudos, foi observado que o sítio ativo do receptor B_1 se comportava similarmente com outro sítio, estudado anteriormente, que era o do receptor da Angiotensina AT com o seu respectivo antagonista

Losartan (antagonista não peptídico do receptor AT₁) (Figura 14). Estes estudos mostraram que o sítio deve ser relativamente pequeno para que consigam se ligar aos antagonistas não peptídicos menores.

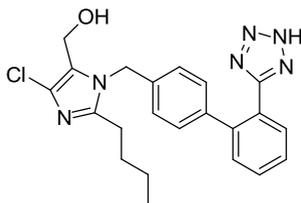


Figura 14 – Antagonista do AT₁, Losartan

No entanto, o primeiro antagonista do receptor B₁ da BK foi reportado em 1997, pelo laboratório Sanofi, quando estes requeriram a patente dos derivados *N*-(arilsulfonil) aminoácidos (Figura 15).²²

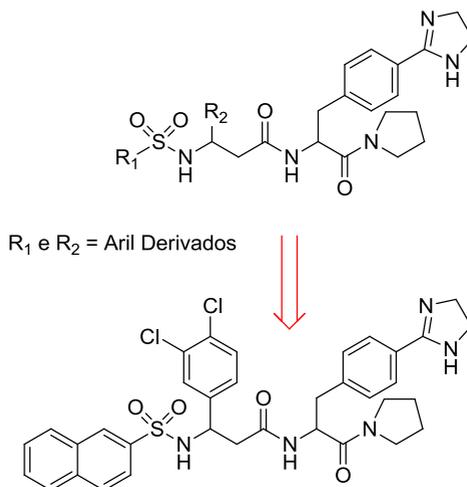


Figura 15 – Estrutura dos antagonistas não peptídicos do receptor B₁ da BK sintetizados pela Sanofi.

Novos antagonistas do receptor B₁ foram reportados somente em 2003, num estudo realizado pelo laboratório Merck. Essa nova classe originou as benzodiazepinas (Figura 16).²⁶ Apesar de tentarem a otimização desta classe trocando as porções básicas desses compostos

para se ligar aos ligantes da proteína G, estes não foram tão eficientes, já que a biodisponibilidade oral não era satisfatória.²⁵

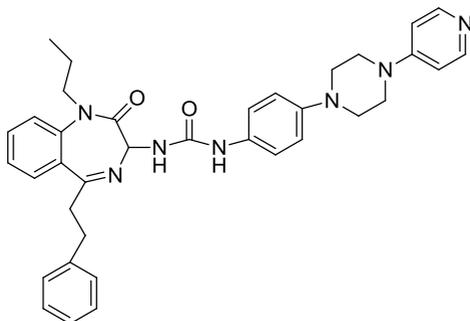


Figura 16 – Composto sintetizado pela Merck da classe das Benzodiazepinas.

Com a limitação das benzodiazepinas, como a biodisponibilidade oral, uma nova classe de antagonistas foi descoberta. Utilizando desta vez métodos de triagem de alto rendimento, foi então sintetizado moléculas contendo o centro dihidroquinoxalinonas (Figura 17).

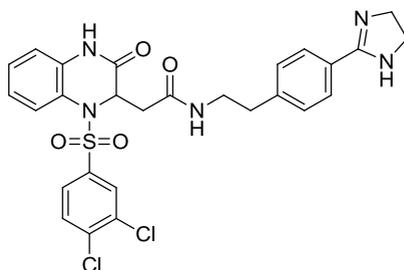


Figura 17 – Composto da classe das dihidroquinoxalinonas.

Para se construir então uma série de derivados antagonistas do receptor B₁ da bradiginina, realizou-se então o estudo de “Docking”, ou modelagem molecular²⁷, na qual o modelo humano do receptor B₁ da bradiginina foi desenvolvido com base na estrutura cristalina da forma inativa da rodopsina bovina, que pertence a mesma família do receptor B₁ humano. Por este estudo de docking, foi observado que o anel dihidroquinoxalinônico está posicionado de forma que este fique na parte mais interna do receptor, na região chamada hidrofóbica, rodeado pelos resíduos de aminoácido Phe302, Ile113 e Trp103, com a porção do

diclobenzeno ocupando a posição externa desta cavidade hidrofóbica, próxima aos resíduos Ile97 e Trp98 (Figura 18). Também observamos que o resíduo Gln295 interage com o oxigênio sulfonílico por interações de hidrogênio. A partir desta análise, nota-se que a porção fenilsulfonamida desempenha um papel importante na ligação substrato-receptor, e com base nessa análise foi sintetizado uma nova série de compostos antagonistas do receptor B₁ da bradicinina utilizando dihidroquinoxalinonas. Mesmo tendo bons resultados de afinidade com o receptor, estes não apresentaram o efeito desejado a respeito da biodisponibilidade oral.²⁷

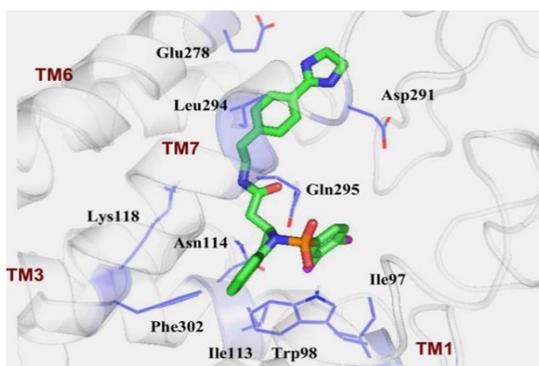


Figura 18 – sítio de ligação do modelo do receptor B₁ com o antagonista dihidroquinoxalinona.

Com o papel importante da porção sulfonamida na ligação substrato-receptor, outra classe de antagonistas foi preparada, as oxopiperazinas acetamidas (Figura 19).²⁸

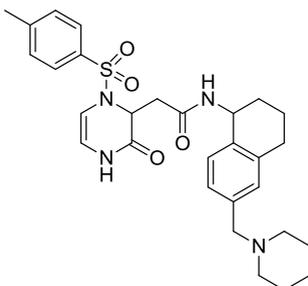


Figura 19 – Composto sintetizado pela Merck da série Oxopiperazina acetamida.

Em outros estudos realizados, a Merck comparando outros medicamentos, principalmente com os antagonistas do AT1, incorporou uma porção bifenilica nestes compostos, na qual surgiu a terceira série de antagonistas: as 2,3-diaminopiridinas (Figura 20). Esta mudança resultou num aprimoramento e numa melhora no perfil farmacocinético e farmacodinâmico da molécula.²⁹

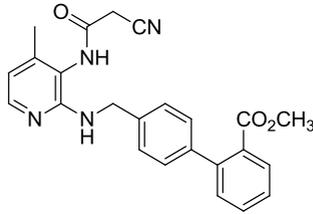


Figura 20 – Composto sintetizado pela Merck da série 2,3-diaminopiridinas.

Diversos estudos e avaliações biológicas foram realizada para estudar estes compostos, e a partir destes resultados verificaram que a mudança dos anéis bifenilicos por outros sistemas análogos resultaram em uma diminuição de afinidade com o receptor B₁ humano. Vendo isso, mostra-se então que a porção bifenilica é realmente importante para a estrutura antagonista do receptor B₁. Mesmo com resultados favoráveis, a molécula ainda está passando por estudos adicionais para determinar se esta poderá se tornar um potencial antiinflamatório.

Atualmente, foi reportado por Fernandes e colaboradores, que o antagonista não peptídico da bradicinina R954 (Ac-Orn-[Oic², α -MePhe, β D-Nal⁷Ile⁸] des-Arg⁹-bradicinina está sendo estudado como uma nova droga antitumoral. Através do estudo de Fernandes, para combate ao tumor de Erlich (Tumor correspondente ao adenocarcinoma mamário do camundongo fêmea), observa-se que o uso do R954 inibiu o crescimento do tumor em até 63%.¹⁵

Os antagonistas não peptídicos do receptor B₁ da bradicinina encontrados na literatura possuem em sua estrutura uma coisa em comum: uma unidade heterocíclica. E uma análise mais detalhada desses trabalhos, vimos que grande parte deles mostram a presença de um anel heterocíclico piridazinônico na estrutura de agentes anti-inflamatórios e também analgésicos.^{30,31,32,33,34,35}

Um exemplo disso é o fármaco chamado Emorfazona (Figura 21), desenvolvido por uma empresa farmacêutica japonesa na década de 80.

Além do efeito analgésico, outros compostos com a mesma subestrutura provaram efeitos nociceptivos, o que resultou num estudo mais aprofundado da molécula.^{36,37}

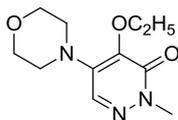


Figura 21 – Emorfazona

Através de estudos clínicos, foi visto que esta unidade heterocíclica pode ser um importante fator na construção de antagonistas que tenham afinidade com o receptor B_1 da BK. Tendo isso como base, a estrutura proposta de uma molécula antagonista neste trabalho provém de uma estrutura similar.

1.3. Estrutura modelo

A partir do estudo de “docking” feito pela indústria Merck com algumas moléculas seletivas para o receptor B_1 , foi possível reconhecer alguns requisitos estruturais propostos para que nossa molécula alvo se torne um potencial antagonista do receptor B_1 .

De acordo com estes dados, há a necessidade de um grupo lateral arílico no sentido de conferir a estrutura deste potencial antagonista um caráter mais lipofílico, que se faz importante para ter a interação com a cavidade hidrofóbica do receptor. Também de essencial importância, a presença do sistema heterocíclico, apto a realizar ligações de hidrogênio com a superfície do receptor e por fim, necessite de grupos funcionais que apresentem interações iônicas com a superfície da proteína receptora. Deste modo, o modelo proposto para ser um antagonista não peptídico do receptor B_1 da bradicinina seguem estes requisitos, conforme mostrado na Figura 22.

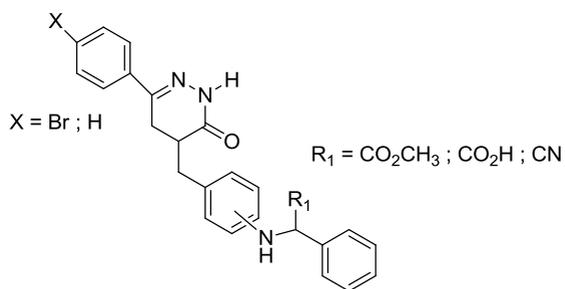


Figura 22 - Modelo de antagonista não peptídico do receptor B1 da BK contendo o heterociclo dohidropiridazinona

2. JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento de novos antagonistas do receptor B_1 da Bradicinina resultará em um salto qualitativo tanto quanto quantitativo no que diz respeito à obtenção e conhecimento numa das áreas mais importantes da ciência, que é a síntese de novos fármacos. Ainda mais no que se diz respeito a inflamação. Não só isso, sintetizar compostos que possam tratar estes estados inflamatórios, sem causar nenhum efeito colateral é outro passo importante.

Neste quesito, podemos dizer que os fármacos existentes no mercado atualmente (analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais), mesmo possuindo o efeito desejado de eliminar a inflamação, causam sérios efeitos colaterais. Com essa carência de medicamentos que possuem na área farmacêutica, levou-nos a buscar técnicas para criar um seletivo antagonista do receptor B_1 , visto que este receptor é induzido e encontrado somente em condições crônicas da inflamação e não em condições normais. Dada a importância do envolvimento deste receptor no processo inflamatório crônico, torna-se atrativo o desenvolvimento de metodologias de síntese de antagonistas para esse receptor.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Nas seções anteriores, foram mostradas algumas estruturas de alguns antagonistas do receptor B₁ da bradicinina contendo como principal semelhança, uma unidade heterocíclica. Com base na similaridade estrutural do sistema, este trabalho tem como objetivo principal a utilização de dihidropiridazinonas e piridazinonas como unidade heterocíclica para construção de novos modelos potenciais antagonistas não peptídicos do receptor B₁ da bradicinina

3.2. Objetivos Específicos

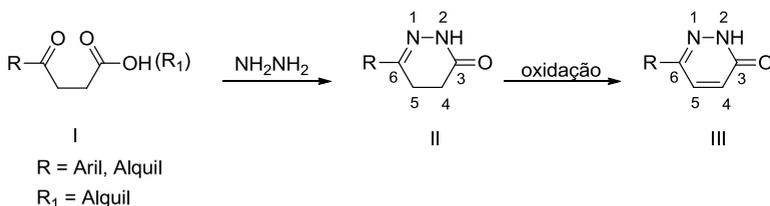
A construção de novos modelos antagonistas do receptor B₁ da bradicinina, tendo como unidade heterocíclica os sistemas dihidropiridazinônicos e piridazinônicos, incorporando a eles, diferentes tipos de espaçadores nas posições 4 e 6 do anel heterocíclico.

Caracterizar os compostos sintetizados através de técnicas espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H, de ¹³C e Infravermelho (IV).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Metodologia utilizada na preparação dos derivados da 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

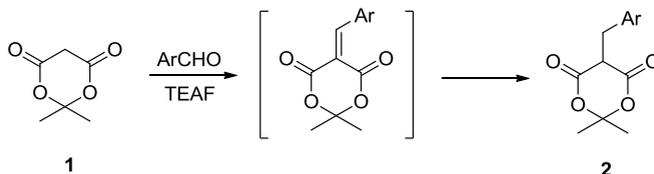
Para a construção dos anéis heterocíclicos dihidropiridazinônico (II) e piridazinônico (III) como potenciais modelos sintéticos de antagonistas do receptor B₁ da bradicinina utilizamos o método mais clássico, envolvendo a condensação da hidrazina com ácidos ou ésteres γ -oxocarboxílicos (I) (Esquema 1).³⁸



Esquema 1 – Formação das dihidropiridazinonas e piridazinonas.

De maneira análoga, Tóth e Kover utilizaram derivados do ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) (**1**) na síntese de 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonas substituídas nas posições 4 e 6.³⁹

Esta metodologia consiste na monoalquilação do ácido de Meldrum mediante uma reação de condensação reductiva com aldeídos aromáticos, na presença do formiato de trietilamônio (TEAF) (Esquema 2), o que a torna de grande valia, devido a dificuldade em sintetizar ácido de Meldrum monoalquilados.

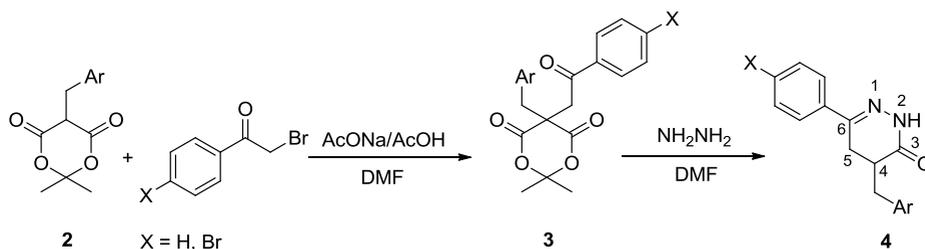


Esquema 2 – Condensação reductiva do ácido de Meldrum com aldeídos aromáticos na presença de TEAF

Quando se utiliza métodos convencionais, base e haleto de alquila, o que se observa é a formação do produto dialquilado

preponderantemente. Essa preferência está relacionada a forte acidez do hidrogênios metilêncios do ácido de Meldrum.

O produto de condensação formado pela reação de Knoevenagel entre o ácido de Meldrum e o correspondente aldeído, é interceptado pelo íon hidreto (gerado *in situ* pelo TEAF) via adição de Michael, resultando no produto monoalquilado (**2**). Este, por sua vez, é alquilado utilizando uma α -halocetona na elaboração do precursor γ -oxoéster (**3**) que na presença de hidrazina leva a formação do heterociclo dihidropiridazinônico (**4**) (Esquema 3).



Esquema 3 – Reação de alquilação do produto **2** com α -halocetona e posterior ciclização com hidrazina.

Vale ressaltar que em apenas 3 etapas, podemos construir as 4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinonas com diferentes substituintes nas posições 4 e 6 do anel, utilizando reagentes simples, de fácil preparação e condições reacionais mais brandas.

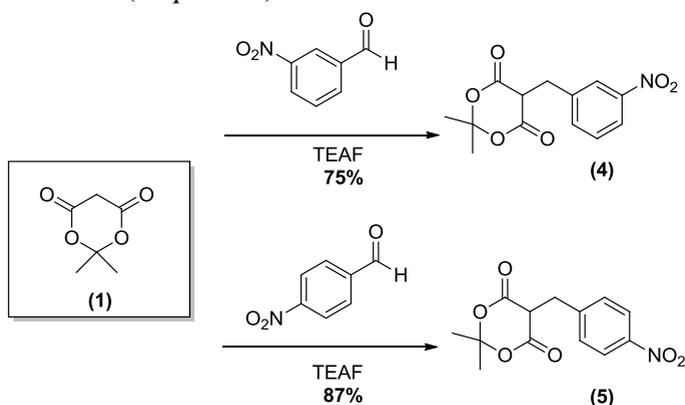
Como mencionado anteriormente, estudos realizados pela Merck mostraram que o sistema bifenílico resulta numa melhora na atividade antagonista da molécula. Para isso, na posição 4 do anel heterocíclico utilizaremos aldeídos aromáticos substituídos, que permitirão incorporar grupos funcionais que apresentem interações iônicas com a superfície da proteína receptora. Por outro lado, os substituintes na posição 6 do anel são oriundos das α -halocetonas empregadas, que definem o grau de lipofilicidade (para que haja a interação com a cavidade hidrofóbica do receptor), preenchendo as necessidades estruturais para o comportamento antagonista.

4.2. Monoalquilação do ácido de Meldrum, via condensação redutiva, com aldeídos aromáticos.

Muitos antagonistas não-peptídicos do receptor B_1 ainda contêm o fragmento bifenílico do fármaco losartan (anti-hipertensivo) conectado ao anel heterocíclico, demonstrando ser um fragmento de suma importância na atividade antagonista dos receptores (AT_1 e B_1). Porém, a introdução de um grupo amida entre os anéis fenílicos, resultou em um aumento na afinidade com o receptor, atribuído a diminuição do grau de flexibilidade conformacional do conector.⁴⁶ Por essas razões, as subestruturas fenilazafenilacetato de metila e seu correspondente ácido carboxílico, fenilazafenilacetoneitrila e *N*-fenilsulfonamida foram escolhidas como potenciais conectores em substituição ao sistema bifenílico.

Para a construção dos espaçadores mencionados, necessitaremos de aldeídos nitroaromáticos que reagirão com o ácido de Meldrum via condensação redutiva. O grupo nitro foi devidamente escolhido com o intuito de reduzi-lo a função amina que, por sua vez, será alquilada com os halletos apropriados na incorporação das subestruturas recém descritas.

Dessa forma, o ácido de Meldrum (1, Parte experimental, p. 79) foi alquilado utilizando os 3- e 4-nitrobenzaldeídos, na presença de TEAF como agente redutor, a temperatura ambiente. Os produtos monoalquilados, 4 e 5, foram obtidos com rendimentos de 75% e 87% respectivamente (Esquema 4).



Esquema 4 – Reações de condensação redutiva com os respectivos 3-Nitrobenzaldeído e 4-Nitrobenzaldeído

A comprovação dos produtos pode ser vista através dos espectros de RMN de ^1H (Figura 23, composto **4**), com o aparecimento de um duplete em 3,58 ppm ($J= 5,1$ Hz) referente aos hidrogênios do carbono benzílico e um triplo em 3,85 ppm ($J= 5,1$ Hz) relativo ao hidrogênio metínico do ácido de Meldrum.

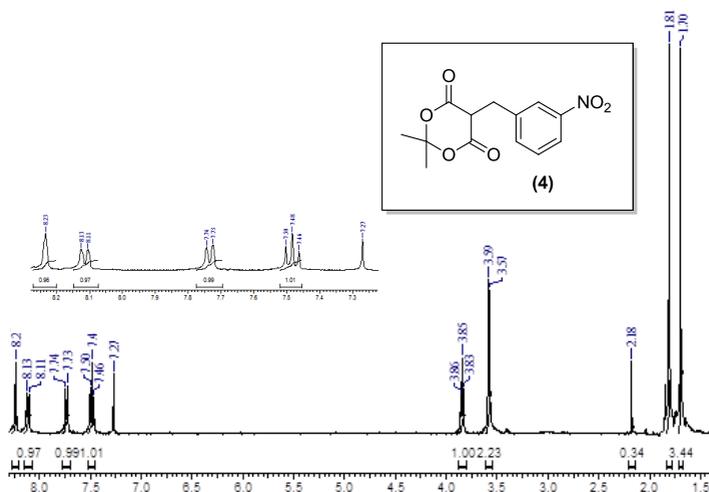


Figura 23 – Espectro de RMN de ^1H do 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**4**) (400 MHz, CDCl_3)

Com relação ao espectro de IV (Figura 24, composto **4**), as bandas em 1531 e 1350 cm^{-1} são referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo nitro.

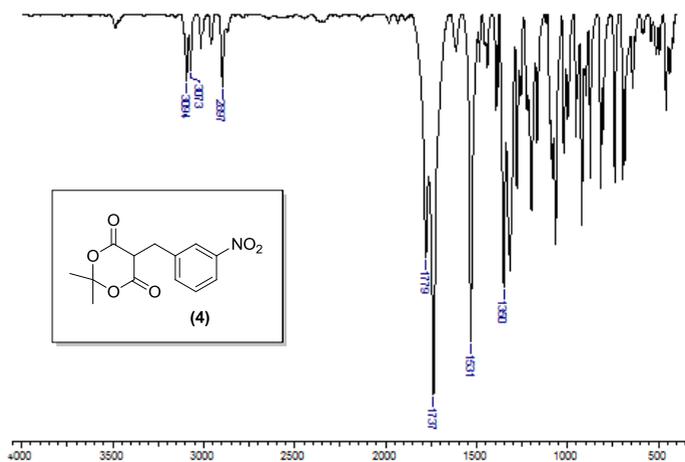


Figura 24 – Espectro de IV do 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (4) em KBr

Em relação ao espectro de RMN de ^{13}C (Figura 25, composto 4), podemos destacar a presença do sinal em 48,45 ppm relativo ao carbono benzílico.

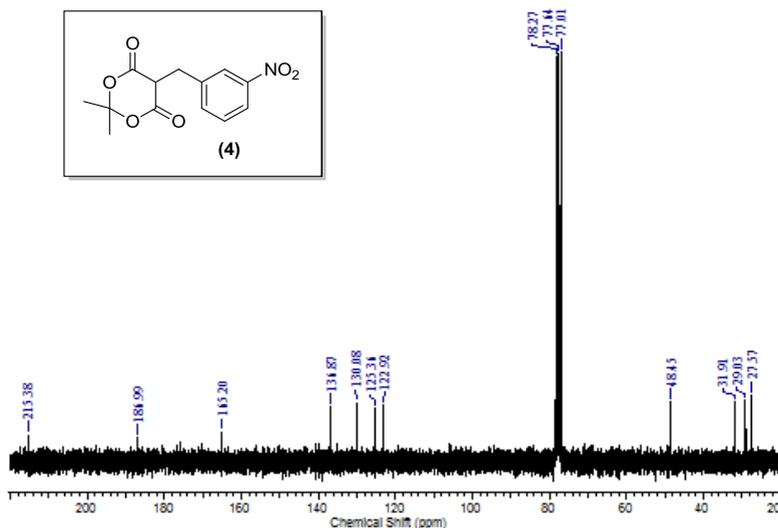
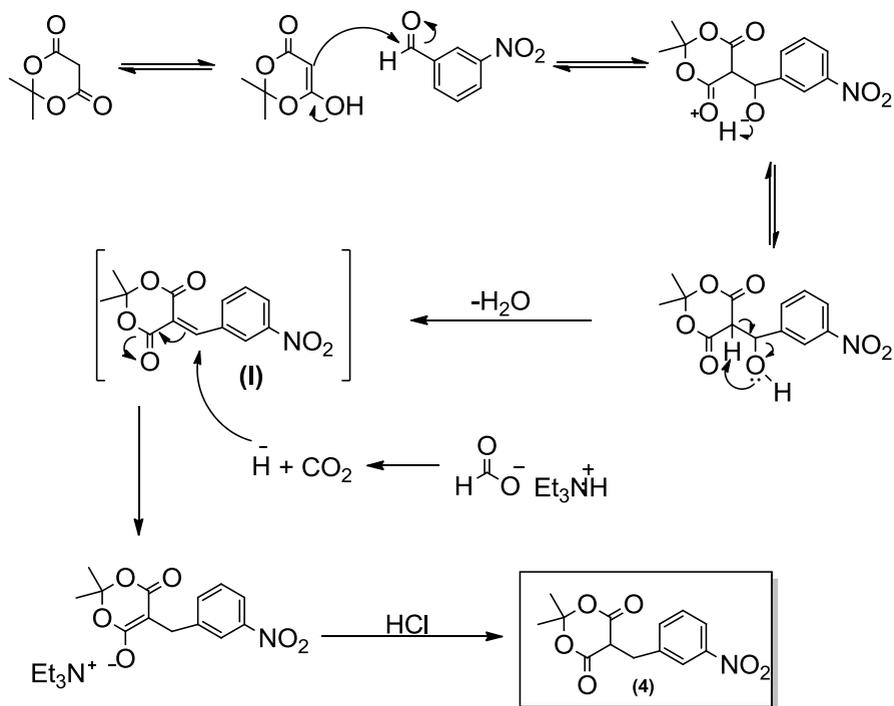


Figura 25 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto do 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (4) (100 MHz, CDCl_3)

A proposta mecanística da reação de condensação reductiva se dá mediante o ataque nucleofílico do enol ao carbono carbonílico do aldeído e em uma sequência de transferência de prótons, o sistema carbonílico α,β - insaturado (I) é formado pela eliminação de água. Finalmente, o íon hidreto gerado *in situ*, adiciona nucleofilicamente de uma maneira 1,4 (Adição de Michael) como ilustrado no Esquema 5.

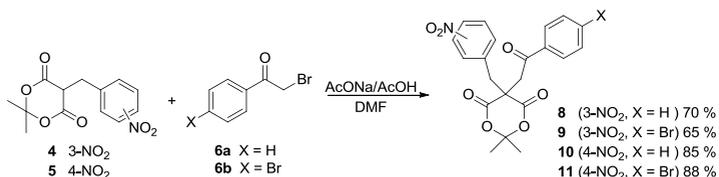


Esquema 5 – mecanismo proposto para a formação do produto monoalquilado.

4.3. Alquilação dos derivados do ácido de Meldrum utilizando α -halocetonas.

A incorporação de uma cetona aos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum (Esquema 3) se faz necessária para obtenção do anel dihidropiridazinônico. Desse modo, o tratamento dos derivados **4** e **5** com

α -haloacetonas, brometo de fenacila (**6a**) ou 4-bromofenacila (**6b**) (preparados de acordo com a literatura⁴⁰), na presença de AcONa/AcOH em DMF, levando a formação dos produtos alquilados (**8-11**) em rendimentos satisfatórios conforme esquema 6.



Esquema 6 – Reações de alquilação com os derivados do ácido de Meldrum.

A formação dos produtos alquilados foram obtidos em bons rendimentos, e apresentam um simpleto em 4,07 ppm no espectro de RMN de ¹H (composto **8**, Figura 26), sinal típico dos hidrogênios metilênicos alfa a carbonila referente a porção do grupo fenacila e a ausência do tripleto em 3,85 ppm referente ao hidrogênio metínico do derivado monoalquilado.

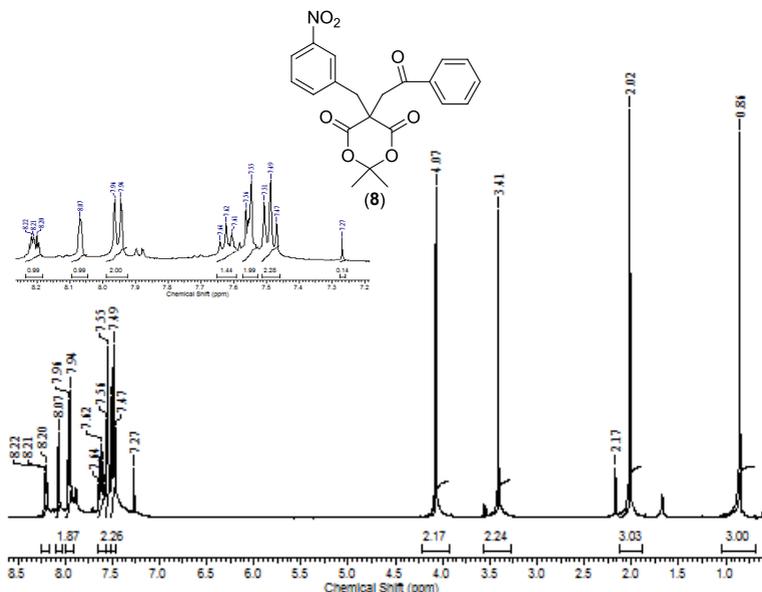


Figura 26 – Espectro de ¹H RMN do composto 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzyl)-5-[2-oxo-2-(4-fenil)etil]-1,3-dioxano-4,6-diona (**8**) (400MHz, CDCl₃)

No espectro de RMN de ^{13}C (composto **8**, Figura 27), podemos observar a presença de um sinal em 44,37 ppm referente ao carbono alfa carbonílico e em 196,16 ppm referente a carbonila da cetona.

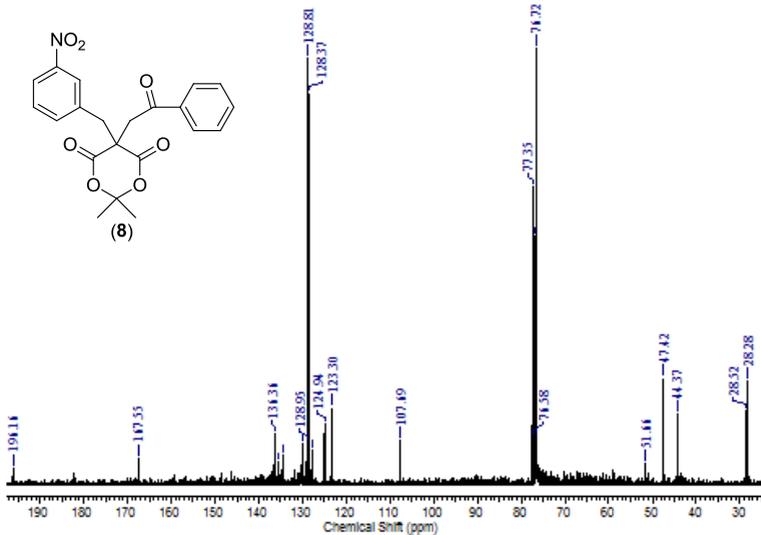


Figura 27 - Espectro de ^{13}C RMN do composto 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-[2-oxo-2-(4-fenil)etil]-1,3-dioxano-4,6-diona (**8**) (100MHz, CDCl_3)

No espectro de IV, podemos destacar a presença de uma banda em 1674 cm^{-1} , característico de cetonas conjugadas.

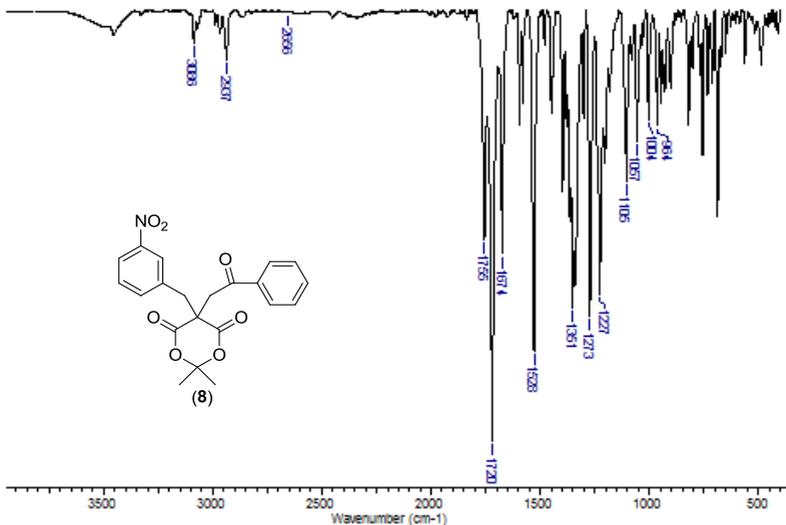
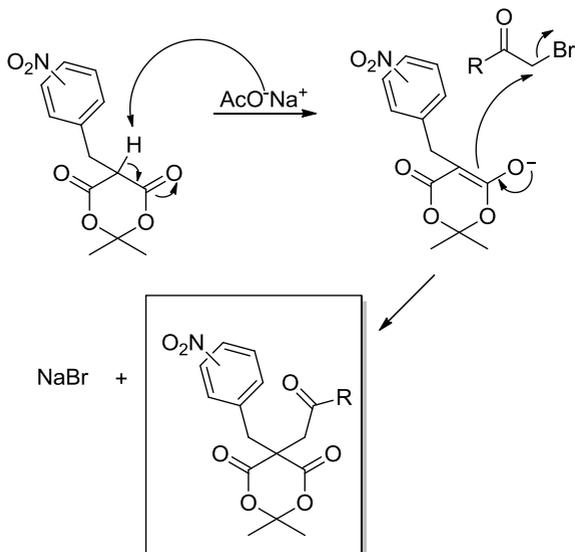


Figura 28- Espectro de IV do composto 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-5-[2-oxo-2-(4-fenil)etil]-1,3-dioxano-4,6-diona (**8**) em KBr.

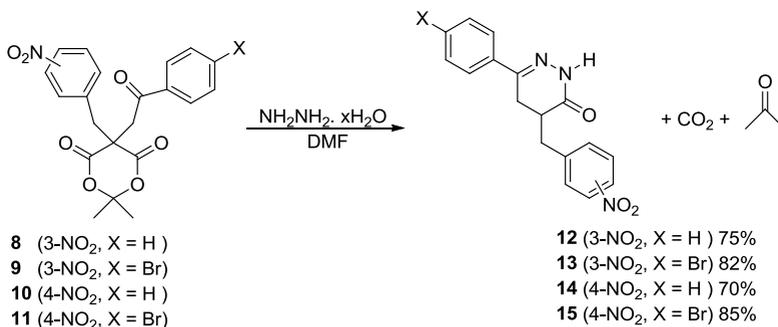
A reação de dialquilação com as α -halocetonas ocorre via substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) mediante a abstração do hidrogênio ácido do derivado monoalquilado do ácido de Méldrum promovida pelo acetato de sódio conforme Esquema 7.



Esquema 7 – Mecanismo proposto para a formação do derivado dialquilado do ácido de Meldrum.

4.4. Preparação das 4,5-dihidro-3-(2H)-piridazinonas substituídas

Com os produtos dialquilados em mãos, a etapa de elaboração do anel dihidropiridazinônico foi realizada com sucesso utilizando hidrazina em DMF (Esquema 8). Como a formação do anel dihidropiridazinônico produz simultaneamente a acetona e o dióxido de carbono, um excesso de hidrazina se faz necessário, pois a acetona proveniente da abertura do anel 1,3-dioxano-4,5-diona também reage com hidrazina.



Esquema 8 – Preparação das dihidropiridazinonas.

A formação do anel heterocíclico pode ser confirmada pelo espectro de RMN de ¹H (composto **14**, Figura 29), que pôde-se observar a presença de um singlete em 11,12 ppm (troca com o D₂O) referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do anel.

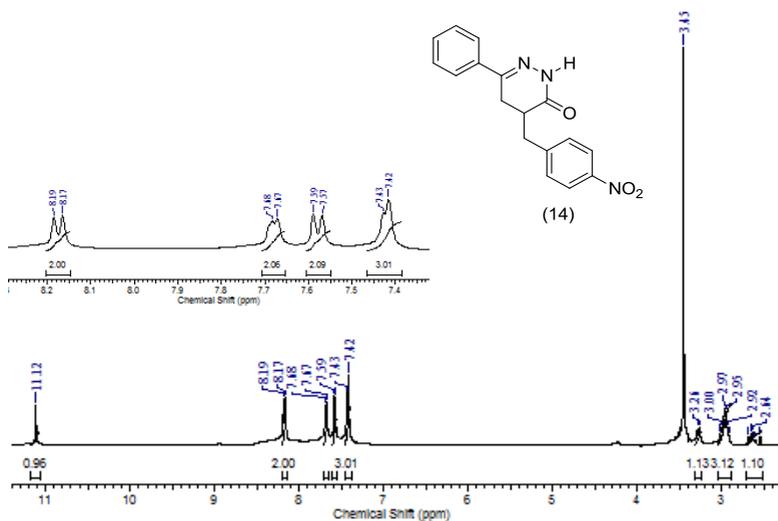


Figura 29 – Espectro de RMN de ¹H do composto 6-(4-fenil)-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (**14**) (200, MHz, DMSO-d₆)

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C (composto **14**, Figura 30), podemos observar os sinais em 26,64 ppm , 34,55 ppm e 36,09 ppm referentes aos 3 carbonos alifáticos da molécula, 149,47 ppm relativo a C=N do anel e em 168,49 ppm referente a carbonila.

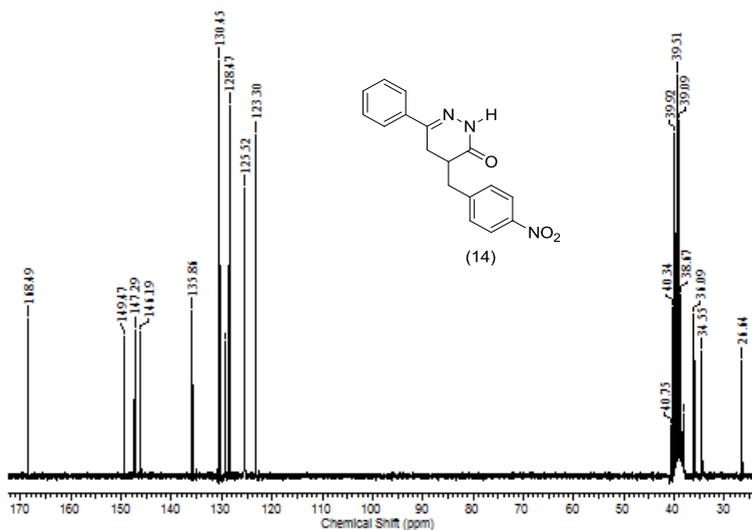


Figura 30 - Espectro de ^{13}C RMN do composto 6-(4-fenil)-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (**14**) (50 MHz, DMSO- d_6)

Podemos observar no espectro de IV (composto **14**, Figura 31) apenas uma banda em 1671 cm^{-1} referente a C=O .

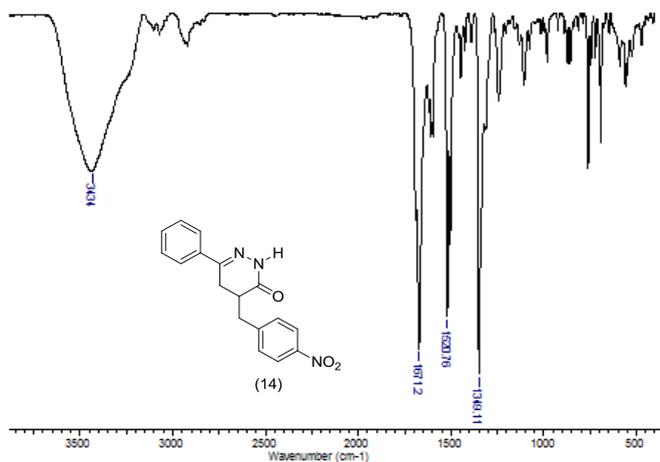
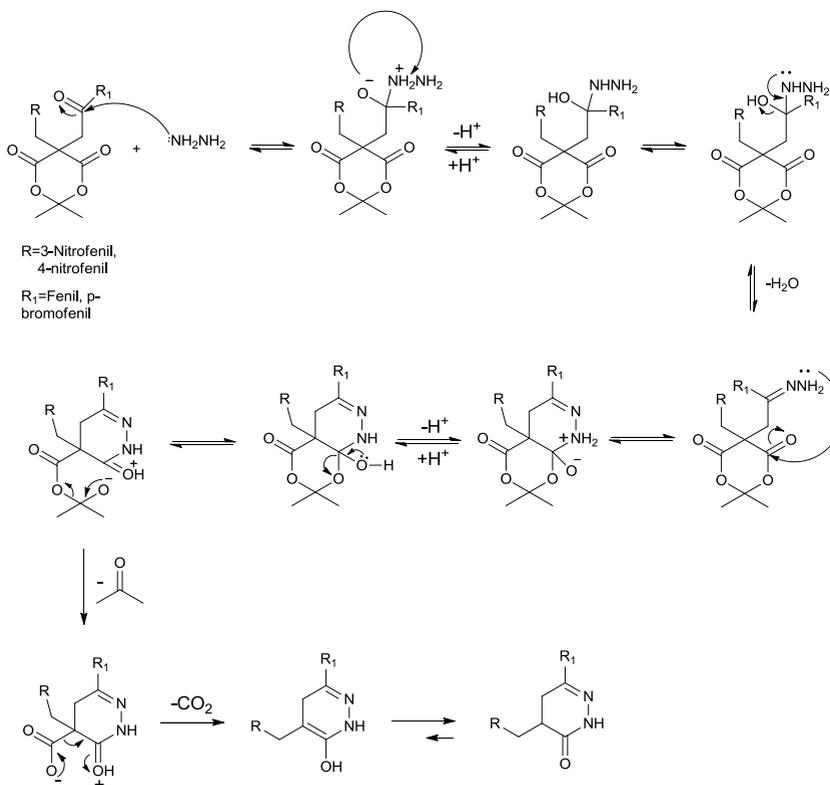


Figura 31 – Espectro de IV do composto 6-(4-fenil)-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (**14**) em KBr.

A proposta mecanística apresentada envolve o ataque nucleofílico do nitrogênio da hidrazina ao carbono carbonílico da cetona, levando a formação da hidrazona correspondente a qual é ciclizada através de um novo ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio terminal da hidrazona à carbonila da porção do ácido de Meldrum, seguido de eliminação da acetona e descarboxilação conforme Esquema 9.

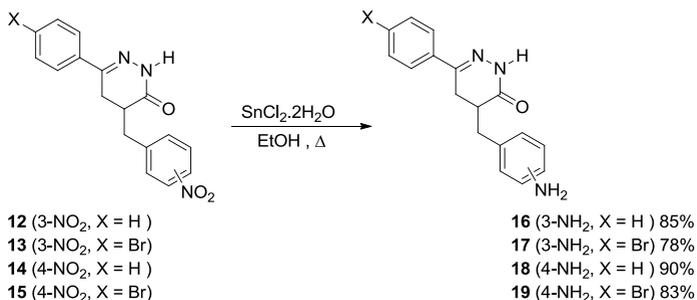


Esquema 9 – Mecanismo proposto para a reação de formação do sistema heterocíclico dihidropiridazinona.

4.5. Redução dos compostos nitro aromáticos

Uma vez com o sistema dihidropiridazinônico construído, nosso próximo passo será a incorporação dos espaçadores, já mencionados, e para isso necessitamos reduzir a função nitro em amino. Porém, devido a presença de certas funções em nosso sistema que seriam passíveis de redução, hidrogenólise ou ambas, métodos clássicos de redução de grupo nitro como hidrogenação catalítica e hidreto de lítio alumínio (LiAlH_4) certamente seriam métodos inapropriados. O método de escolha para

evitar tais reações laterais indesejadas foi o cloreto de estanho(II) diidratado⁴¹ em etanol, sob refluxo (Esquema 10), obtendo assim as arilaminas exclusivamente e com ótimos rendimentos.



Esquema 10 – Reação de redução do grupo nitro.

Pelo espectro de ¹H RMN (composto **18**, Figura 32), a presença de um singlete em 4,93 ppm relativo aos hidrogênios amínicos (troca com o D₂O) e os hidrogênios referentes ao anel aromático do grupo amino sofreram um deslocamento de aproximadamente de 1 ppm, o que está de acordo com a literatura, já que o grupamento amino blinda mais estes sinais, deslocando para campo baixo.

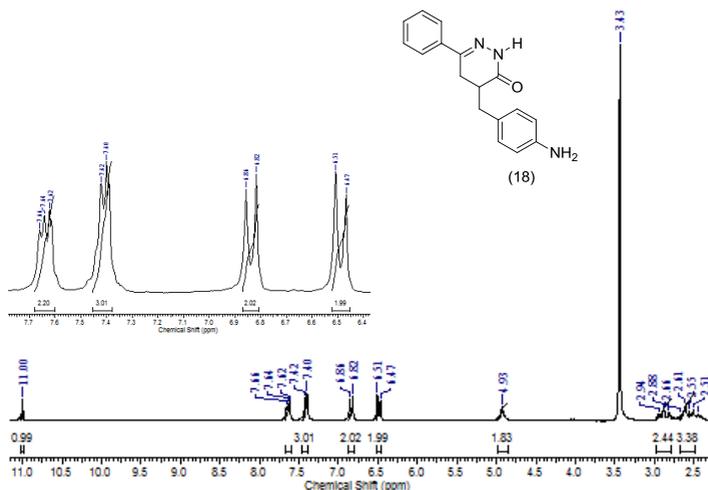


Figura 32 – Espectro de ¹H RMN do composto 6-fenil-4-(4-aminobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (**18**) (200MHz, DMSO-d₆)

Pelo espectro de IV notamos as bandas em 3375 e 3468 cm^{-1} referentes as bandas de estiramentos simétrico e assimétrico do grupo NH_2 . Além do mais, os deslocamentos químicos dos sinais dos carbonos aromáticos nas posições orto e para em relação ao grupo nitro sofrem uma mudança substancial quando comparado ao amino derivado (ver Seção de espectros, páginas 132 e 147)

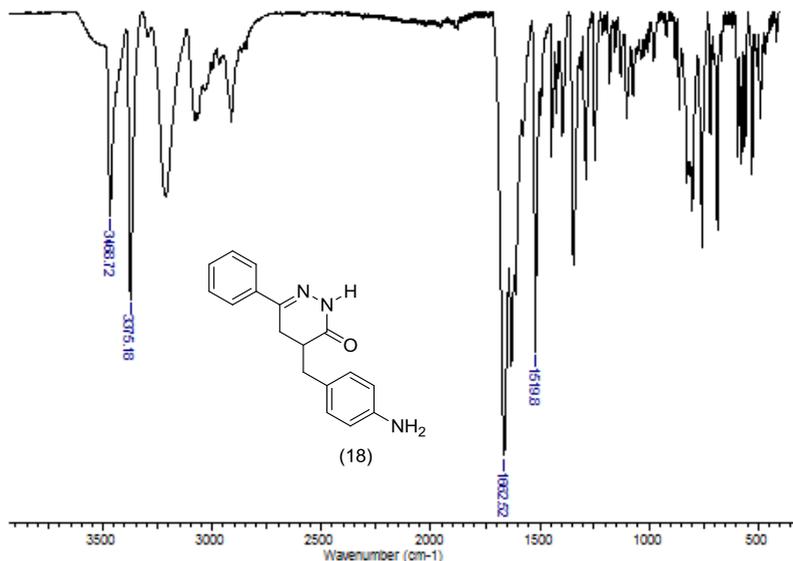
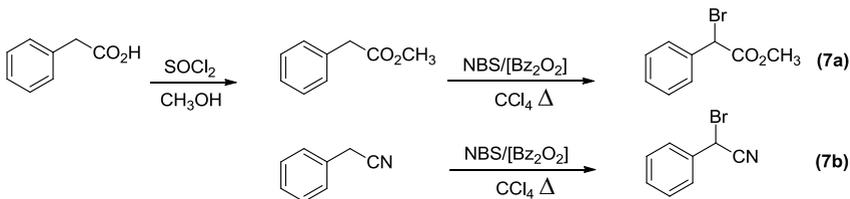


Figura 33 – Espectro de IV do composto 6-fenil-4-(4-aminobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (**18**) em KBr

4.6. Síntese dos agentes alquilantes.

Finalmente, para a incorporação dos conectores ao nitrogênio do sistema arilamínico, via SN_2 , necessitamos de agentes alquilantes apropriados. Para isso, preparamos os equivalentes sintéticos 2-bromo-2-fenilacetato de metila (**7a**) e 2-bromo-2-fenilacetoneitrila (**7b**) que fornecerão os respectivos conectores. Estes foram preparados a partir da bromação benzílica via radical livre, utilizando o peróxido de benzoíla como iniciador radicalar, com graus de pureza determinados por RMN de ^1H , conforme Esquema 11. Vale ressaltar que os agentes alquilantes

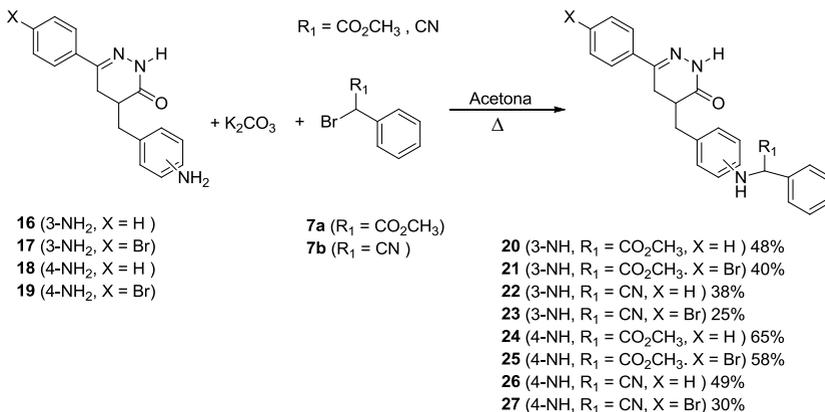
foram usados sem prévia purificação devido a sua característica tóxica e por serem lacrimogênicos.



Esquema 11 – Preparação dos agentes alquilantes 2-bromo-2-fenilacetato de metila e 2-bromo-2-fenilacetoneitrila

4.7. Síntese dos produtos *N*-alquilados

Com os agentes alquilantes devidamente preparados, realizamos as *N*-alquilações sob condições já descritas na literatura⁴² com rendimentos não satisfatórios a razoáveis (Esquema 12).



Esquema 12 - Reação dos derivados *N*-alquilados.

As reações foram acompanhadas por CCD (hexano:AcOEt na proporção 60:40). Os produtos (**20**, **21**, **24** e **25**) foram devidamente caracterizados e tomando o produto **24** como exemplo ilustrativo

podemos observar no espectro de RMN de ^1H (composto **24**, Figura 34), a presença de um sinal em 3,74 ppm referente a metoxila do éster e também o sinal em 5,06 referente ao hidrogênio metínico alfa a carbonila.

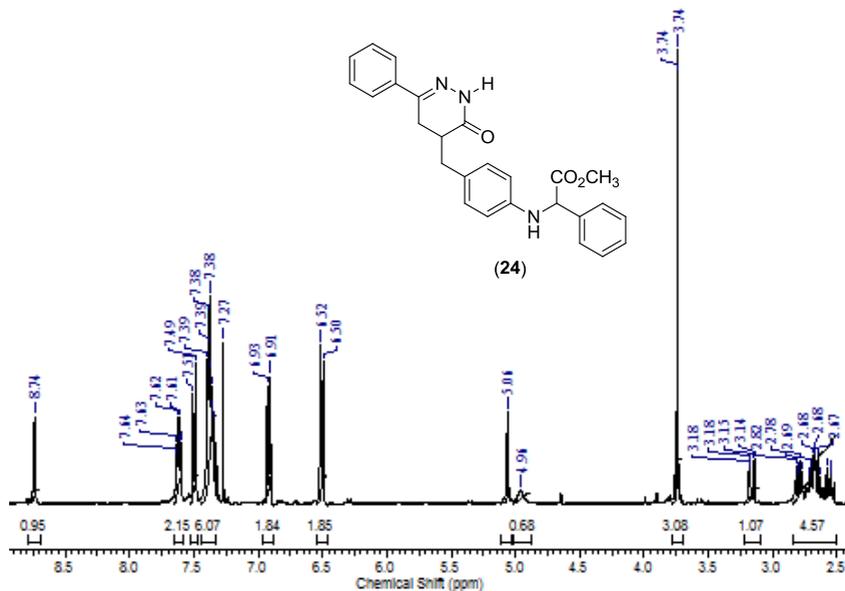


Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H do composto **24** (400MHz, CDCl_3)

Pelo espectro de RMN de ^{13}C (composto **24**, figura 35), observa-se a presença do sinal em 172,30 ppm referente a carbono carbonílico do éster, o sinal em 60,81 ppm referente ao carbono metínico alfa a carbonila e em 52,85 ppm referente ao carbono da metoxila.

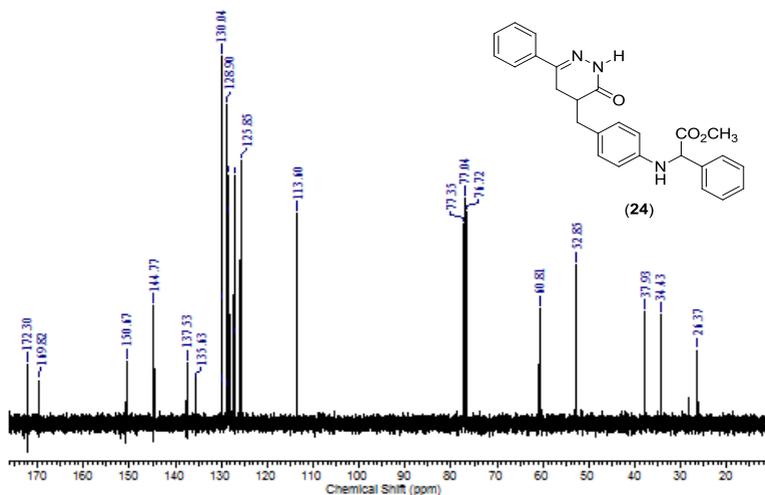


Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **24** (400MHz, CDCl_3)

Pelo espectro de IV, podemos notar a presença da banda de estiramento da carbonila do éster em 1734 cm^{-1} .

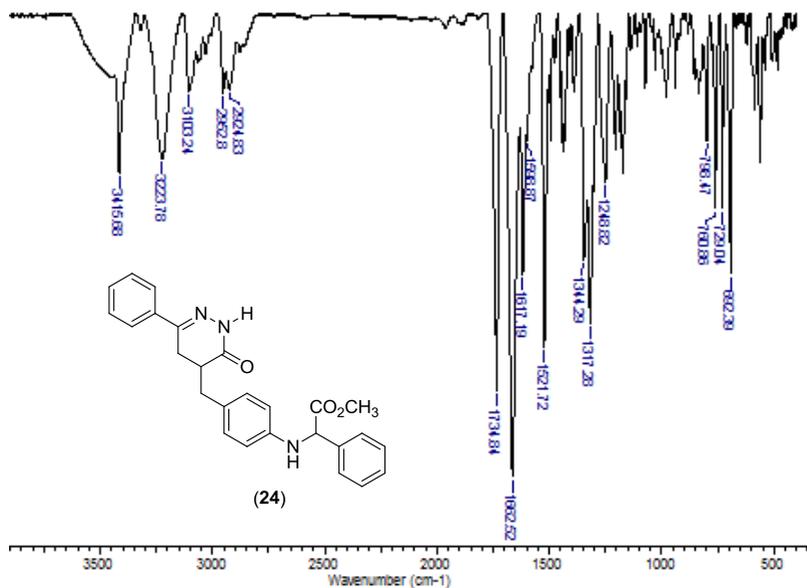


Figura 36 – Espectro de IV do composto **24** em KBr.

Deve-se ressaltar que a dihidropiridazinona substituída possui dois centros estereogênicos, o carbono 4 do anel heterocíclico e o carbono α à carbonila do éster. Como consequência existem duas misturas racêmicas, RR/SS e RS/SR que possuem uma relação diastereoisomérica entre si. A placa de CCD revela apenas uma mancha quando é aplicado o composto **24**. Visto que diastereoisômeros possuem propriedades físico-químicas diferentes esperar-se-ia visualizar duas manchas, mas neste caso coincidentemente as substâncias possuem Rfs idênticos.

No espectro de RMN de ^1H (Composto **24**, Figura 37) observou-se dois sinais simples em 3,741 ppm e 3,748 ppm referentes aos hidrogênios da metoxila. Essa observação nos remete ao seguinte questionamento: se os sinais são relativos a presença dos diastereoisômeros ou de isômeros conformacionais. Uma forma de certificar se estes sinais representam uma mistura de isômeros conformacionais seria necessário uma análise de ^1H RMN com aquecimento, visto que estes sinais deveriam coalescer a uma certa temperatura, ao contrário da mistura diastereoisomérica. Infelizmente, este procedimento não pôde ser realizado no aparelho de RMN da central de análise do nosso departamento.

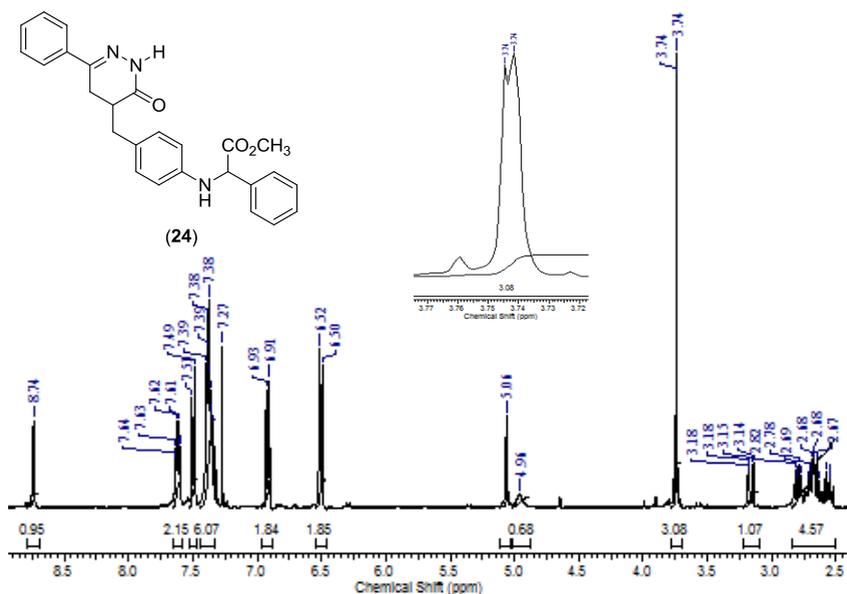


Figura 37 – Espectro ampliado de RMN de ^1H do composto composto **24** (400MHz, CDCl_3)

Uma outra opção seria submeter a mistura a uma análise de RMN de ^1H em DMSO-d_6 e compará-lo com o espectro com o registrado em CDCl_3 . Esta troca de solventes nos permite decidir se está havendo um equilíbrio de isômeros conformacionais, tendo em vista que a magnitude de equilíbrio entre confôrmeros pode ser afetada pela mudança do solvente. No caso, o DMSO-d_6 teria uma capacidade de solvatar mais o substrato do que o CDCl_3 . Porém, nada significativo foi observado. Por esta razão de 1:1 dos sinais ter se mantido no espectro em DMSO , acreditamos que se trata de uma mistura de isômeros diastereoisomérica e não de isômeros conformacionais.

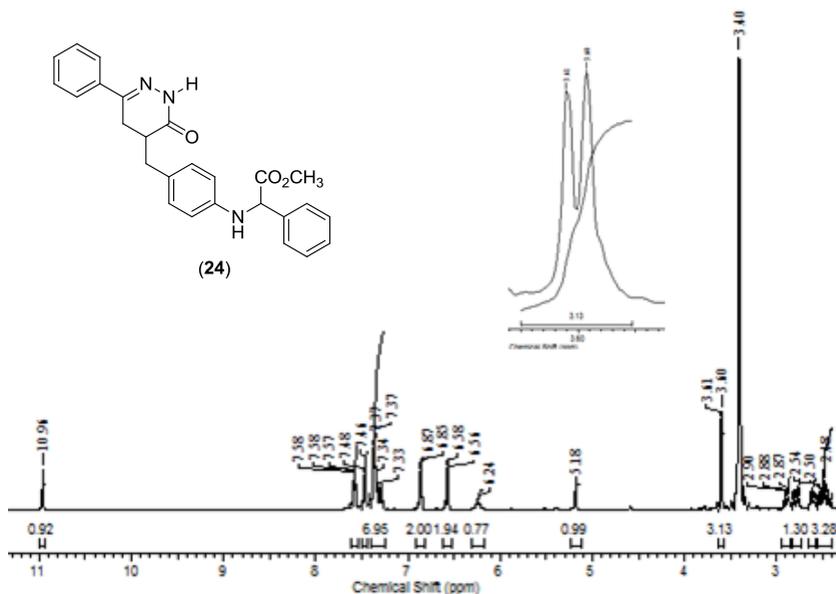


Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H do composto **24** (200MHz, DMSO-d_6)

Com relação ao derivado contendo o grupo ciano (composto **26**), podemos confirmar a formação pela análise do espectro de RMN de ^{13}C (composto **26**, Figura 39) na qual o sinal em 114,47 ppm é referente ao carbono da nitrila.

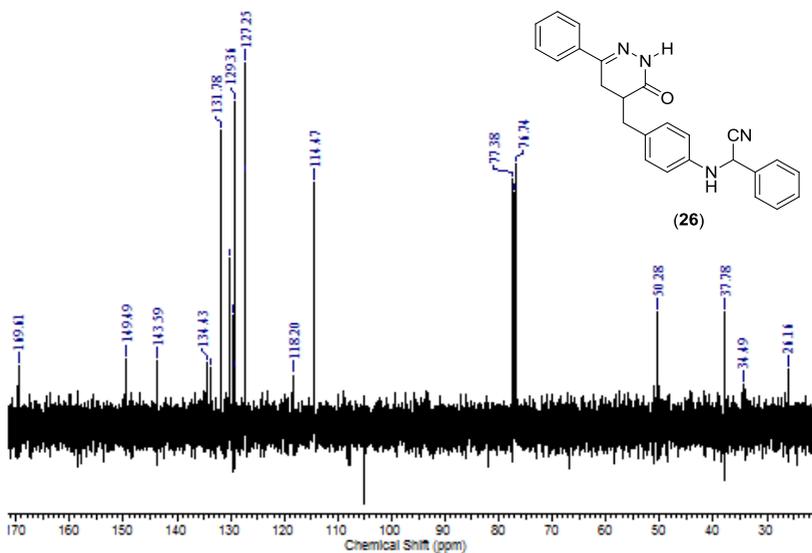


Figura 39 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26** . (200MHz, CDCl_3)

Pelo espectro de IV (composto **26**, Figura 40) não observamos uma banda entre 2.200 cm^{-1} a 2.300 cm^{-1} relativo ao estiramento C-N da nitrila. A literatura tem relatado que para sistemas N- CH_2 -CN este tipo de estiramento são de baixa intensidade ou ausente.⁴³

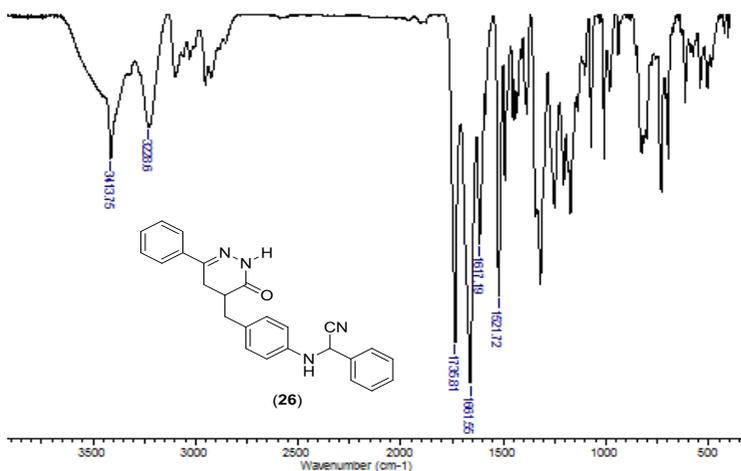
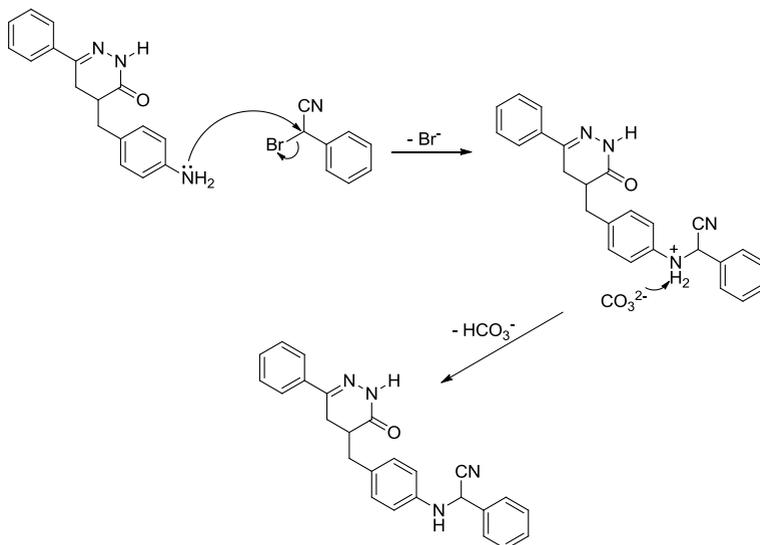


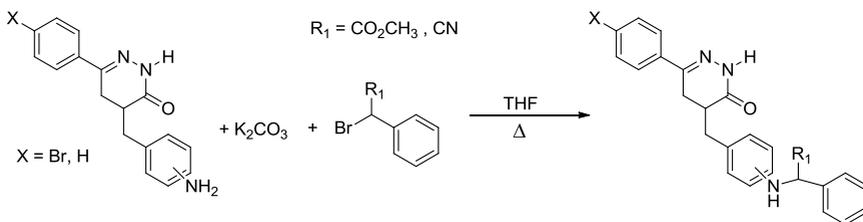
Figura 40 – Espectro de IV do composto **26** (KBr)

O mecanismo se procedeu via SN_2 , mediante um ataque nucleofílico da amina ao carbono ligado ao bromo.



Esquema 13 – Mecanismo proposto para a reação de *N*-alquilação

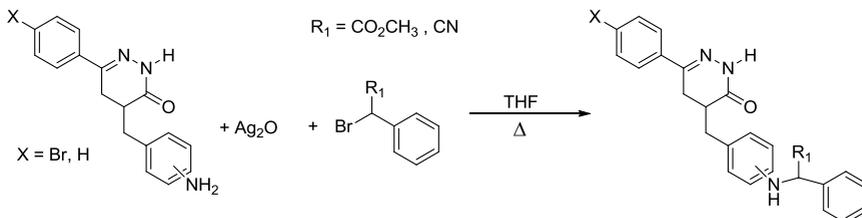
Como estas reações de alquilação apresentaram baixos rendimentos, buscamos condições reacionais apropriadas com o intuito de evitar a formação de produtos secundários observados por CCD. Inicialmente, o solvente acetona foi substituído por tetrahydrofurano (THF) e os rendimentos foram ligeiramente melhores devido a supressão parcial dos produtos indesejados.



Número	Amino	X	R ₁	Tempo (h)	Rendimento (%)
20	3-NH ₂	H	CO ₂ CH ₃	48	49
21	3-NH ₂	Br	CO ₂ CH ₃	48	44
22	3-NH ₂	H	CN	48	43
23	3-NH ₂	Br	CN	48	30
24	4-NH ₂	H	CO ₂ CH ₃	50	69
25	4-NH ₂	Br	CO ₂ CH ₃	50	60
26	4-NH ₂	H	CN	50	52
27	4-NH ₂	Br	CN	50	38

Esquema 14 – Tabela de rendimento das reações tendo como solvente o THF.

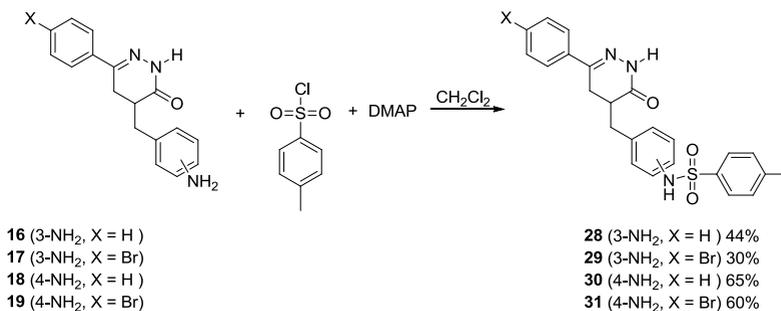
Dada a baixa influência do solvente no rendimento da reação, voltamos nossa atenção na mudança da base utilizada e nossa escolha foi pelo óxido de prata, devido a capacidade de polarizar o bromo, aumentando assim a eletrofilicidade do agente alquilante. Esta escolha mostrou que o óxido de prata influenciou sobremaneira o tempo e o rendimento da reação.



Número	Amino	X	R ₁	Tempo (h)	Rendimento (%)
20	3-NH ₂	H	CO ₂ CH ₃	24	55
21	3-NH ₂	Br	CO ₂ CH ₃	27	58
22	3-NH ₂	H	CN	25	50
23	3-NH ₂	Br	CN	24	45
24	4-NH ₂	H	CO ₂ CH ₃	30	69
25	4-NH ₂	Br	CO ₂ CH ₃	28	60
26	4-NH ₂	H	CN	24	55
27	4-NH ₂	Br	CN	25	46

Esquema 15 – Tabela do rendimento das reações com óxido de prata como reagente.

Finalmente decidimos incorporar o grupo *p*-toluenosulfonila como parte do espaçador e para isso utilizamos condições reacionais clássicas como mostrado no Esquema 16.



Esquema 16 – Reação dos compostos tosilados.

A incorporação desta subestrutura está baseada na presença do grupo sulfonila em vários antagonistas do receptor B₁ da BK, dentre eles: os primeiros antagonistas não peptídicos desenvolvidos pela Sanofi^{20,22}, antagonistas da classe da dihidroquinoxalinonas desenvolvidos pela Merck¹⁹, e outros exemplos encontrados na literatura.^{28,45} Além do mais, estes derivados apresentam outras atividades biológicas, tais como: antifúngicas⁴⁷, antibióticas⁴⁸ e anticancerígenas.⁴⁹

O composto **30** apresenta sinais característicos da incorporação da subestrutura sulfonilada e pelo espectro de RMN de ¹H (Figura 41) observamos o sinal em 2,47 ppm referente a metila do grupo *p*-toluenosulfonila. Pelo espectro de RMN de ¹³C (Figura 42) a presença do sinal em

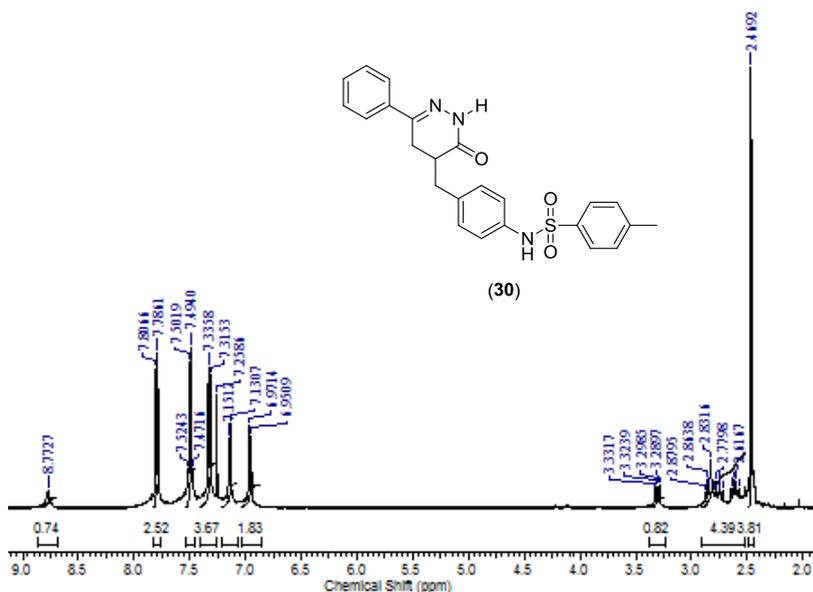


Figura 41 – espectro de RMN de ¹H do composto **30** (200MHz, CDCl₃)

21,60 ppm é referente ao carbono metílico do grupo sulfonila

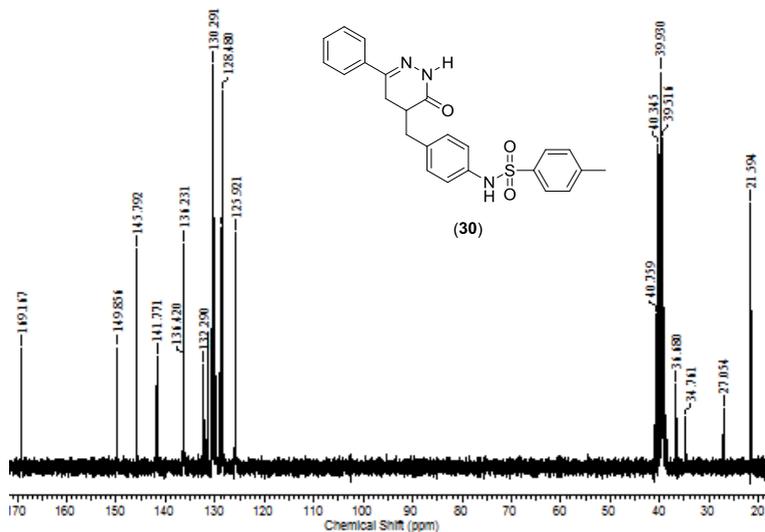
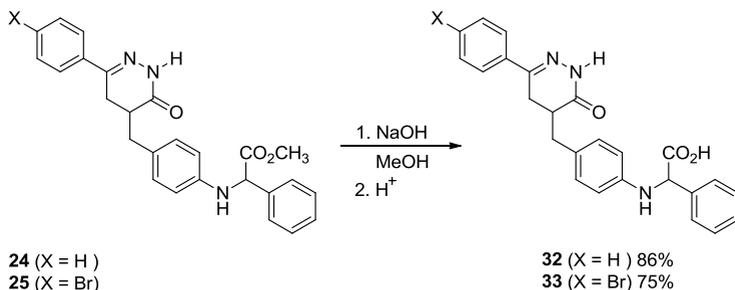


Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30** (50MHz, CDCl_3)

4.8. Hidrólise dos derivados da 4,5-dihidro-3-(2H)-piridazinona contendo a porção fenilazafenilacetato de metila

Grupos ácidos são de grande importância na unidade estrutural de um potencial antagonista da BK devido a uma maior interação com o receptor e também pela questão de solubilidade, acarretando uma maior biodisponibilidade oral. Com isso em mente, realizou-se a hidrólise dos derivados da 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona contendo a porção fenóxifenilacetato de metila. A hidrólise dos grupos ésteres foi executada na presença de NaOH em MeOH conforme Esquema 17, obtendo-se os derivados ácidos em bons rendimentos



Esquema 17 – Reação de hidrólise básica dos compostos esterificados.

A ausência do sinal em 3,74 ppm referente ao sinal da metoxila no espectro de RMN de ^1H (composto **32**, figura 43) é um indício da hidrólise.

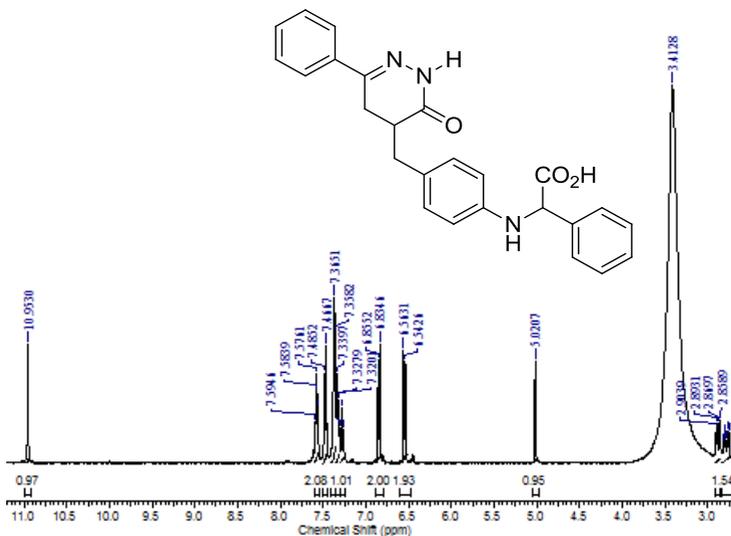
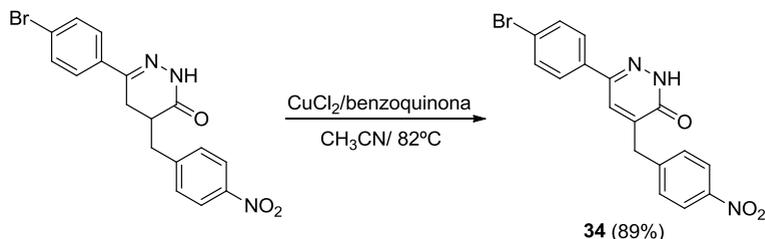


Figura 43 – Espectro do composto **32** (400MHz, DMSO- d_6)

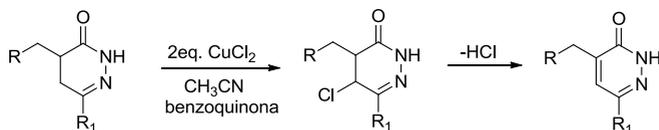
4.9. Síntese dos derivados da 3(2H)-piridazinona dissustituída

De maneira análoga as dihidropiridazinonas, as piridazinonas também apresentam interessantes propriedades farmacológicas tais como; antinociceptivas, analgésicas e anti-inflamatórias.^{30-36,45} Dessa forma, o modelo de antagonista do receptor B_1 desenvolvido neste trabalho contempla essa unidade. A obtenção dos anel piridazinônico se deu a partir da oxidação dos derivados da 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona utilizando a metodologia de Csende⁴⁶ que emprega o cloreto cúprico como agente oxidante porém, modificada pela presença da benzoquinona como supressor radicalar (Esquema 18).



Esquema 18 – Obtenção do sistema piridazinona através da oxidação dos derivados 4,5-dihidro-3-(2H)-piridazinona

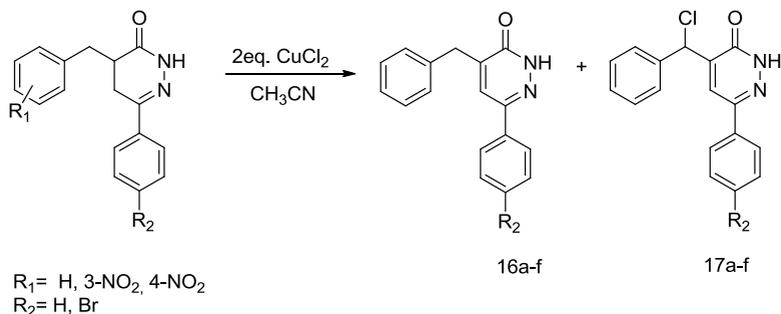
A formação dos derivados piridazinônicos ocorre via halogenação no carbono 5 do anel dihidropiridazinônico, seguido de eliminação espontânea de HCl (Esquema 19).



R= p-nitrofenil
R₁= Fenil; p-bromofenil

Esquema 19 – Formação dos composto piridizanônicos.

Estudos mecanísticos realizados em nosso laboratório⁴⁶ mostraram que o uso da benzoquinona é de suma importância, pois suprime a formação do produto lateral cloropiridazinona, o qual é formado a partir da piridazinona, levando conseqüentemente a um aumento no rendimento da reação



Esquema 20 – Produtos da reação de oxidação das dihidropiridazinonas na presença de 2eq. de CuCl_2 sob refluxo em CH_3CN

O espectro de RMN de ^1H (Figura 44), para o composto **34** apresenta um simpleto em 7,80 ppm referente ao hidrogênio do anel piridazinônico, outro simpleto em 3,70 ppm referente aos hidrogênios benzílicos, e um simpleto em 13,0 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da piridazinona.

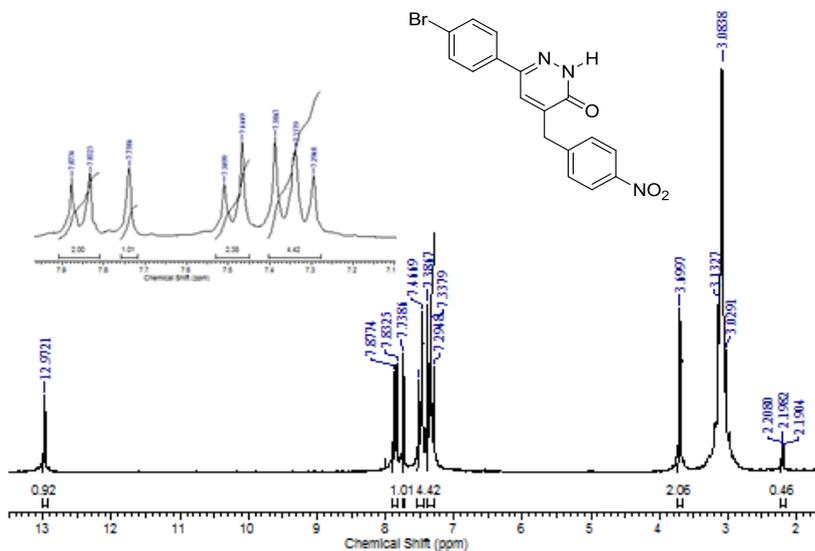


Figura 44 – Espectro de RMN de ^1H composto **34** (200MHz, DMSO-d_6)

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C (Figura 45), podemos observar que o produto está oxidado por ter somente um sinal em 35,1 ppm referente ao carbono benzílico e pela presença dos sinais em 143,0 ppm e 146,3 ppm referente aos carbonos 4 e 5 do anel piridazinônico.

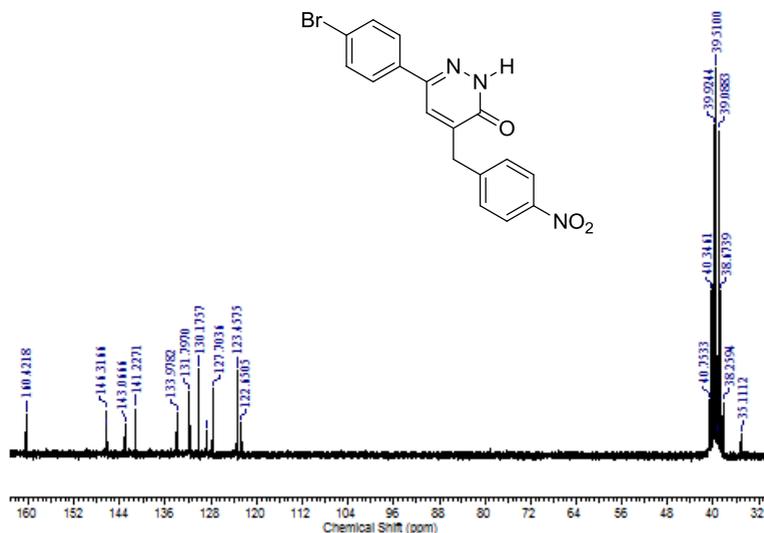


Figura 45 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **34** (50MHz, DMSO- d_6)

Uma avaliação do potencial antagonista dos compostos piridazinônicos preparados neste trabalho poderia ser realizada através de estudos de afinidade/seletividade com o receptor B_1 da BK, porém ainda não foram executados. Como perspectiva de continuidade deste trabalho pretende-se submeter a testes farmacológicos com a intenção de modificar estes compostos para aprimorá-los como modelo de antagonistas

5. CONCLUSÕES

Foi sintetizada uma série de compostos visando possuir características necessárias para se tornar um potencial antagonista do receptor B_1 da bradicinina. Para tornar isso possível, foi utilizada a metodologia de Tóth e Kover na preparação dos derivados da dihidropiridazinona. Além disto, realizou-se a oxidação de alguns destes compostos, transformando-os em derivados piridazinônicos, sendo realizados com bons rendimentos.

a partir das dihidropiridazinonas, foi realizada diferentes *N*-alquilações incorporando diferentes grupos, como o fenilacético, fenilacetonitrila, e *p*-toluenosulfonila, sendo estes inéditos. Com estes em mãos, foram devidamente caracterizados por espectroscopia (IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C) e ponto de fusão.

Uma avaliação farmacológica dos candidatos à antagonistas não-peptídicos do receptor B_1 sintetizados neste trabalho é de suma importância, para a determinação das possibilidades de utilização do sistema heterocíclico derivado da piridazinona na construção de antagonistas do receptor B_1 .

6. SEÇÃO EXPERIMENTAL

6.1. Materiais e métodos

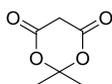
Os pontos de fusão (p.f.) dos compostos foram obtidos em um equipamento eletrotérmico modelo MQ APF-301. Os espectros de infravermelho na região de 4.000 a 400 cm^{-1} foram realizados em Espectrofotômetro FT Perkin Elmer 16PC, utilizando-se pastilhas de KBr. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono (RMN de ^1H , RMN de ^{13}C) foram efetuados em espectrômetros de Ressonância Magnética Nuclear da marca Bruker AC-200F 200 MHz e Variant 400 MHz, tendo utilizado como solventes deuterados o CDCl_3 e DMSO-d_6 . Os deslocamentos químicos foram expressos em valores adimensionais δ (ppm) em relação a um padrão interno de tetrametilsilano (TMS).

6.2. Reagentes

Os solventes e reagentes utilizados são comerciais e quando necessário algum tipo de purificação foram realizados conforme métodos relatados na literatura.⁵⁰

6.3. Procedimento

2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Ácido de Meldrum) (1)



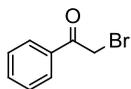
A uma suspensão de ácido malônico (0,25 mol) em anidrido acético (0,30 mol), sob agitação, adicionou-se H_2SO_4 (0,75 mL). A solução resultante foi resfriada em banho de água-gelo, e acetona (0,27 mol) foi adicionada numa razão em que a temperatura da mistura reacional não excedesse 25 °C. A solução final foi mantida em um refrigerador por 24 horas. O sólido cristalino formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, lavado com água gelada e recristalizado em acetona (40 mL) e água destilada (80 mL), sendo a solução deixada em um refrigerador durante 24 horas. Os cristais formados foram filtrados por sucção em um funil de Büchner e lavados

com água gelada. O produto obtido foi seco em um dessecador sob vácuo.

Ponto de Fusão: 93-94°C (Lit.⁵¹ 94-95°C)

Rendimento: 66%

2-bromo-acetofenona (Brometo de fenacila) (6a)

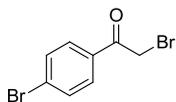


A uma solução de acetofenona (0,08 mol) em CH₃COOH glacial (20 mL), sob agitação, adicionou-se bromo (0,08 mol) vagarosamente, não deixando a temperatura ultrapassar 20°C. Após adição do bromo, verteu-se a mistura reacional em AcOEt (100 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com H₂O (3 x 40 mL), com solução diluída de NaHCO₃ (3 x 40 mL), com solução 5% de Na₂S₂O₃ (2 x 40 mL), seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O resíduo oleoso resultante foi dissolvido em EtOH e a solução foi mantida em um refrigerador por 24 horas. O sólido branco cristalino formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner e seco em um dessecador sob vácuo.

Ponto de Fusão: 48,0 - 49,0°C (Lit.⁴⁰: 51°C) *Dictionary of Organic Compounds*, 5th ed.; Chapman and Hall: New York. 1982

Rendimento: 60%

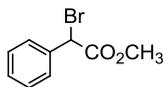
2-Bromo-(4-bromofenil)etanona (6b)



Ponto de fusão: 106-108 °C (lit.: 108 - 109°C)
Dictionary of Organic Compounds, 5th ed.; Chapman and Hall: New York. 1982

Rendimento: 75%

2-Bromo-2-fenilacetato de metila (7a)

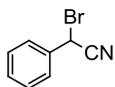


Uma solução de fenil acetato de metila (19,98 mmol), *N*-bromosucinimida (19,98 mmol) e peróxido de benzoíla (2 mmol) em CCl₄ (50 mL) foi refluxada por 4 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e a succinimida foi filtrada. A solução foi lavada com solução de Na₂S₂O₃ saturada, seca sob Na₂SO₄ e o solvente removido a vácuo para fornecer o produto como um óleo viscoso.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,73 (s, 3H) 5,36 (s, 1H) 7,31-7,57 (m, 5H).

Rendimento: 88% de pureza (determinado por RMN de ^1H)

2-Bromo-2-Fenilacetona (7b)

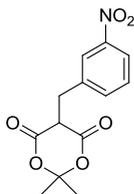


À uma solução de cianeto de benzila (40 mmol) em CCl_4 (100 mL), adicionou-se *N*-bromosuccinimida (40 mmol) e peróxido de benzoíla (4 mol), mantendo sob refluxo overnight. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e a succinimida filtrada, a solução lavada com solução de Na_2SO_3 , seco sob Na_2SO_4 e o solvente removido a vácuo para fornecer o produto como um óleo viscoso.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ ppm 5,51 (s, 1H); 7,44 (m, 5H).

Rendimento: 77% de pureza (determinado por RMN de ^1H)

2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (4)



A uma solução de 3-nitrobenzaldeído (6,62 mmol) e formato de trietilamônio (10 mL) adicionou-se ácido de Meldrum (6,62 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente até que a evolução de dióxido de carbono cessasse ou diminuísse significativamente (4-5 dias). A mistura reacional foi vertida em água gelada (50 mL) e então acidificada até pH 2 com HCl 2 mol. L^{-1} . O precipitado formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, lavado com água gelada e recristalizado em acetona/água.

Ponto de Fusão: 145-147 °C (Lit⁵² 147-149 °C)

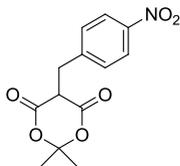
Rendimento: 75%

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,70 (s, 3H) 1,81 (s, 3H) 3,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H) 3,85 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H) 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 8,4 Hz, 1H) 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H) 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) 8,23 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 27,6 ; 29,0 ; 31,9 ; 48,4 ; 122,9 ; 125,4 ; 130,1 ; 136,9 ; 165,2 ; 187,0 ; 215,4.

IV (KBr): 2897, 1779, 1737, 1531, 1350 cm^{-1} .

2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (5)



Mesma metodologia de preparação do composto 4.

Ponto de Fusão: 138-140 °C (acetona/água)

Rendimento: 87 %

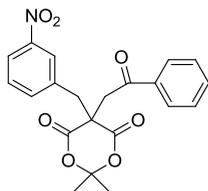
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,68 (s, 3H)
1,80 (s, 3H) 3,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H) 3,82 (t, $J = 5,2$
Hz, 1H) 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H) 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz,

2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 27,19 ; 28,57 ; 31,60 ; 47,91 ;
105,65 ; 123,92 ; 131,13 ; 144,91 ; 147,34 ; 164,8.

IV (KBr): 2876, 1780, 1743, 1521, 1347 cm^{-1} .

2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-5-(2-oxo-2-feniletíl)-1,3-dioxano-4,6-diona (8)



A uma solução de 2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (4) (4,3 mmol) em dimetilformamida seca (10 mL), adicionou-se acetato de sódio anidro (4,5 mmol), CH_3COOH (0,08 mL) e α -bromocetofenona (4,5 mmol). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24

horas, sendo então vertida em uma mistura água-gelo (7g) e solução saturada de Na_2CO_3 (3,9 mL). O precipitado formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, lavado com H_2O gelada e recristalizado em acetona/água, obtendo-se o produto como um sólido amarelo.

Ponto de Fusão: 169 – 169,5 °C

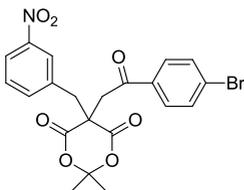
Rendimento: 70%

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,85 (s, 3H) 2,02 (s, 3H) 3,41 (s,
2H) 4,07 (s, 2H) 7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H) 7,53-7,57 (m, 2H) 7,62 (t, $J =$
7,6 Hz , 7,2 Hz, 1H) 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H) 8,07(s, 1H) 8,18-8,24 (m,
1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ ppm 28,3; 28,5; 44,4; 47,4; 51,7;
107,7; 123,3; 125,0; 128,4; 128,8; 130,0; 134,3; 134,7; 135,7; 136,3;
148,5; 167,5; 196,2.

IV (KBr): 3066, 1755, 1720, 1674, 1520 cm^{-1}

2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-5-(2-oxo-2-p-bromofenilet)-1,3-dioxano-4,6-diona (9)



Mesma metodologia composto **8**.

Ponto de Fusão: 183 – 184°C (acetona/água)

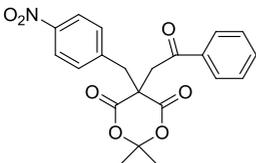
Rendimento: 65 %

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,86 (s, 3H) 1,99 (s, 3H) 3,40 (s, 2H) 4,01 (s, 2H) 7,53-7,56 (m, 2H) 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H) 7,8 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H) 8,05 (s, 1H) 8,12-8,31 (m, 1H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ ppm 28,33; 28,50; 44,38; 47,22; 51,65; 107,74; 123,35; 124,95; 129,23; 129,78; 129,96; 130,39 132,17; 133,50; 135,57; 136,28; 148,50; 167,42; 195,28.

IV (KBr): 3066, 1760, 1731, 1662, 1529 cm^{-1} .

2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzil)-5-(2-oxo-2-fenilet)-1,3-dioxano-4,6-diona (10)



Mesma metodologia composto **8**

Ponto de Fusão: 173 – 175°C (acetona/água)

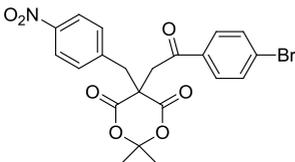
Rendimento: 85 %

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,84 (s, 3H) 2,30 (s, 3H) 3,40 (s, 2H) 4,08 (s, 2H) 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) 7,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H) 7,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 8 Hz, 1H) 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) 8,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 28,5; 28,9; 44,7; 47,9; 51,9; 67,3; 108,0; 124,0; 124,2; 128,0; 128,6; 129,1; 131,5; 131,5; 134,6; 134,9; 141,2; 148,1; 167,8; 196,4.

IV (KBr): 3075, 1766, 1727, 1666, 1518 cm^{-1}

2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzil)-5-(2-oxo-2-p-brmofenilet)-1,3-dioxano-4,6-diona (11)



Mesma metodologia composto **8**

Ponto de Fusão: 204 – 205°C (acetona/água)

Rendimento: 88 %

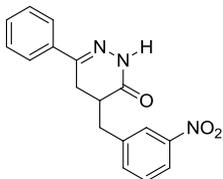
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,83 (s, 3H) 2,0 (s, 3H) 3,39 (s, 2H) 4,02 (s, 2H) 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H) 7,64 (t, $J = 8,4$ Hz,

2H) 7,81 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H) 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H)

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 28,5; 28,8; 44,7; 47,7; 51,8; 86,8; 108,1; 124,2; 129,9; 130,0; 131,5; 132,4; 133,7; 141,1; 148,1; 167,7; 195,5.

IV (KBr): 1767, 1734, 1677, 1523 cm^{-1}

6-fenil- 4-(3-nitrobenzil)- 4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (12)



A uma solução resfriada (banho água/gelo) do derivado 2,2- dimetil-5-(3-nitrobenzil)-5-(2-oxo-2-feniletíl)-1,3- dioxano-4,6-diona (2,10 mmol) em dimetilformamida (10 mL), adicionou-se lentamente hidrazina monohidrato (8,40 mmol) mantendo sobre agitação em banho de gelo por mais 20 minutos. A

mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Verteu-se a mistura em gelo/água (60 mL) de tal forma que a hidrazona derivada da cetona formada a partir da abertura do anel 1,3-dioxano-4,5-diona não fosse adicionada. A mistura foi acidificada com ácido clorídrico 2 mol. L^{-1} até pH 4-5. O precipitado formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, lavado com água gelada e recristalizado em acetona/água.

Ponto de Fusão: 156 - 158,0°C (acetona/água)

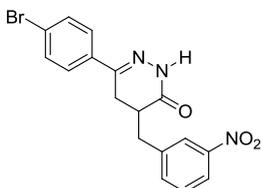
Rendimento: 80%

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,52-2,70 (m, 1H) 2,83-3,00 (m, 3H) 3,18 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H) 7,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 7,6 Hz, 1H) 7,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H) 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) 8,10 (s, 1H) 11,04 (s, NH, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 26,9; 34,7; 36,6; 121,8; 124,4; 125,9; 128,9; 129,7; 130,1; 136,3; 136,5; 141,5; 148,1; 149,9; 169,1.

IV (KBr): 3266, 1671, 1519, 1355 cm^{-1} .

6-(p-bromo)fenil- 4-(3-nitrobenzil)- 4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (13)



Mesma metodologia 12.

Ponto de Fusão: 183,0 - 183,2 °C (acetona/água)

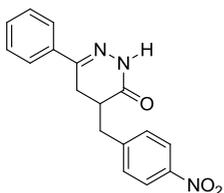
Rendimento: 82 %

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,85-2,97 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 7,54 (s, 5H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 8,09 (s, 1H), 11,10 (s, NH, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 26,7; 34,7; 36,5; 121,9; 123,1; 124,4; 128,0; 130,1; 131,8; 135,5; 136,5; 141,4; 148,1; 149,0; 169,0;

IV (KBr): 3226, 1661, 1531, 1348 cm^{-1} .

6-fenil- 4-(4-nitrobenzil)- 4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (14)



Mesma metodologia 12.

Ponto de Fusão: 153 - 155,0°C (acetona/água)

Rendimento: 70%

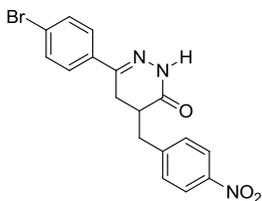
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,57-2,71 (m, 1H), 2,88-3,05 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 7,58 (m, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 8,18 (m, $J = 8,0$ Hz, 2H),

11,12 (s, NH, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 26,7; 34,6; 36,1; 123,3; 125,5; 128,5; 129,3; 130,5; 135,9; 146,2; 147,3; 149,5; 168, 5.

IV (KBr): 1671, 1521, 1349 cm^{-1} .

6-(p-bromo)fenil- 4-(4-nitrobenzil)- 4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (15)



Mesma metodologia 12.

Ponto de Fusão: 199 - 200°C (acetona/água)

Rendimento: 85%

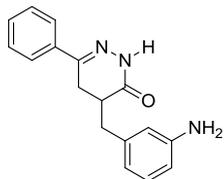
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,50-2,64 (m, 1H), 2,82-2,96 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (s, 4H) 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) 11,10 (s, NH, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 26,8; 34,9; 36,4; 123,2; 123,8; 128,0; 130,9; 131,9; 135,5; 146,6; 147,7; 148,9; 168,9.

IV (KBr): 1677, 1514, 1345 cm^{-1} .

6-fenil- 4-(3-aminobenzil)- 4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (16)

A uma solução de 6-fenil- 4-(3-nitrobenzil)- 4,5- dihidropiridazin-3(2H)ona (1,62 mmol) em EtOH (46,5 mL), sob atmosfera de argônio, adicionou-se cloreto de estanho (II) diidratado (8,09 mmol). A mistura foi refluxada por 4-5 h quando a CCD (sílica-gel, hexano/ acetato de etila-6:4) mostrou o consumo completo do material de partida. A solução foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente foi removido sob vácuo. Ao óleo resultante foi adicionado H₂O (72 mL) e solução saturada de Na₂CO₃ até pH 10. Deixar em agitação por 1 hora. Após, o produto foi extraído com AcOEt (5 x 50 mL).



Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 40 mL) e secos sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob vácuo obtendo-se um pó róseo.

Ponto de Fusão: 166 – 168°C

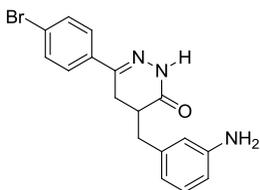
Rendimento: 70%

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,38 – 2,49 (m, 1H) 2,52 – 2,60 (m, 1H) 2,61 – 2,70 (m, 1H) 2,83 (dd, *J* = 16,0 Hz, 6,06 Hz, 1H) 2,95 (dd, *J* = 16,0 Hz, 4,30 Hz, 1H) 4,96 (s, NH₂, 2H) 6,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H) 6,38 – 6,43 (m, 2H) 6,89 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H) 7,34 – 7,41 (m, 3H) 7,60 (dd, *J* = 7,4 Hz, 1,95 Hz, 2H) 11,00 (s, NH, 1H)

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 26,3; 34,9; 36,7; 112,2; 114,5; 116,7; 125,5; 128,6; 128,9; 129,3; 136,1; 138,9; 148,7; 149,3; 169,1.

IV (KBr): 3407, 3317, 1661, 1495 cm⁻¹.

6-(p-bromo)fenil-4-(3-aminobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (17)



Mesma metodologia composto **16**

Ponto de Fusão: 194– 195 °C (acetona/água)

Rendimento: 78%

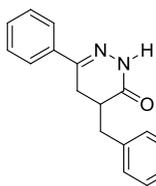
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,38 – 2,58 (m, 2H) 2,62 – 2,71 (m, 1H) 2,81 (dd, *J* = 16,6 Hz, 6,45 Hz, 1H) 2,94 (dd, *J* = 16,6 Hz, 4,30 Hz, 1H) 4,95 (s, NH₂, 2H) 6,29 (d, *J* = 7,4

Hz, 1H) 6,36 – 6,42 (m, 2H) 6,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H) 7,55 (m, 4H) 11,05 (s, NH, 1H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 26,5; 35,3; 37,0; 112,7; 114,9; 117,0; 123,1; 127,9; 129,3; 131,9; 135,7; 139,2; 148,6; 149,1; 169,4.

IV (KBr): 3356, 3319, 1663, 1491 cm^{-1} .

6-fenil- 4-(4-aminobenzil)- 4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (18)



Mesma metodologia composto **16**

Ponto de Fusão: 195,0 – 195,5°C

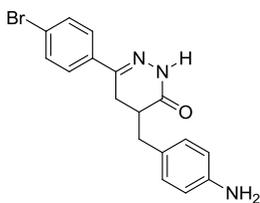
Rendimento: 90%

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,42-2,61 (m, 3H), 2,77-2,82 (m, 1H) 2,86-2,90 (m, 1H), 4,89 (s, NH_2 , 2H), 6,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,34-7,41 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 10,96 (s, NH, 1H)

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 26,4; 34,4; 37,5; 114,4; 125,3; 125,9; 129,0; 129,7; 130,0; 136,5; 147,4; 149,6; 169,7.

IV (KBr): 3468, 3375, 1622, 1519 cm^{-1} .

6-(p-bromo)fenil-4-(4-aminobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (19)



Mesma metodologia composto **16**

Ponto de Fusão: 199 – 200°C

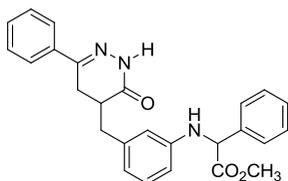
Rendimento: 83%

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,39-2,56 (m, 3H), 2,57-2,65 (m, 1H) 2,75-2,90 (m, 1H), 4,89 (s, NH_2 , 2H), 6,45 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,55 (m, 4H), 11,04 (s, NH, 1H)

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 26,2; 34,4; 37,3; 114,4; 123,1; 125,2; 127,9; 130,0; 131,9; 135,7; 147,4; 148,6; 169,6.

IV (KBr): 3450, 3374, 1668, 1519 cm^{-1} .

2-[3-[6-fenil-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenilamino]fenilacetato de metila (20)



A uma solução de 6-fenil- 4-(3-aminobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (16) (0,54 mmol) em THF (10 mL), adiciona-se o 2-bromo-2-fenilacetato de metila e em seguida o óxido de prata (0,54 mmol). A mistura é deixada em refluxo até o consumo total do material de partida ou atingir o seu equilíbrio (acompanhar a reação por CCD Hexano: Acetato de etila 60:40). Resfriar então a reação a temperatura ambiente, filtrar em celite, e o solvente removido sob vácuo resultando em um óleo avermelhado. Purificado em coluna cromatográfica de sílica, eluindo-se com Hexano/Acetato de etila 60:40)

Ponto de Fusão: 156 – 158°C

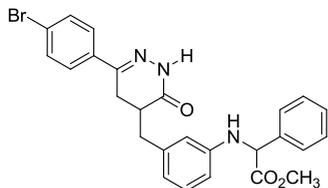
Rendimento: 55%

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,40 – 3,03 (m, 5H) 3,65 (d, $J = 4,30$ Hz, 3H) 5,22 (dd, $J = 7,6$ Hz, 4,8 Hz, 1H) 6,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H) 6,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H) 6,58 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H) 7,01 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H) 7,29 – 7,38 (m, 2H) 7,38 – 7,49 (m, 4H) 7,49 – 7,57 (m, 1H) 7,57 – 7,71 (m, 2H) 11,05 (s, 1H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 26,70; 35,35; 37,04; 52,67; 60,07; 114,04; 118,27; 125,89; 127,94; 127,99; 128,40; 128,96; 129,32; 129,75; 136,48; 138,22; 139,39; 147,35; 149,70; 169,45; 172,66.

IV (KBr): 2922, 1740, 1675, 1606, 1340 cm^{-1}

2-[3-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenilamino]fenilacetato de metila (21)



Mesma metodologia **20**

Ponto de Fusão: 178-179°C

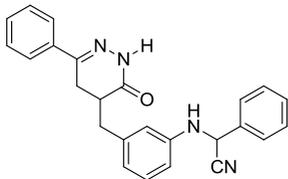
Rendimento: 58%

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,51 – 3,22 (m, 5H) 5,98 (dd, $J = 9,3$ Hz, 4,3 Hz, 1H) 6,58 – 6,68 (m, 1H) 6,69 – 6,83 (m, 2H) 7,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H) 7,38 – 7,56 (m, 5H) 7,58 – 7,74 (m, 4H) 11,07 (s, NH, 1 H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 26,33; 34,5; 36,6; 112,5; 114,4; 119,4; 125,5; 127,3; 128,5; 128,9; 129,3; 135,0; 136,0; 139,3; 146,1; 149,3; 168,9.

IV (KBr): 2921, 1734, 1670, 1340 cm^{-1}

2-[3-[6-fenil-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenilamino]fenilacetnitrila (22)



Mesma metodologia **20**

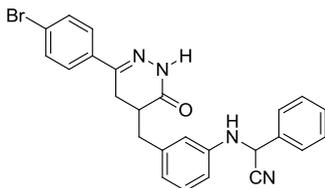
Rendimento: 50%

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,13 – 2,56 (m, 4H) 2,67 – 2,88 (m, 1H) 5,62 (dd, J = 9,5 Hz, 4,4 Hz, 1H) 6,23 – 6,32 (m, 1H) 6,34 – 6,47 (m, 2H) 6,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H)

7,05 – 7,17 (m, 6H) 7,24 – 7,36 (m, 4H) 10,72 (s, NH, 1H)

IV (KBr): 2923, 1670, 1490, 1340 cm^{-1}

2-[3-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenilamino]fenilacetnitrila (23)



Mesma metodologia **20**

Rendimento: 45%

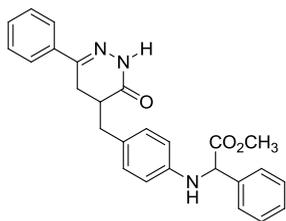
RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,51 – 2,99 (m, 4H) 3,03 – 3,22 (m, 1H) 5,98 (dd, J = 9,3 Hz, 4,3 Hz, 1H) 6,58 – 6,68 (m, 1H) 6,69 – 6,83 (m, 2H) 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 7,38 – 7,56 (m, 5H) 7,58 – 7,74 (m, 4H) 11,07 (s, NH, 1H)

7,05 – 7,17 (m, 6H) 7,24 – 7,36 (m, 4H) 10,72 (s, NH, 1H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 26,33; 34,5; 36,6; 112,5; 114,4; 119,4; 125,5; 127,3; 128,5; 128,9; 129,3; 135,0; 136,0; 139,3; 146,1; 149,3; 168,9.

IV (KBr): 2922, 1670, 1490, 1341 cm^{-1}

2-[4-[6-fenil-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenilamino]fenilacetato de metila (24)



Mesma metodologia **20**

Ponto de Fusão: 179 – 180 °C

Rendimento: 69%

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2,51 – 2,60 (m, 1H) 2,60 – 2,75 (m, 2H) 2,76 –

2,84 (m, 1H) 3,16 (dd, *J* = 13,8 Hz, 3,7 Hz, 1H)

3,74 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H) 4,96 (s, NH, 1H) 5,06

(s, 1H) 6,51 (m, *J* = 8,5 Hz, 2H) 6,92 (m, *J* = 8,2 Hz, 2H) 7,33 – 7,44 (m,

6H) 7,50 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H) 7,58 – 7,66 (m, 2H) 8,74 (s, NH, 1H)

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 26,37; 34,43; 37,93; 37,98;

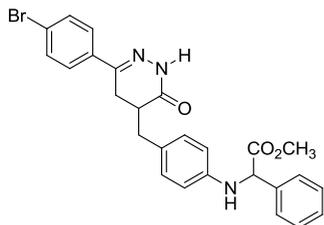
52,85; 60,81; 76,72; 77,04; 77,35; 113,60; 125,85; 127,03; 127,23;

128,35; 128,54; 128,8; 128,90; 129,77; 129,94; 130,04; 135,63; 137,5;

144,77; 150,67; 169,82; 172,30.

IV (KBr): 3416, 1734, 1662, 1521 cm⁻¹

2-[4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenilamino]fenilacetato de metila (25)



Mesma metodologia **20**

Ponto de Fusão: 190 – 192 °C

Rendimento: 60%

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm

2,49 – 2,65 (m, 2H) 2,65 – 2,80 (m, 2H)

3,14 (dd, *J* = 13,4 Hz, 3,3 Hz, 1H) 3,74 (d,

J = 1,5 Hz, 3H) 4,97 (s, NH, 1H) 5,06 (s,

1H) 6,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H) 6,89 (dd, *J* =

8,5 Hz, 3,1 Hz, 2H) 7,31 – 7,41 (m, 3H) 7,44 – 7,52 (m, 6H) 8,68 (s, NH,

1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ ppm 26,02; 26,12; 34,43; 37,85;

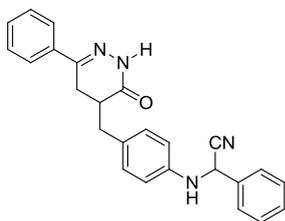
52,87; 60,77; 76,71; 77,02; 77,34; 113,60; 124,15; 126,74; 127,23;

127,26; 127,38; 128,40; 128,92; 130,01; 131,69; 134,4; 137,51; 144,81;

169,53; 169,58; 172,26.

IV (KBr): 3414, 1736, 1662, 1522 cm⁻¹

2-[4-[6-fenil-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenilamino]fenilacetnitrila (26)



Mesma metodologia **20**

Rendimento: 55%

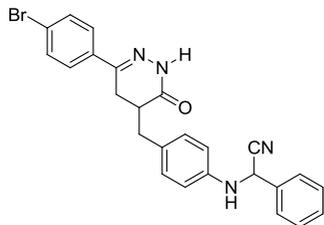
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,62 – 2,73 (m, 2H) 2,73 – 2,81 (m, 1H) 2,82 – 2,92 (m, 1 H) 3,24 (dt, $J=13,67$ Hz, 3,51 Hz, 1H) 4,12 (d, $J=8,59$ Hz, 1H) 5,42 (dd, $J=8,59$ Hz, 3,51 Hz, 1H) 6,73 (m, $J=8,20$ Hz, 2H) 7,08 (m,

$J=8,20$ Hz, 2H) 7,36 – 7,52 (m, 7H) 7,57 – 7,72 (m, 4H) 8,91 (s, NH, 1H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ ppm 26,43; 34,48; 37,89; 50,29; 76,74; 77,06; 77,37; 114,45; 118,20; 125,88; 127,26; 128,63; 129,35; 129,58; 129,86; 130,33; 130,35; 133,83; 135,59; 143,54; 150,71; 169,70.

IV (KBr): 2923, 2231, 1672, 1518 cm^{-1}

2-[4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenilamino]fenilacetnitrila (27)



Mesma metodologia **20**

Rendimento: 46%

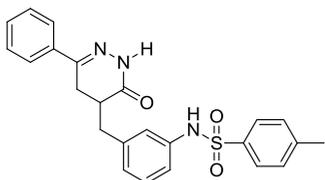
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,58 – 2,70 (m, 2H) 2,72 – 2,87 (m, 2H) 3,17 – 3,26 (m, 1H) 4,10 (s, NH, 1H) 5,43 (s, 1H) 6,73 (m, $J=8,20$ Hz, 2H) 7,06 (m, $J=8,20$ Hz, 2H) 7,47 (d, $J=7,03$ Hz, 3H) 7,52 (s, 4H) 7,61 (d, $J=5,47$ Hz, 2H) 8,91 (s,

NH, 1H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ ppm 26,16; 34,49; 37,78; 50,28; 76,74; 77,07; 77,38; 114,47; 118,20; 127,25; 127,42; 129,15; 129,36; 129,59; 130,30; 130,32; 131,78; 133,78; 134,43; 143,59; 149,49; 169,61.

IV (KBr): 2923, 2231, 1674, 1519, 1341 cm^{-1}

4-metil-N-[3-[6-fenil-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]benzenossulfonamida (28)



A uma solução de 6-fenil- 4-(3-aminobenzil)- 4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (0,28 mmol) em diclorometano (5 mL), adiciona-se o cloreto de p-toluenosulfonila (0,31 mmol) e em seguida o DMAP (0,31 mmol). A reação é deixada

sob refluxo e foi acompanhada por CCD (Hexano/Acetato de etila 40:60) até o consumo do material de partida. Após, lavado com carbonato de sódio (3x20mL) e purificado em coluna cromatográfica de sílica, eluindo-se com hexano/acetato de etila 40:60.

Ponto de Fusão: 200 – 201 °C

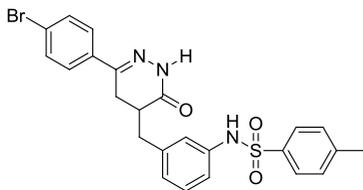
Rendimento: 44%

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,90 (s, 3H) 2,04 – 2,23 (m, 2H) 2,29 – 2,53 (m, 3H) 2,68 (d, *J*=9,12 Hz, 1H) 6,51 – 6,65 (m, 2H) 6,68 (s, 1H) 6,81 (t, *J*=7,67 Hz, 1H) 6,92 (d, *J*=8,29 Hz, 2H) 7,17 – 7,25 (m, 2H) 7,26 – 7,36 (m, 4H)

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 21,10; 25,91; 33,77; 36,31; 38,25; 38,68; 39,10; 39,92; 40,33; 40,75; 122,76; 127,42; 128,00; 129,30; 129,80; 131,43; 131,98; 133,61; 135,00; 135,64; 135,91; 140,18; 145,28; 148,35; 168,53.

IV (KBr): 3205, 1673, 1381, 1171, 950 cm⁻¹

4-metil-N-[3-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]benzenossulfonamida (29)



Mesma metodologia **28**.

Ponto de Fusão: 177 – 178 °C

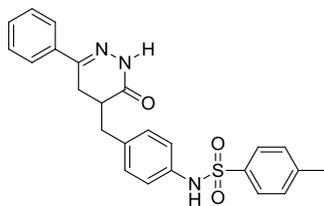
Rendimento: 30%

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,32 (s, 3H) 2,42 – 2,56 (m, 1H) 2,69 – 2,84 (m, 3H) 3,17 (t, *J* = 8,6 Hz, 1

H) 6,89 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H) 6,96 – 7,04 (m, 2H) 7,12 – 7,20 (m, 3H) 7,48 (s, 4H) 7,53 (s, 1H) 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H) 9,07 (s, 1H)

IV (KBr): 2922, 1673, 1381, 1171 cm^{-1}

4-metil-*N*-[4-[6-fenil-3-oxo-4,5-dihidro-2*H*-piridazin-4-ilmetil]benzenossulfonamida (30)



Mesma metodologia **28**.

Ponto de Fusão: 206 -207 °C

Rendimento: 65 %

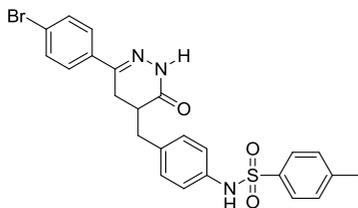
RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,11 (s, 3H) 2,23 – 2,69 (m, 4H) 2,77 – 2,99 (m, 1H) 6,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H) 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H) 7,04 – 7,23 (m, 5H) 7,23

– 7,54 (m, 5H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ ppm 21,66; 26,50; 34,31; 36,25; 125,50; 128,05; 128,51; 129,35; 129,87; 130,18; 131,10; 131,87; 135,80; 136,00; 141,35; 145,36; 149,44; 168,75.

IV (KBr): 3.373, 2923, 1675, 1377, 1167 cm^{-1}

4-metil-*N*-[4-6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2*H*-piridazin-4-ilmetil]fenilamino]benzenossulfonamida (31)



Mesma metodologia **28**.

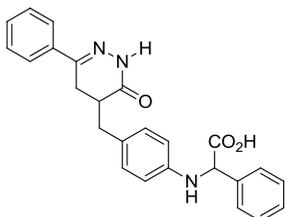
Ponto de Fusão: 220 – 223°C

Rendimento: 60 %

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,11 (s, 3H) 2,15 – 2,37 (m, 2H) 2,44 (s, 1H) 2,50 – 2,69 (m, 1H) 2,74 – 3,01 (m, 1H) 6,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H) 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H) 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 5H) 7,23 – 7,57 (m, 5H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 21,16; 26,58; 34,29; 36,20; 125,48; 128,02; 128,50; 129,35; 129,86; 130,15; 131,06; 131,80; 135,76; 135,98; 141,33; 145,37; 149,44; 168,72.

Ácido-2-[4-[6-fenil-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenilamino]fenilacético (32)



A uma solução do composto 24 em Metanol (10mL) e tetrahidrofurano (5mL) adicionou-se uma solução de NaOH (48mg; 1,20mmol) em água (2mL). Deixar a mistura em agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Após, o solvente é removido sob vácuo, adicionado água, e em banho de gelo adicionar HCl 0,5

mol. L⁻¹ até resultar em pH entre 3-4. Deixar em agitação por 1 hora e filtrar.

Ponto de Fusão: 120 – 122° C

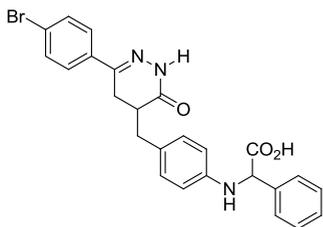
Rendimento: 86 %

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,47 – 2,55 (m, 3H) 2,59 (dt, *J*=9,47 Hz, 4,83 Hz, 1H) 2,73 – 2,83 (m, 1H) 2,88 (dd, *J*=13,67 Hz, 4,29 Hz, 1H) 5,02 (s, 1H) 6,55 (m, *J*=8,20 Hz, 2H) 6,84 (m, *J*=8,20 Hz, 2H) 7,28 (t, *J*=6,83 Hz, 1H) 7,30 – 7,35 (m, 2H) 7,36 (d, *J*=2,73 Hz, 4H) 7,48 (d, *J*=7,42 Hz, 2H) 7,54 – 7,61 (m, 2H) 10,95 (s, NH, 1H)

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 26,48; 34,30; 37,34; 113,51; 125,87; 126,39; 127,93; 128,17; 128,87; 128,96; 129,71; 129,94; 136,46; 139,05; 145,90; 149,66; 169,60; 173,47.

IV (KBr): 3408, 1675 1520 cm⁻¹

Ácido-2-[4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenilamino]fenilacético (33)



Mesma metodologia composto 32.

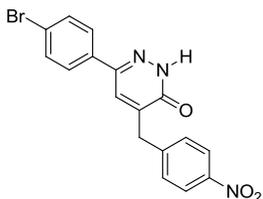
Ponto de Fusão: 140 – 141 °C

Rendimento: 75 %

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,38 – 2,55 (m, 4H) 2,58 – 2,67 (m, 1H) 2,74 – 2,82 (m, 1H) 2,87 (dd, *J*=13,67 Hz, 4,29 Hz, 1H) 5,02 (s, 2H) 6,55 (m, 2H) 6,84 (m, 2H) 7,25 – 7,37 (m, 3H) 7,44 – 7,61 (m, 6H) 11,00 (s, NH, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 26,39; 34,36; 37,24; 60,36; 113,51; 123,06; 126,29; 127,92; 128,17; 128,88; 129,95; 131,89; 135,70; 139,13; 145,95; 148,59; 169,51; 173,45.

6-(4-bromofenil)- 4-(4-nitrobenzil)-2H-piridazin-3-ona (34)



A uma solução de dihidropiridazinona (0,12 mmol) em acetonitrila (8 mL), sob atmosfera inerte, adicionou-se benzoquinona (0,48 mmol) e CuCl_2 (0,24 mmol) sob agitação. A mistura reacional foi refluxada por 31 horas (acompanhou-se por CCD). A mesma foi resfriada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (6:4) fornecendo um sólido bege.

Ponto de Fusão: 229 – 230 °C

Rendimento: 89%

^1H RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,70 (s, 2H) 7,28 – 7,40 (m, 5H) 7,45 – 7,53 (m, 3H) 7,74 (s, 1H) 7,85 (d, $J=8,99$ Hz, 2H) 12,97 (s, 1H)

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 35,11; 38,26; 38,67; 39,09; 39,35; 39,92; 40,35; 40,75; 122,65; 123,46; 127,70; 128,69; 130,18; 131,80; 133,98; 141,23; 143,07; 146,24; 146,32; 160,42.

IV (KBr): 3446, 2854, 1653, 1603, 1514, 1346 cm^{-1}

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOGLIOLO, L. *Bogliolo Patologia*. 7.Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2006, 136p
2. WHITEHOUSE, W. M. Drugs to Treat Inflammation: A Historical Introduction. *Current Medicinal Chemistry*. v. 12, p.2931-2942, 2005.
3. ROBINS, S. L. *Patologia estrutural e funcional*. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1997, 7p.
4. RUBIN, E. Rubin patologia, bases clinicopatológicas da medicina. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2006, 44p.
5. ROCHA E SILVA, M. A Brief Survey of the History of Inflammation. *Agents and Actions*, v. 8, p.1-2, p. 46. 1978.
6. FARIA, J.L. Patologia geral, fundamentos das doenças com aplicações clínicas. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1998, 138p.
7. CATELAN, T. T. T; SILVA DE SOUZA, W. A; DA SILVA, P. N; ANDRADE, C. E. L; CRUVINEL, M. W. Aspectos Celulares e Moleculares da Inflamação, *Sinopse de Reumatologia*, v.10 (3) , p. 66-81. 2008
8. Cush JJ. Cytokine therapies. In: Rheumatology Third Edition. Marc C. Hochberg, Allan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H Weisman. Mosby 2003 Philadelphia: pp 461-484.
9. REGOLI, D.; BARABÉ, J. - Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol. Rev.*, 32:01-46, 1980.
10. HALL, M. J. Bradykinin Receptors: Pharmacological Properties and biological roles. *Pharmacological ther.* v. 56, p. 131-190, 1992.
11. FERREIRA, S. H. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in venom of *bothrops jararaca*. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. v. 24 (1), p 163, 1965
12. COUTURE, R.; HARRISSON, M.; VIANA, R. M.; CLOUTIER, F. Kinin receptors in pain and inflammation. *European Journal of Pharmacology*. v 249, p 161-176, 2001.
13. LAHM, T. Bradykinin and the Heart: Left, Right or Both?. *Journal Of Surgical Research*. v.167, p. 216-219, 2011
14. ROBERTS, A. R; GULLICK, J. W. Bradykinin receptor number and sensitivity to ligand stimulation of mitogenesis is increased by

- expression of a mutant *ras* oncogene, *Journal of cell Science*, v. 94(3), p. 527-535, 1994.
15. FERNANDES, D. P.; GOMES, M. N.; SIROS, P. The Bradykinin B₁ receptor antagonist R-954 inhibits Ehrlich tumor growth in rodents. *Peptides*, v. 32, p. 1849-1854, 2011.
 16. GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G. As bases farmacológicas da terapêutica. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, S.A., 1991, 378p.
 17. WANG, M. H. P.; CENEDEZE, A. M.; PESQUERO, B. J.; SILVA, P. A.; CÂMARA, S. O. N. Influence of bradykinin B1 and B2 receptors in the immune response triggered by renal ischemia–reperfusion injury. *International Immunopharmacology*. v. 6, p. 1960-1965, 2006.
 18. MARCEAU, F.; BACHVAROV, D. R. Kinin receptors. *Clinical Review: Allergy Inflammation*. v. 16, p. 385-401, 1998
 19. HA, S. N.; HEY, P. J.; RANSOM R. W.; BOCK M.G.; SU, D.; MURPHY, K. L.; CHANG, R.; CHEN, T.; PETTIBONE, D.; HESS, J. F. Identification of critical residues of bradykinin receptor B1 for interaction with the kinin s guided by site-directed mutagenesis and molecular modeling. *Biochemistry*. v 45, p. 14355-14361, 2006.
 20. STEWART, M. J.; GERA, L.; YORK, E. J.; CHAN, D. C.; BUNN, P. Bradykinin antagonists: present progress and future prospects. *Immunopharmacology*. v 43, p. 155-161, 1999.
 21. BOCK M. G.; LONGMORE, J. Bradykinin antagonists: new opportunities. *Current Opinion in Chemical Biology*. v 4, p. 401-406, 2000.
 22. ALTAMURA, M.; MEINI, S.; QUARTARA, L.; MAGGI, A.C. Nonpeptide antagonists for kinin receptors. *Regulatory peptides*. v 80, p.13-26, 1999.
 23. PESQUERO, B. J.; ARAUJO, R. C.; HEPPESTALL, P. A.; STUCKY, L. C.; SILVA, A. J.; WALTHER, T.; OLIVEIRA, M. S.; PESQUERO, L. J.; PAIVA, C. M. A.; CALIXTO, B. J.; LEWIN, R. G.; BADER, M. Hypoalgesia and altered inflammatory responses in mice lacking kinin B1 receptors. *Proceedings of the Nacional Academy of Sciencesos the United States of America*. v 97, p8140-8145, 2000.

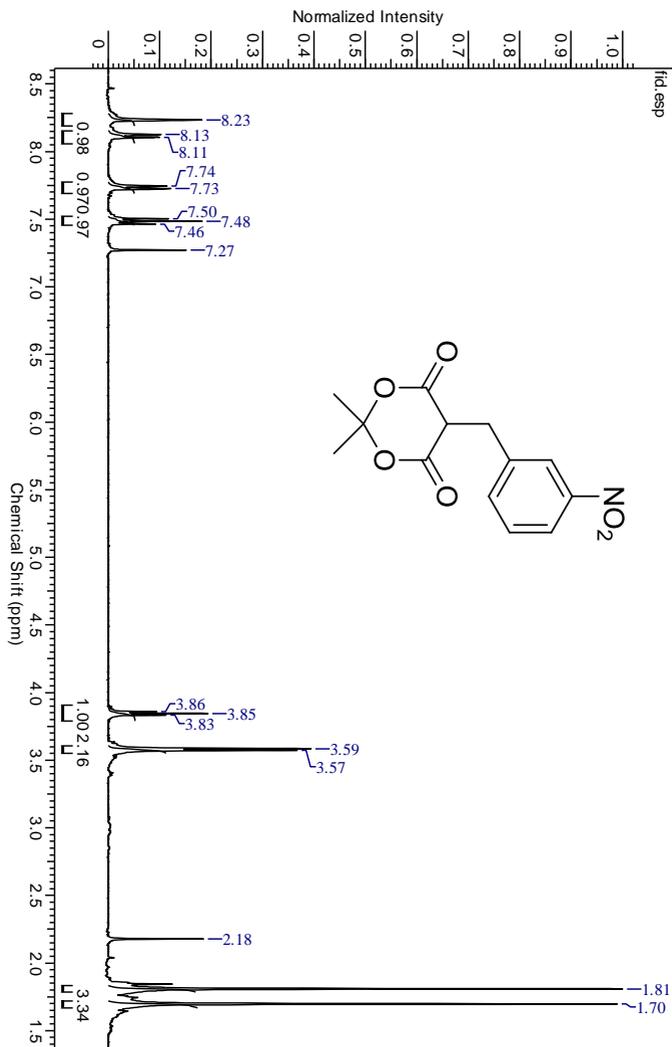
24. REGOLI, D.; ALLOGHO, N. S.; RIZZI, A.; GOBEIL, J. F. Bradykinin receptors and their antagonists. *European Journal of Pharmacology*. v 348, p. 1-10, 1998
25. CAMPOS, M. M.; LEAL, C. P.; YUNES, A. R.; CALIXTO, B. J. Non-peptide antagonists for kinin B1 receptors: new insights into their therapeutic potential for the management of inflammation and pain. *TRENDS in Pharmacological Sciences*. V 27, p. 646-651, 2006.
26. WOOD, R. M.; KIM, J.J.; HAN, W.; DORSEY, D. B.; HOMNICK, F. C.; DiPARDO, M. R.; KUDUK, D. S.; MacNEIL, T.; MURPHY, L.K.; LIS, V. E.; RANSOM, W. R.; STUMP, L. G.; LYNCH, J. J.; O'MALLEY, S. S.; MILLER, J. P.; CHEN, T.; HARREL, M. C.; CHANG, S. L. R.; SANDHU, P.; ELLIS, D.J.; BONDISKEY, J. P.; PETTIBONE, J. D.; FREIDINGER, M. R.; BOCK, G. M. Benzodiazepines as Potent and Selective Bradykinin B1 Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*. v 46, p. 1803-1806, 2003.
27. HA, N. S.; HEY, J.P.; RANSOM, W. R.; HARREL, J. M.; MURPHY, L. K.; CHANG, R.; CHEN, T.; SU, D.; MARKOWITZ, K. M.; BOCK, G. M.; FREIDINGER, M. R.; HESS, J. F. Binding modes of dihydroquinoxalinones in a homology model of bradykinin receptor 1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. v 331, p.159-166, 2005.
28. QIAN, W.; CHEN, J. J.; HUMAN, J.; AYA, T.; ZHU, T.; BISWAS, K.; PETERKIN, T.; HUNGATE, W. R.; ARIK, L.; JOHNSON, E.; KUMAR, G.; JOSEPH, S.; JONA, J.; GUO, H.; WU, Z. Discovery of dehydro-oxopiperazine acetamides as novel bradykinin B1 receptor antagonists with enhanced in vitro potency. *Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v 22, p. 1061-1067, 2012.
29. KUDUK, D. S.; CHANG, K. R.; NG, C.; MURPHY, L. K.; RANSOM W. R.; TANG, C.; PRUEKSARITANONT, T.; FREIDINGER, M. R.; PETTIBONE, J. D.; BOCK, G. M. Bradykinin B1 antagonists: SAR studies in the 2,3-diaminopyridine series. *Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v 15, p. 3925-3929, 2005.
30. DOGRUER, S. D.; SAHIN, M. F.; KUPELI, E.; YESILADA, E. Synthesis and Analgesic and Anti-inflammatory Activity of New

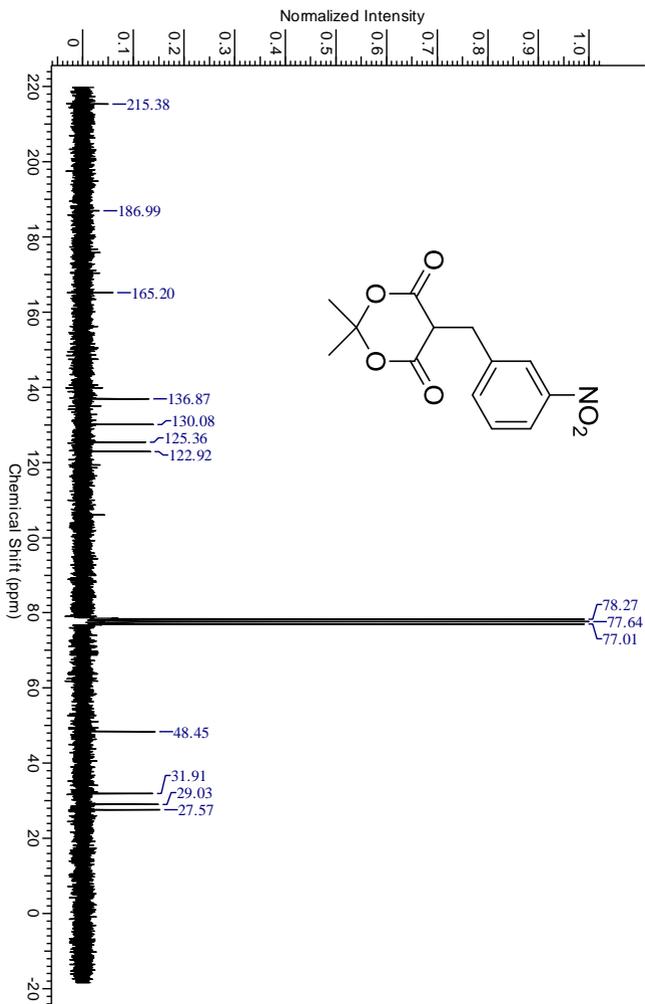
- Pyridazinones. *Turkish Journal of Chemistry*. v 27, p. 727-738, 2003.
31. ABOUZID, K.; BEKHIT, A. S. Novel anti-inflammatory agents based on pyridazinone scaffold; design, synthesis and in vivo activity, *Bioinorganic and Medicinal Chemistry*. v 16, p. 5547-5556, 2008.
 32. ASIF, M. General study of pyridazine compounds against cyclooxygenase enzyme and their relation with analgesic, anti-inflammatory and anti-arthritis activities. *Chronicles of Young Scientists*. v 1, p.3-9, 2010.
 33. BANOGLU, E.; AKOGLU, Ç.; UNLU, S.; KUPELI, E.; YESILADA, E.; SAHIN, M. F. Amide Derivates of [6-(5-Methyl-3-phenylpyrazole-1-yl)-3(2H)-pyridazinone-2-yl]acetic Acids as Potential Analgesic and Anti-Inflammatory Compounds. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. v 337, p.7-14, 2004.
 34. ASIF, M.; SINGH, D.; SINGH, A. Analgesic Activity of Some 6-Phenyl-4-Substituted Benzylidene Tetrahydro Pyridazin-3-(2H)-Ones. *Global Journal of Pharmacology*. v 5 (1), p.18-22, 2011.
 35. DAL PIAZ, V.; GIOVANNONI, M. P.; BARLOCCO, D.; GIARDINA, G.; PETRONE, G.; CLARKE, D. G. 4,5-Functionalized 6-phenyl-3-(2H)-pyridazinones: synthesis and evaluation of antinociceptive activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v 31, p.65-70, 1996.
 36. GOKÇE, M.; DOGRUER, D.; SAHIN, F. M. Synthesis and antinociceptive activity of 6-substituted-3-pyridazinone derivatives. *Il Farmaco*. v 56, p.233-237, 2001.
 37. GIOVANNONI, M. P.; VERGELLI, C.; GHELARDINI, C.; GALEOTTI, N.; BARTOLINI, A.; DAL PIAZ, V. [(3-Chlorophenyl)piperazinylpropyl]pyridazinones and Analogues as Potent Antinociceptive Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. v 46, p. 1055-1059, 2003.
 38. KATRITZKY, R. A.; REES, W. C.; BOULTON, J. A.; MCKILLOP, A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press. v 3, p. 1-56, 1984.
 39. TOTH, G.; MOLNAR, S.; TAMAS, T.; BORBELY, I. An efficient synthesis of 4,5-dihydro-3(2h)-pyridazinone derivatives. *Synthetic Communications*. v 27 (20), p. 3513-3523, 1997

40. TÓTH, G.; KOVÉR, K. E. Simple, Safe, Large Scale synthesis of 5-Arylmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones and 3-Arylpropanoic Acids, *Synth. Commun.*, 1995, 35, 3067-3074.
41. BELLAMY, D.F. Selective Reduction of Aromatic Nitro Compounds with Stannous Chloride in non Acidic and Non Aqueous Medium. *Tetrahedron Letters*. v.25 (8) p.839-842, 1984.
42. DHANOA, S. D; BAGLEY, W.S; CHANG, L. S. R; LOTTI, J. V; CHEN, B.T; KIVLIGHN, D.S; ZINGARO, J. G; SIEGL, S. K. P; PATCHETT, A. A; GREENLEE, J. W. Non-Peptide Angiotensin II Receptor Antagonists.2. Design, Synthesis, and Biological Activity of N-Substituted (Phenylamino)phenylacetic Acids and Acyl Sulfonamides. *Journal of Medicinal Chemistry*. V.36. p.4239-4249, 1993.
43. PRETSCH, E.; BUHLMANN, P.; AFFOLTER, C. Structure Determination of Organic Compounds: tables of spectra data. 3. Ed. Berlin: Springer, 2000, 421 p.
44. ELES, J.; BEKE, G.; VAGO, I.; BOZO, E.; HUSZAR, J.; TARCSAY, A.; KOLOK, S.; SCHMIDT, E.; VASTAG, M.; HORNOK, K.; FARKAS, S.; DOMANY, G.; KESERU, M. G. Quinoliny- and phenantridinyl-acetamides as bradykinin B1 receptor antagonists. *Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v 22, p. 3095-3099, 2012.
45. GIOVANNONI, M. P.; VERGELLI, C.; GHELARDINI, C.; GALEOTTI, N.; BARTOLINI, A.; DAL PIAZ, V. [(3-Chlorophenyl)piperazinylpropyl]pyridazinones and Analogues as Potent Antinociceptive Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. v 46, p. 1055-1059, 2003.
46. De BOER, P. S. L. Antihipertensivos: Síntese de Novos Potenciais Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II Contendo o Heterociclo Piridazinona. 2006. 77f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.
47. KANG, G. J.; HUR, H. J.; CHOI, J. S.; CHOI, J. G.; CHO, Y. K.; TEN, N. L.; PARK, H. K.; KANG, Y. K. Antifungal and activities of N-Arylbenzenesulfonamides against phytopathogens and control efficacy on wheat leaf rust and cabbage club root diseases. *Bioscience, biotechnology and biochemistry*. V. 66 (12), p.2677-2682, 2002.

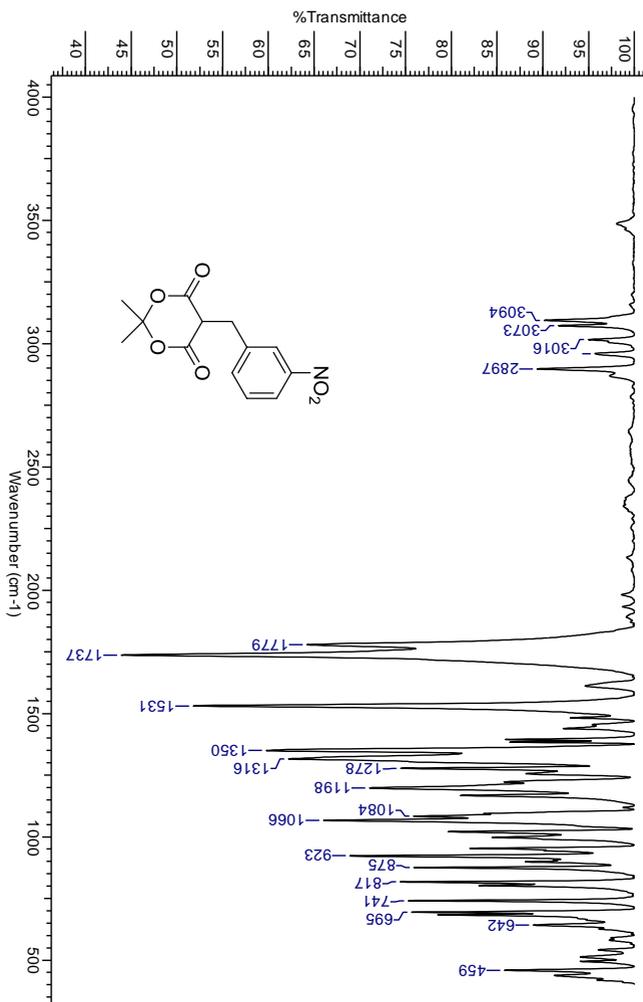
48. PHETSANG, W.; CHATURONGAKUL, S.; JIARPINITNUN, C. Electron-withdrawing substituted benzenesulfonamides against the predominant community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus strain USA300 *Monatshefte fur chemie*, v.144 (4), p.461-471, 2013
49. PURUSHOTTAMACHAR, P.; KHANDELWAL, A.; VASAITIS, S. T.; BRUNO, D. R.; GEDIYA, K. L.; NJAR, O. C. V. Potent anti-prostate cancer agents derived from a novel androgen receptor down-regulating agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 16, p. 3519-3529, 2008.
50. PERRIN, D. D.; ARMAREGO, L. F. W. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3. Ed. Oxford: Pergamon Press, 1988, 391p.
51. DAVIDSON, D.; BERNHARD, S. The Structure of Meldrum's supposed β -Lactonic Acid. *Journal of the American Chemical Society*. v 30, p. 3426-3428, 1948.
52. CURRAN, W. V.; ROSS, A. 6-Phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones. A Series of Hypotensive Agents *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 17, p. 273- , 1974.

SEÇÃO DE ESPECTROS

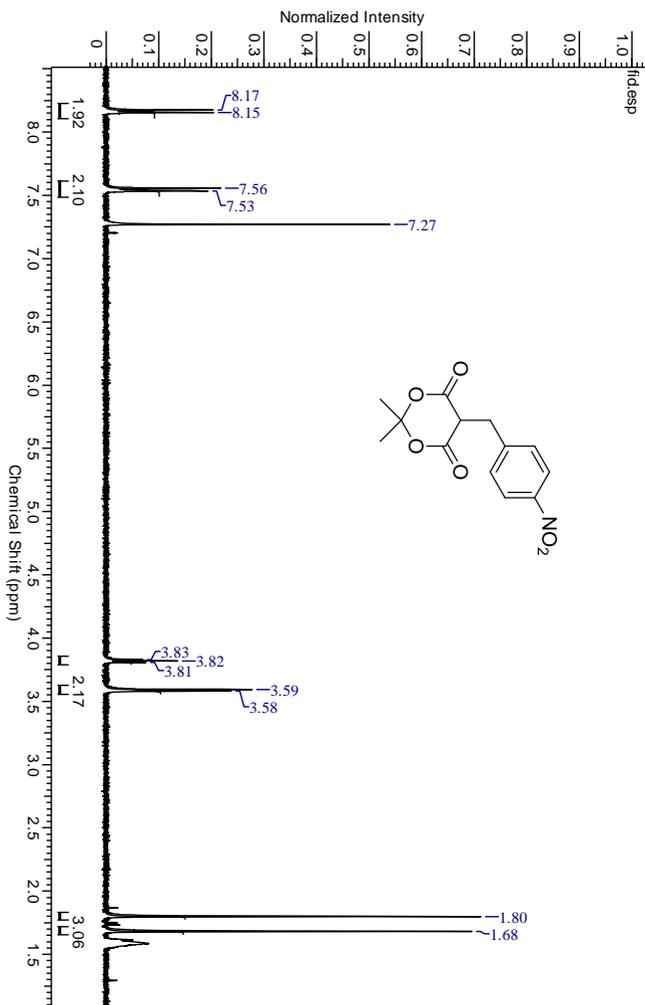
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4

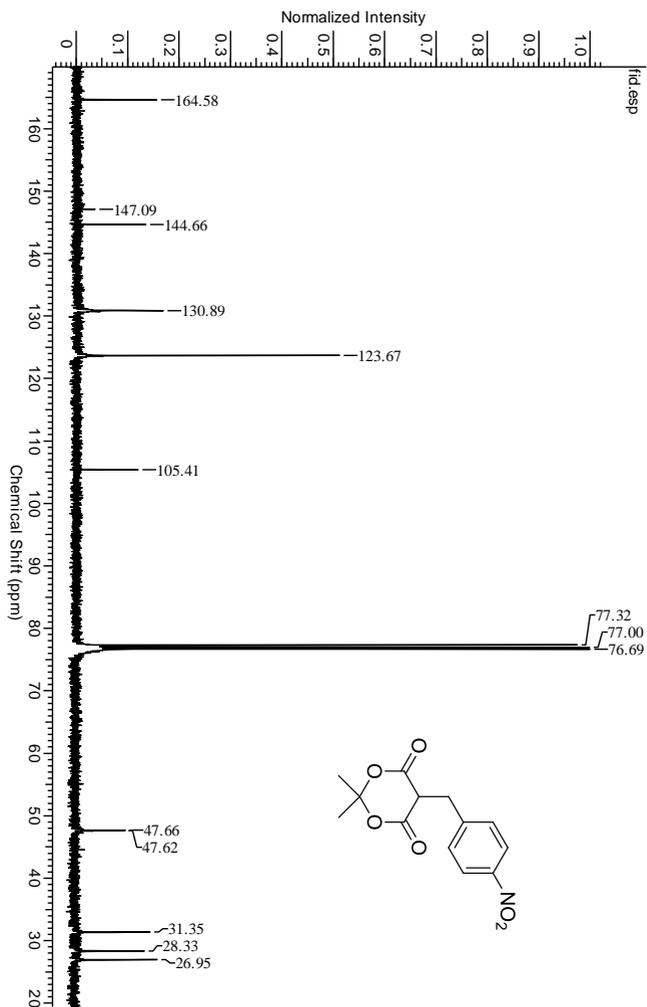


Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto 4

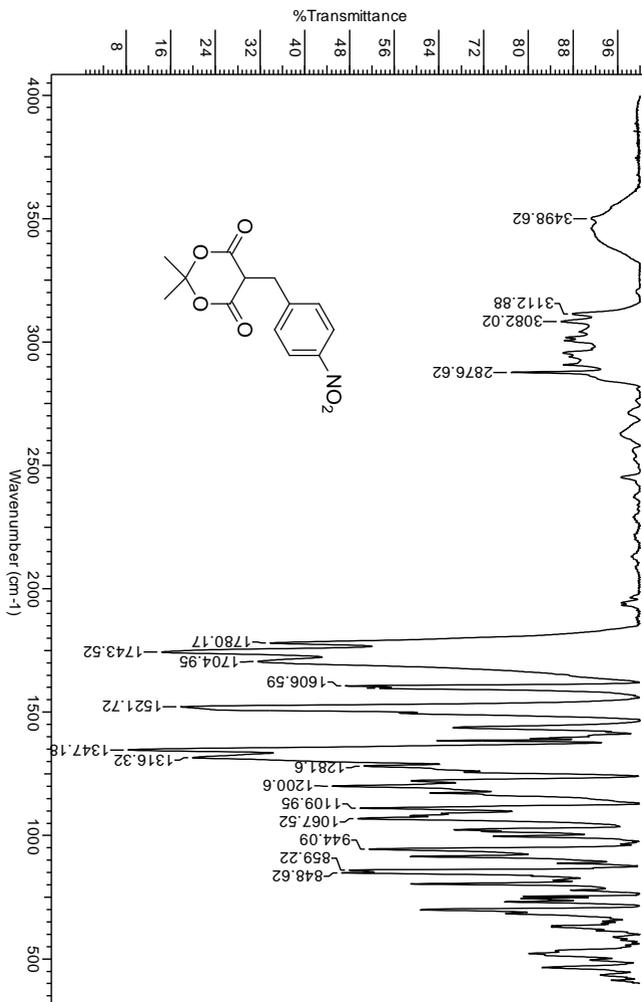


Espectro de IV (KBr) do composto 4

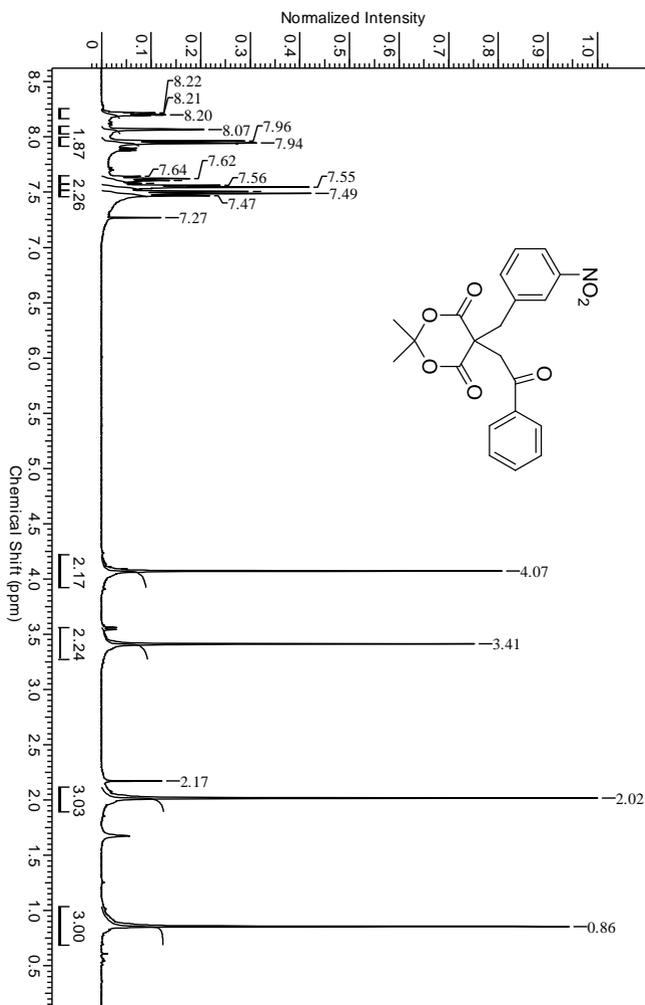
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4



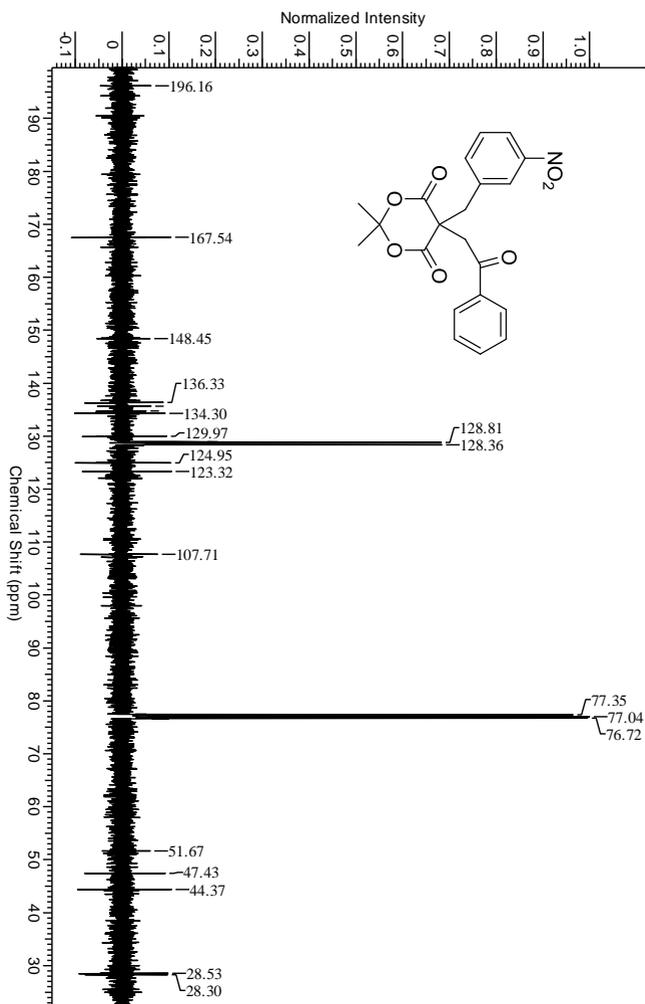
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto 5



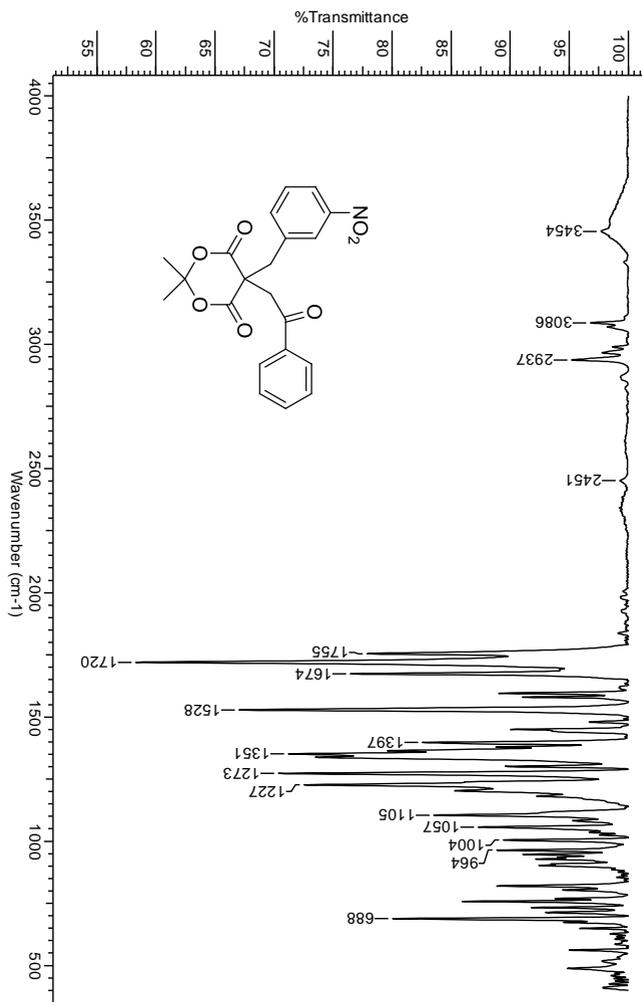
Espectro de IV (KBr) do composto 5



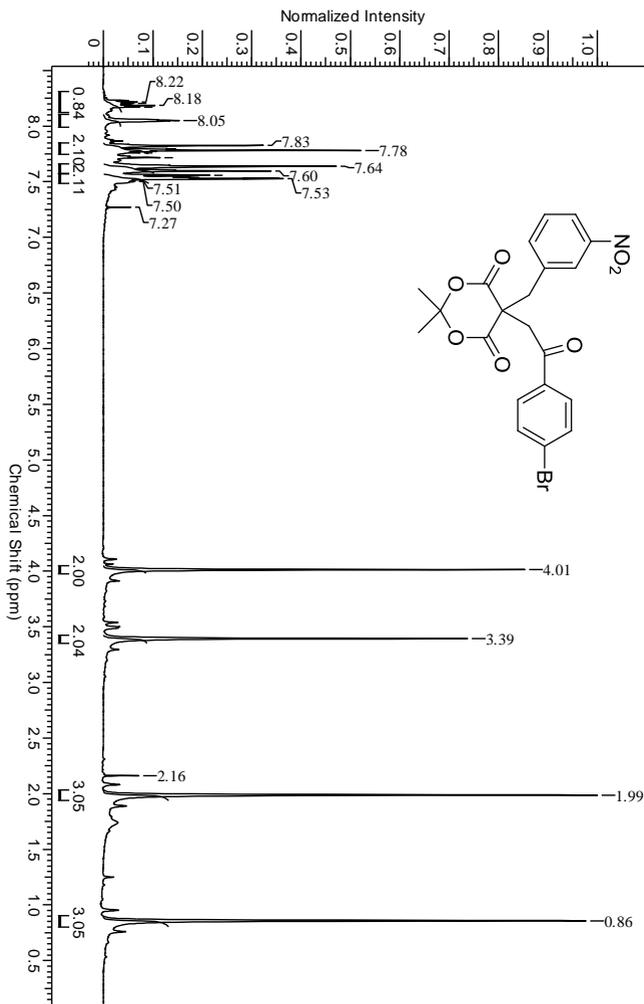
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 8

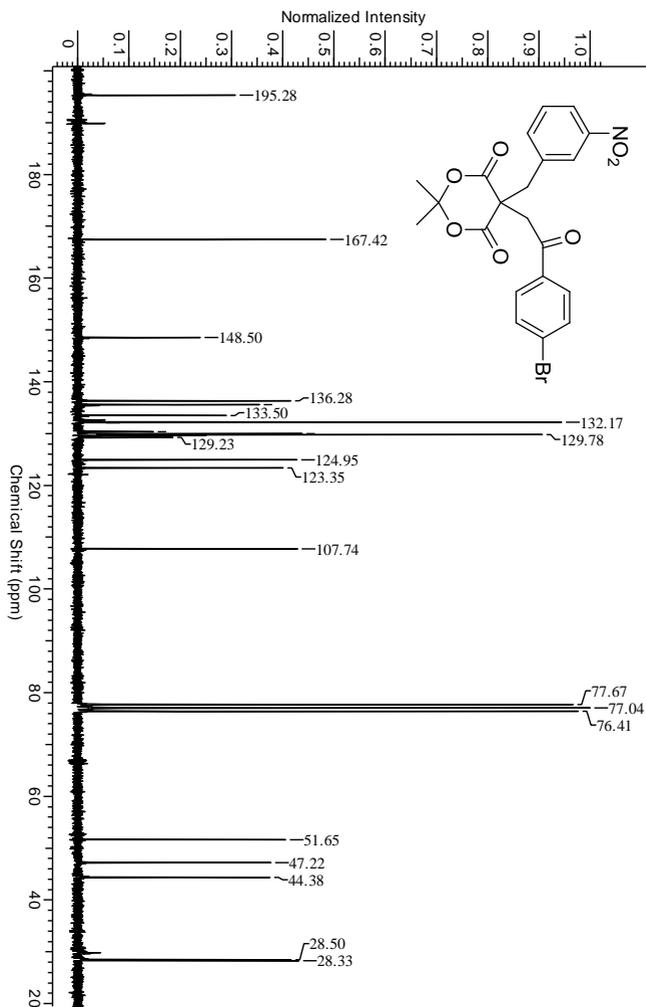


Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto 8

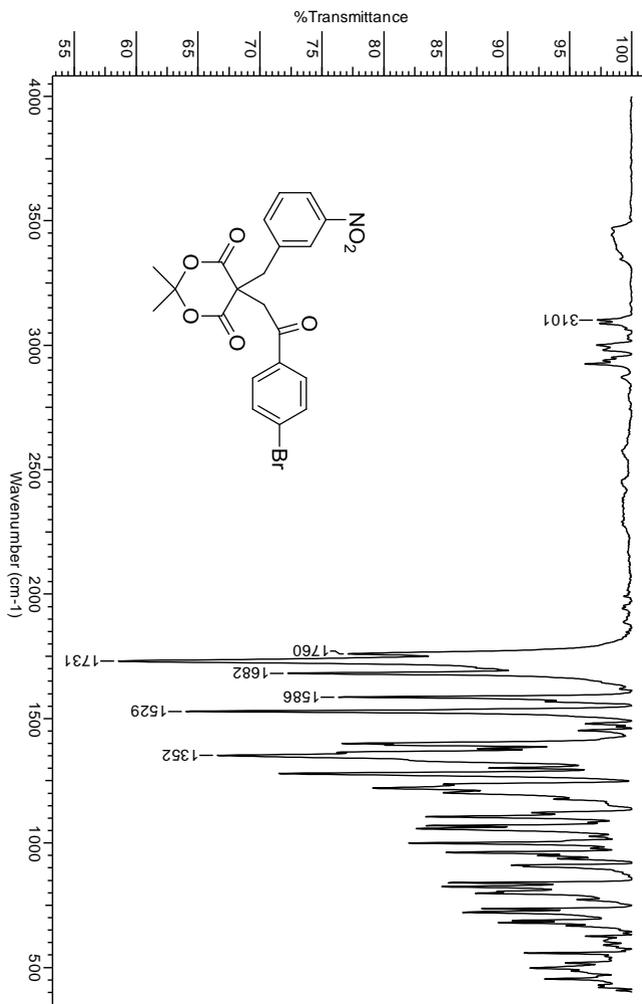


Espectro de IV (KBr) do composto 8.

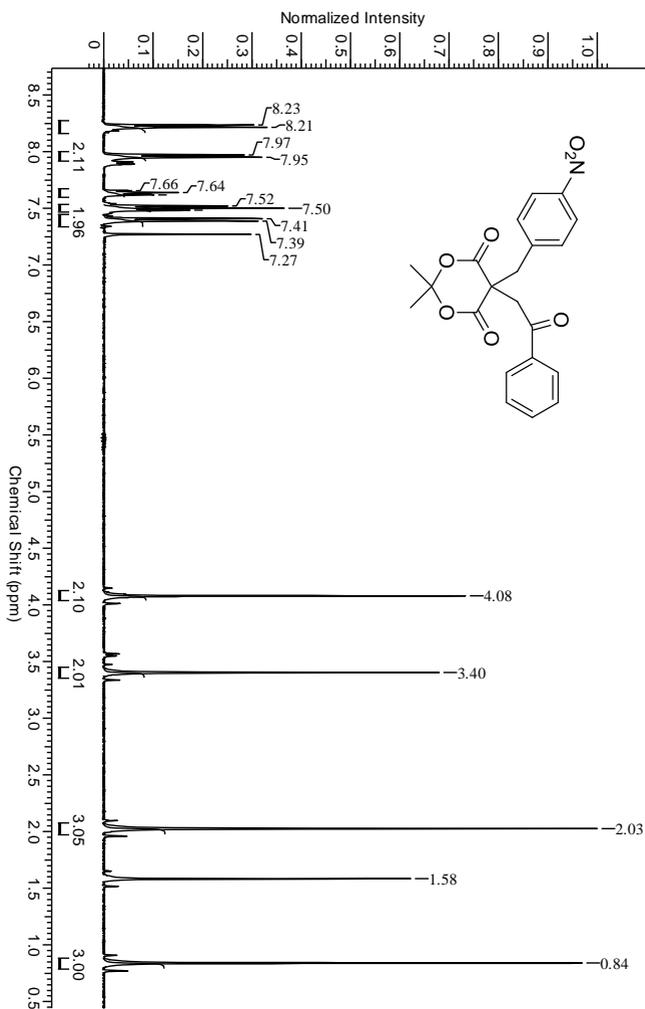
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 9

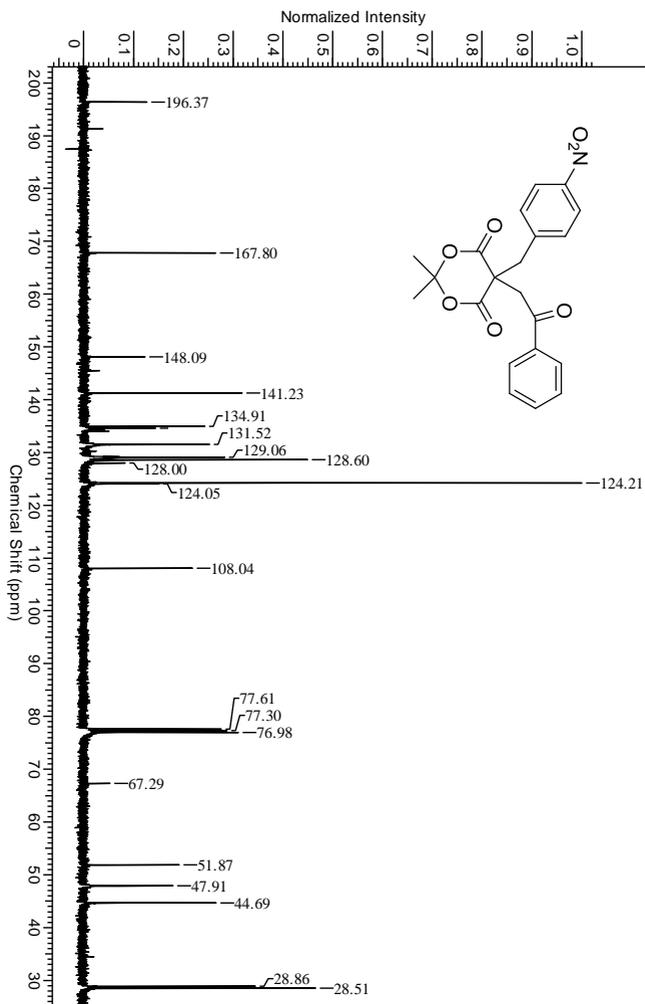


Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) do composto 9

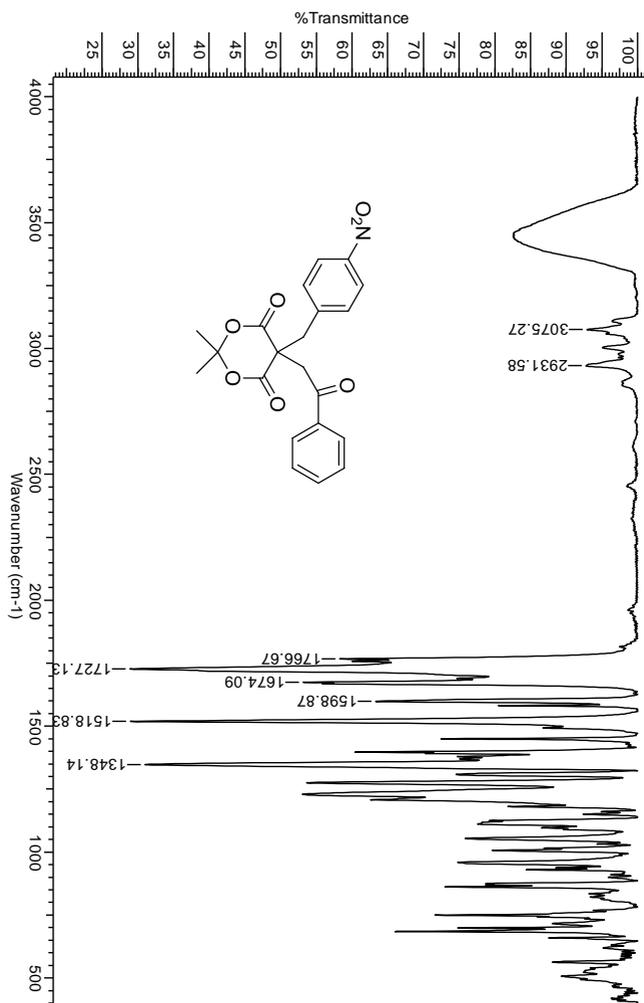


Espectro de IV (KBr) do composto 9

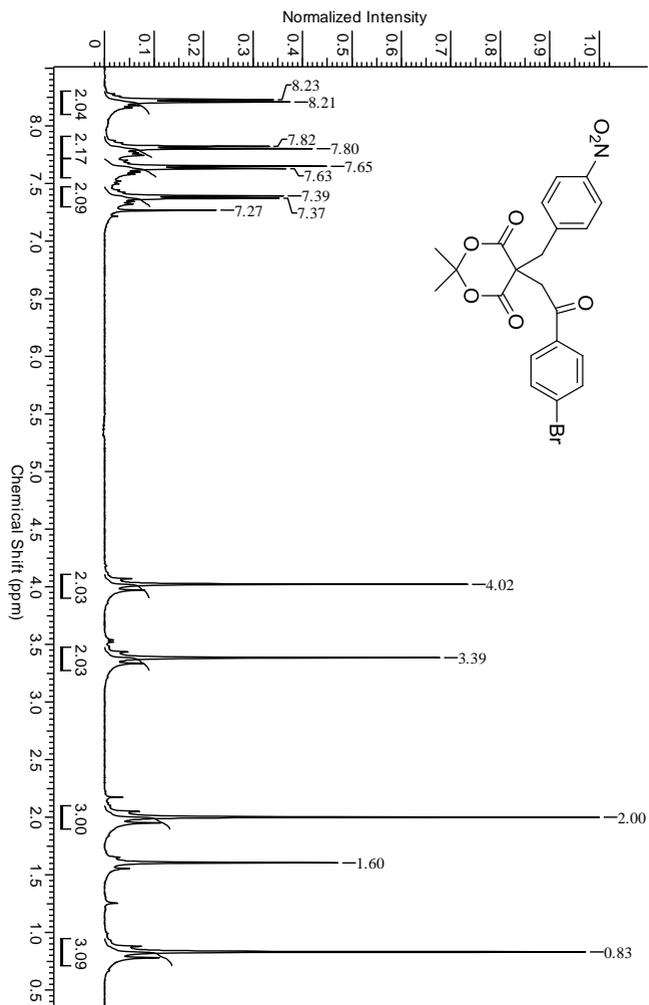
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 10



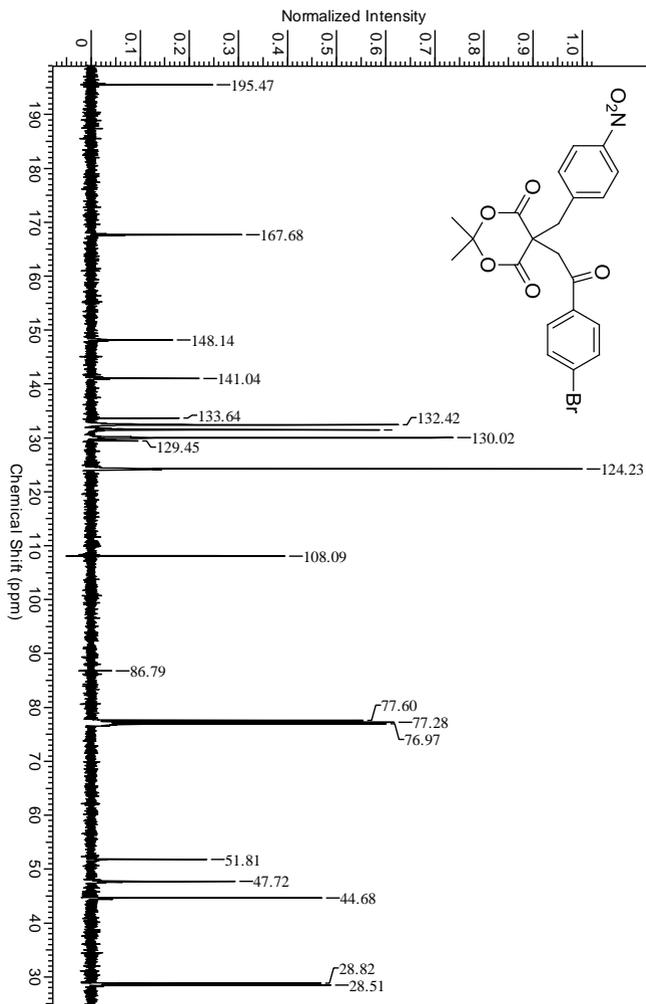
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto 10



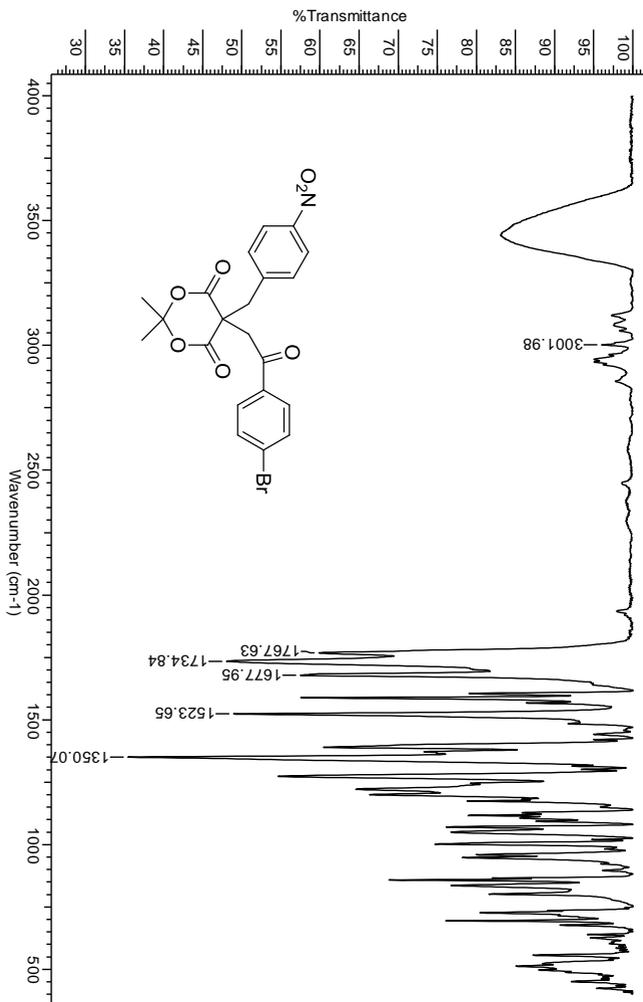
Espectro de IV (KBr) do composto 10



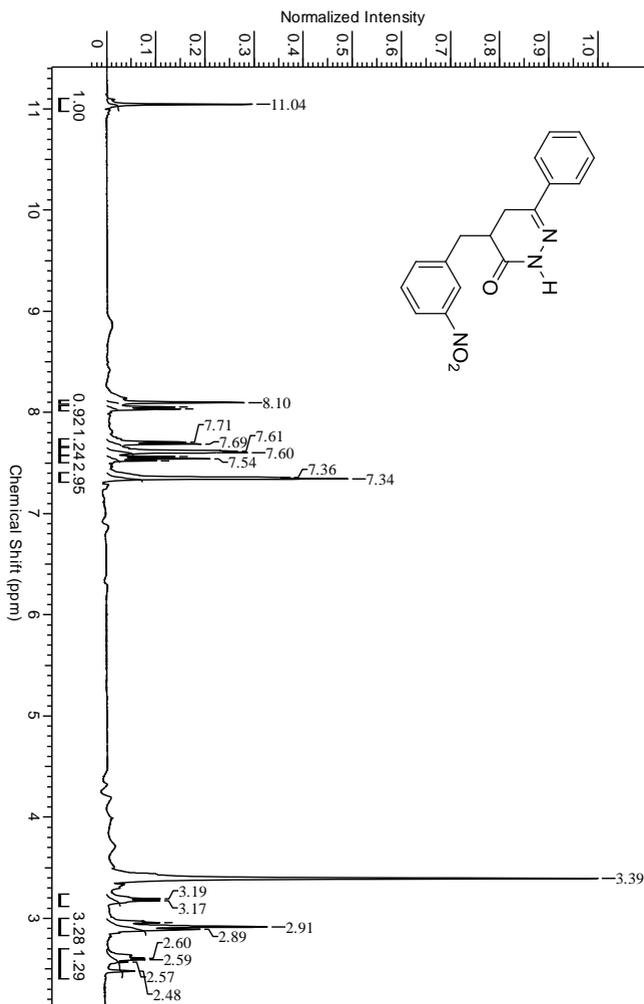
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 11



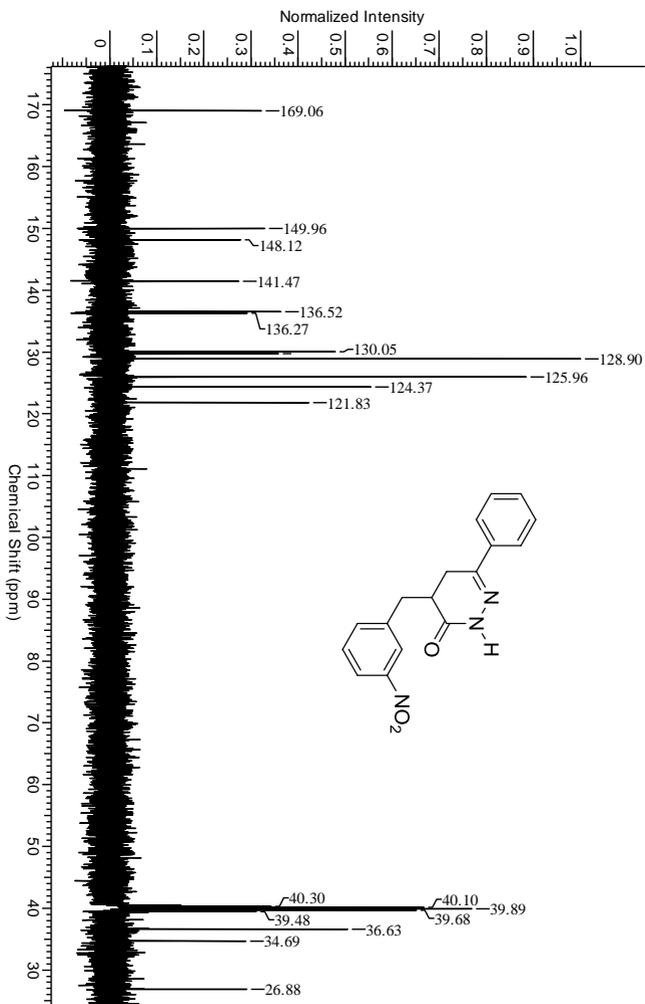
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto 11



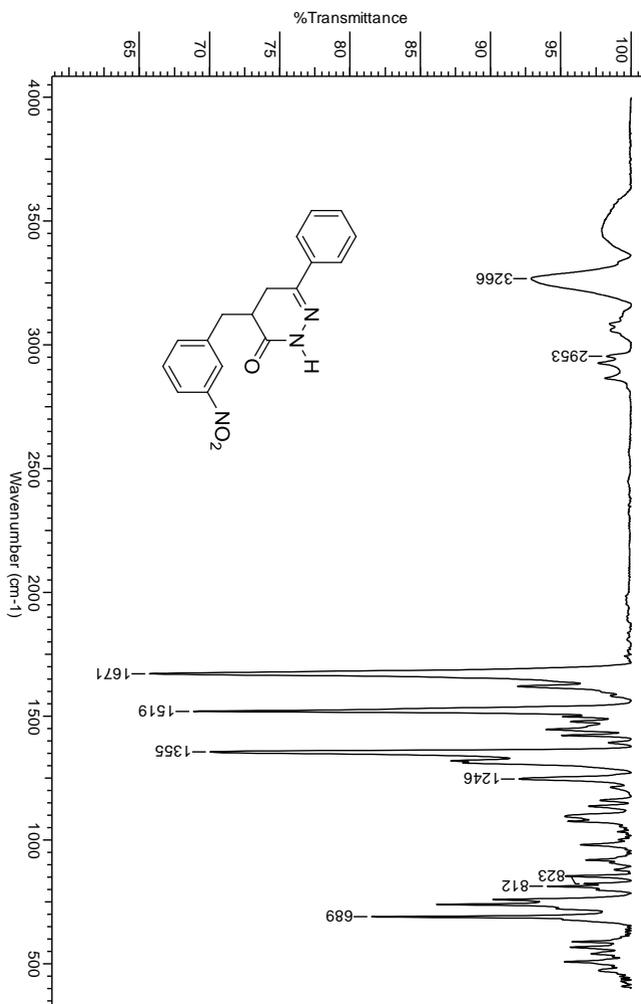
Espectro de IV (KBr) do composto 11



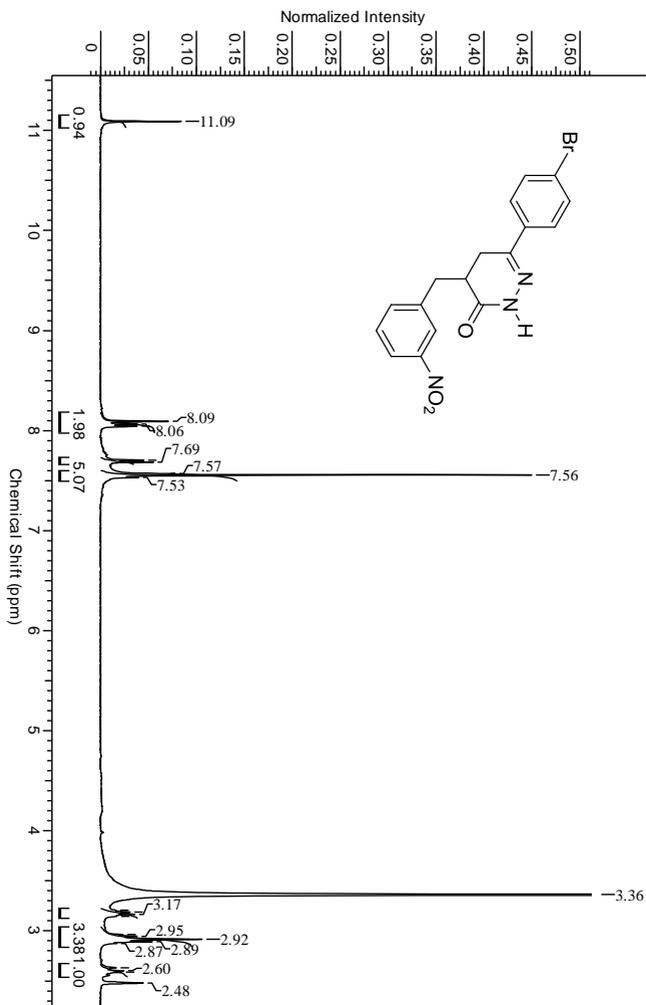
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) do composto 12



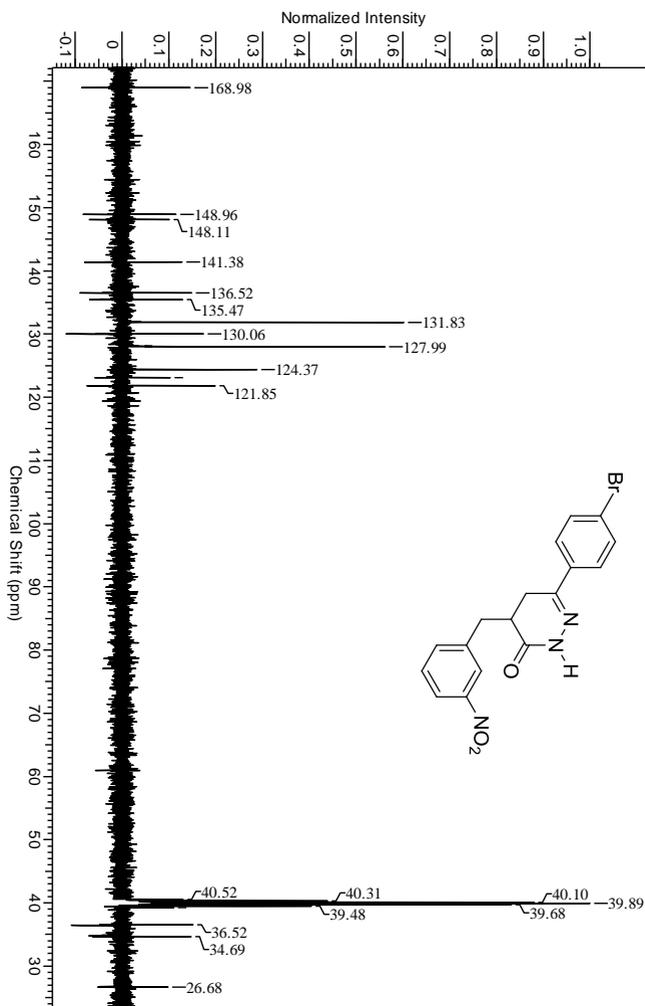
Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO-d_6) do composto 12



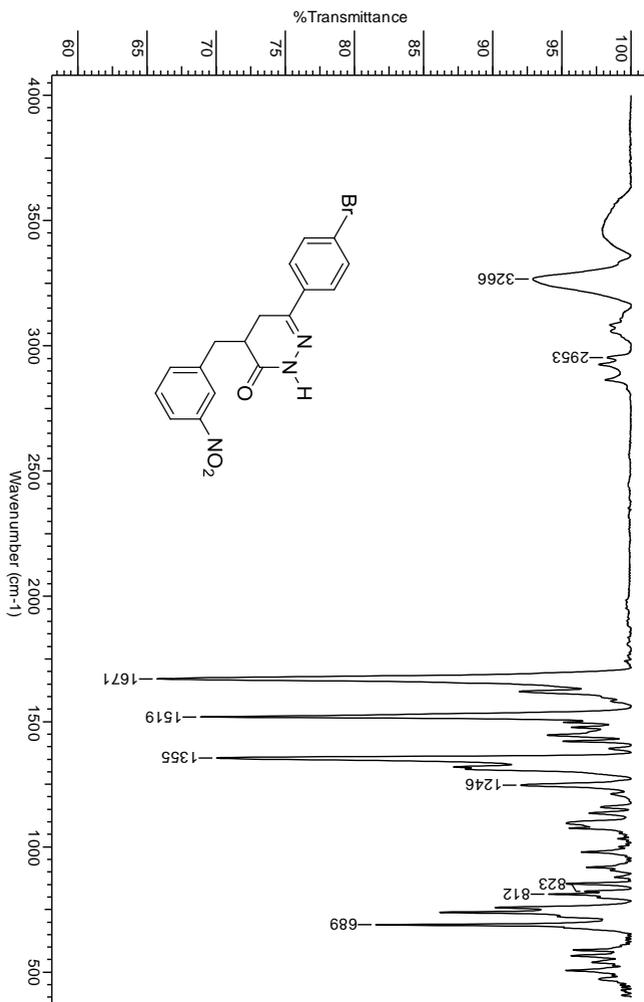
Espectro de IV (KBr) do composto 12



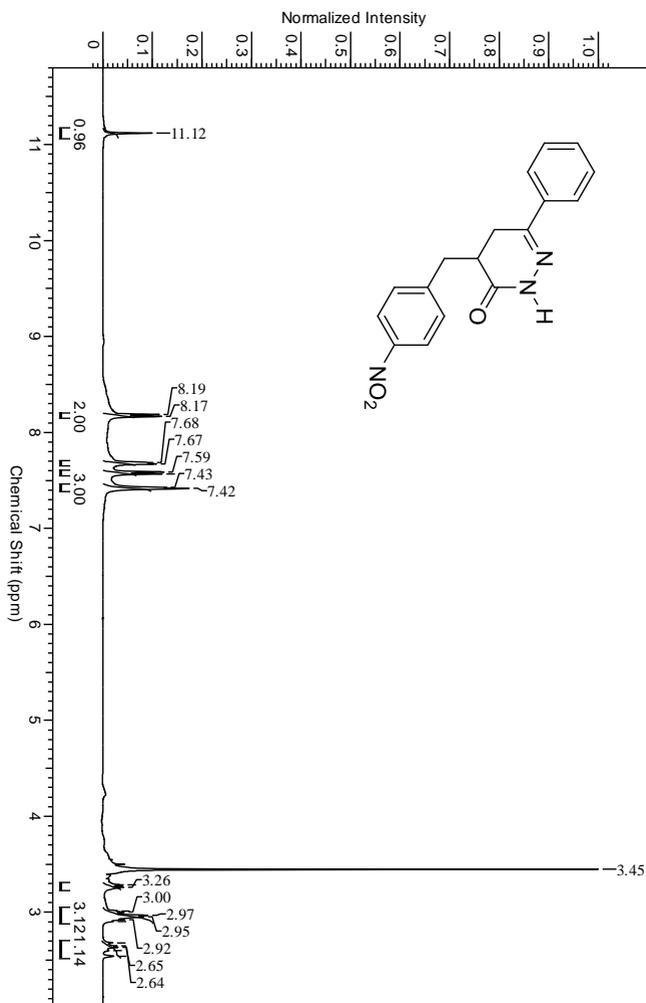
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) do composto 13



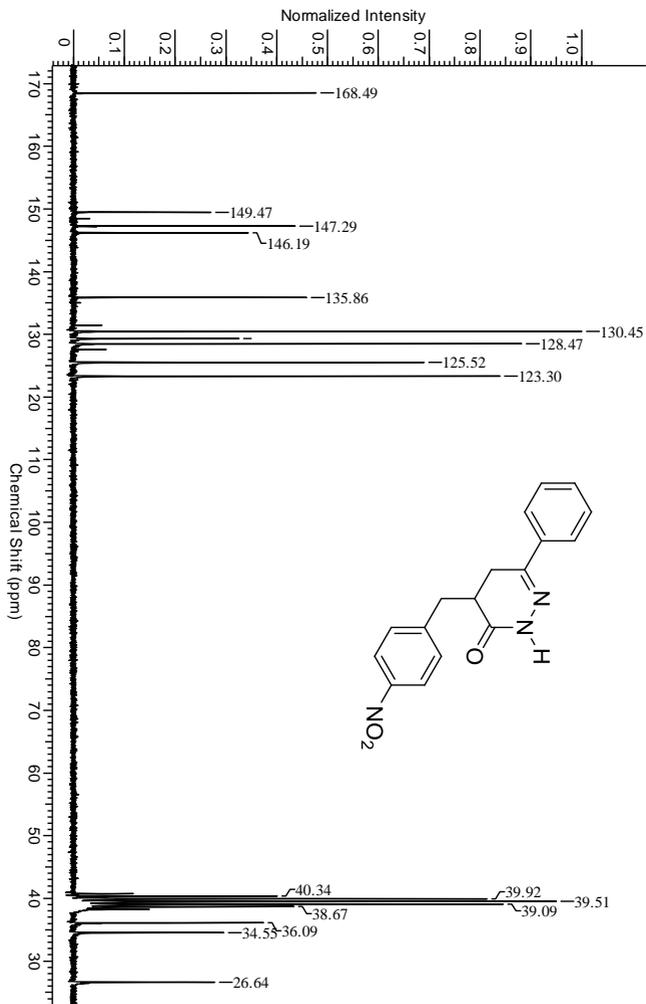
Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO-d_6) do composto 13



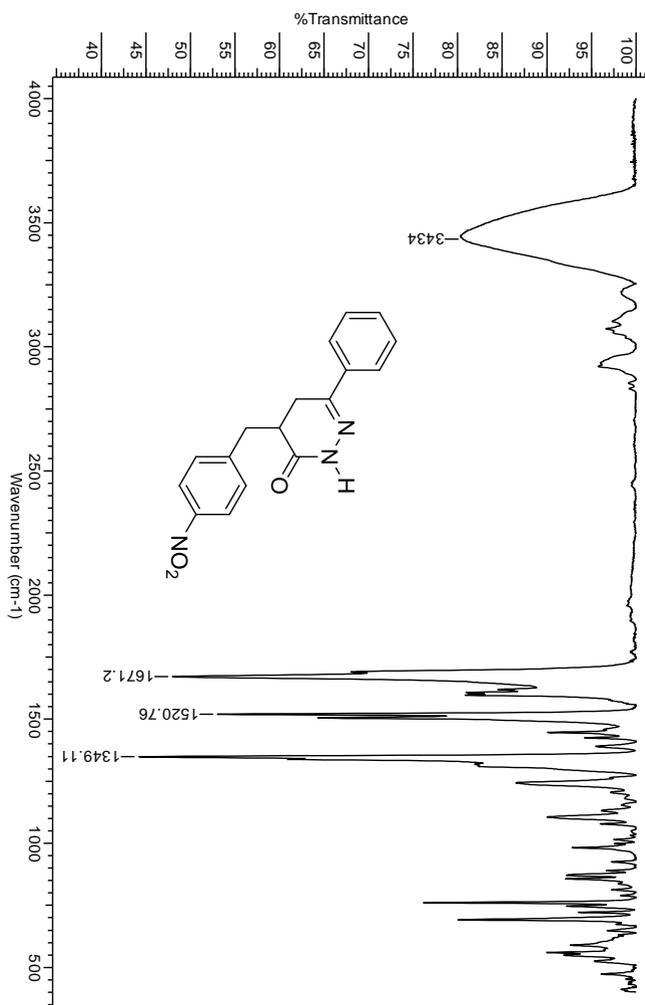
Espectro de IV (KBr) do composto 13



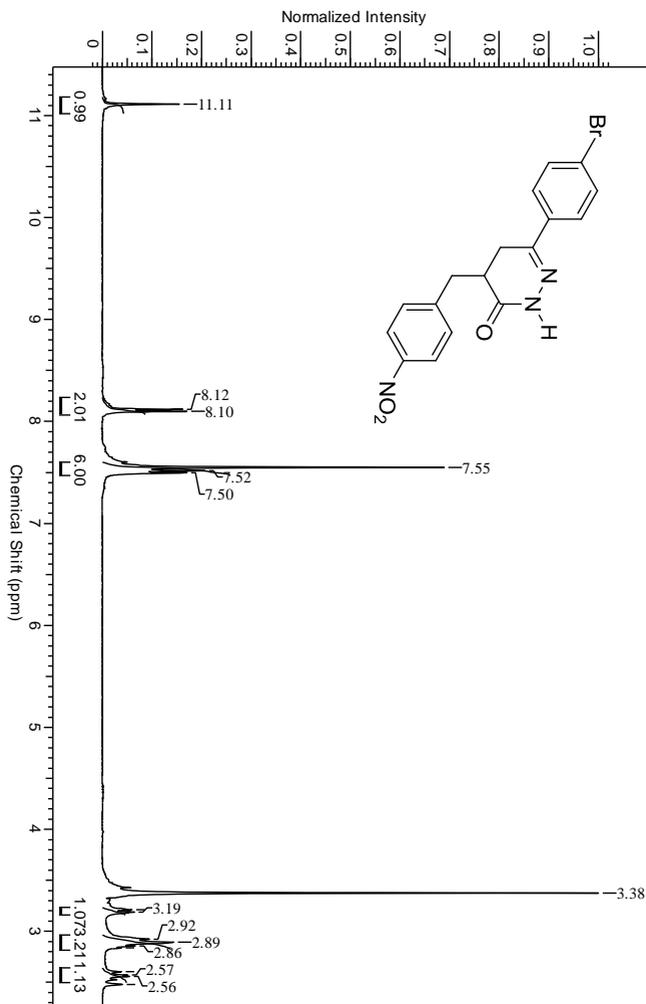
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 14



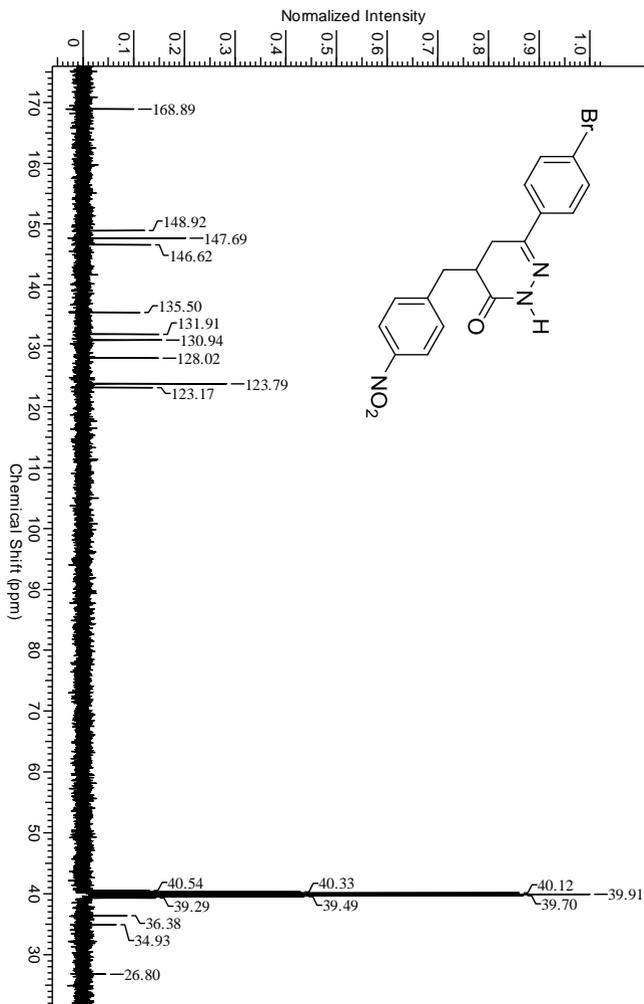
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 14



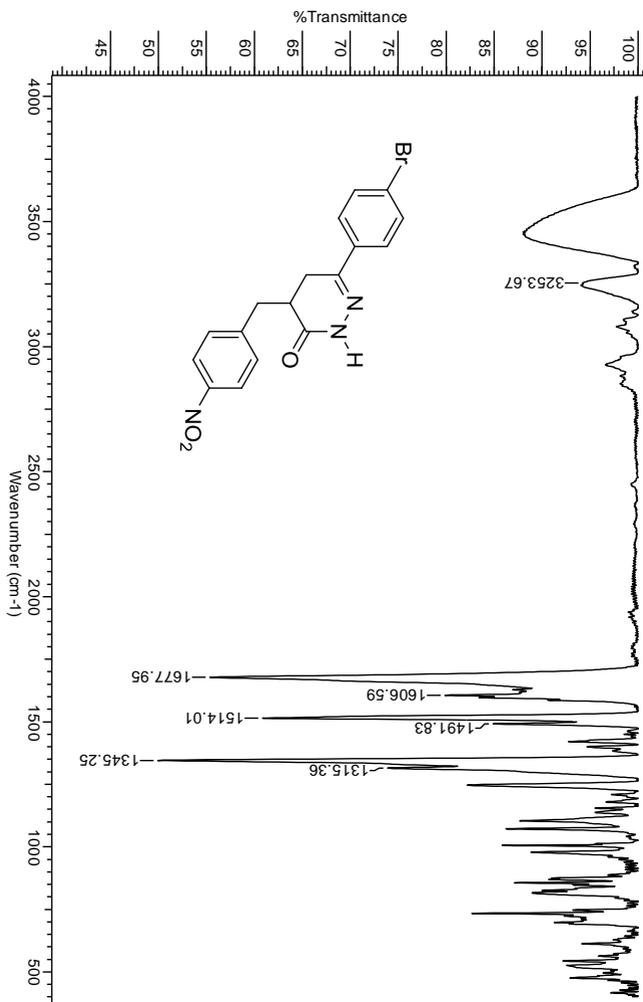
Espectro de IV (KBr) do composto 14.



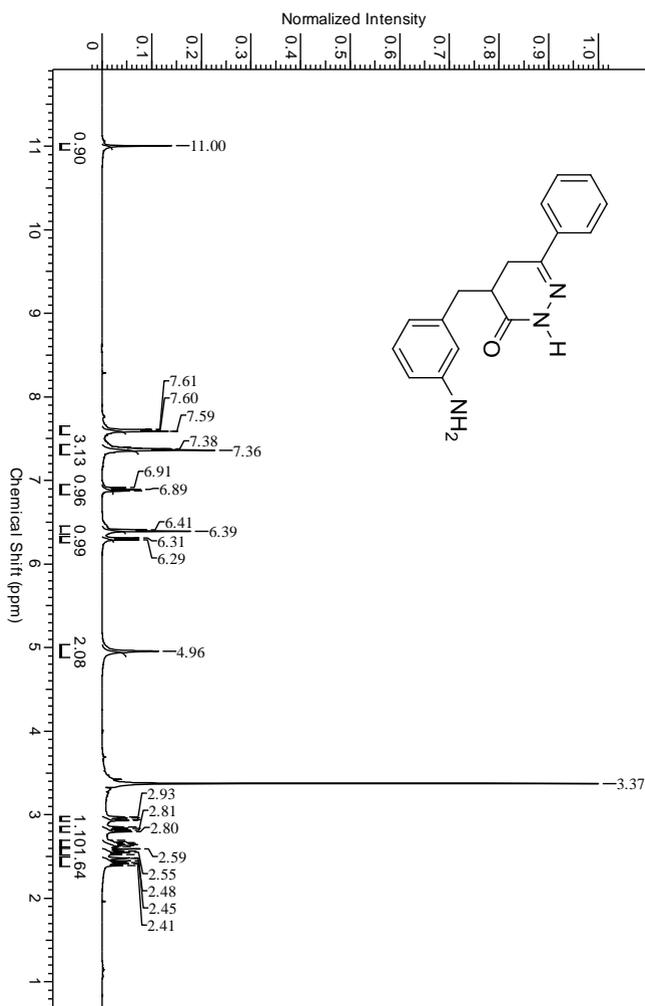
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 15



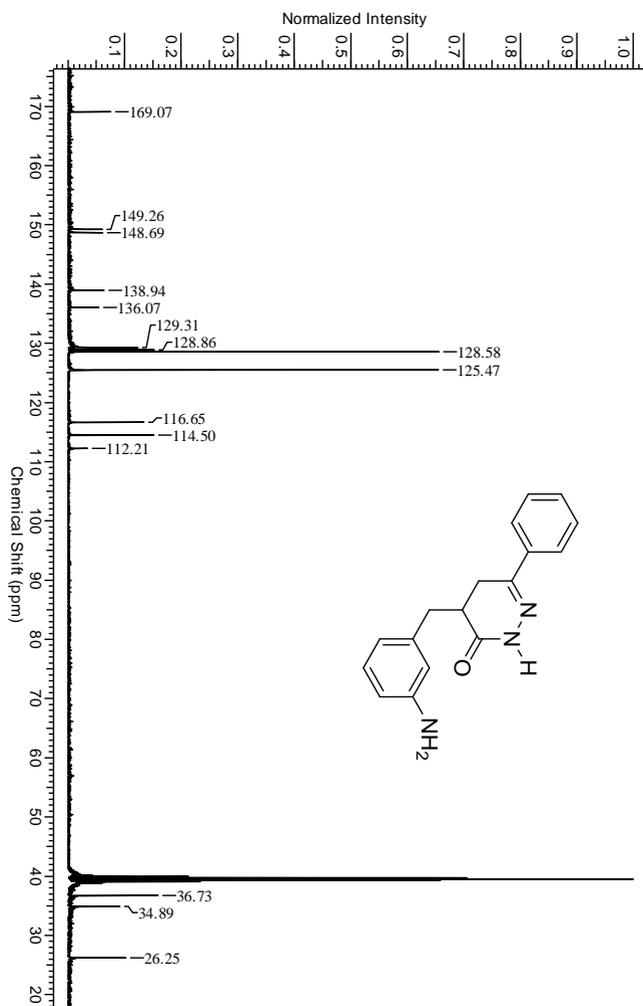
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 15



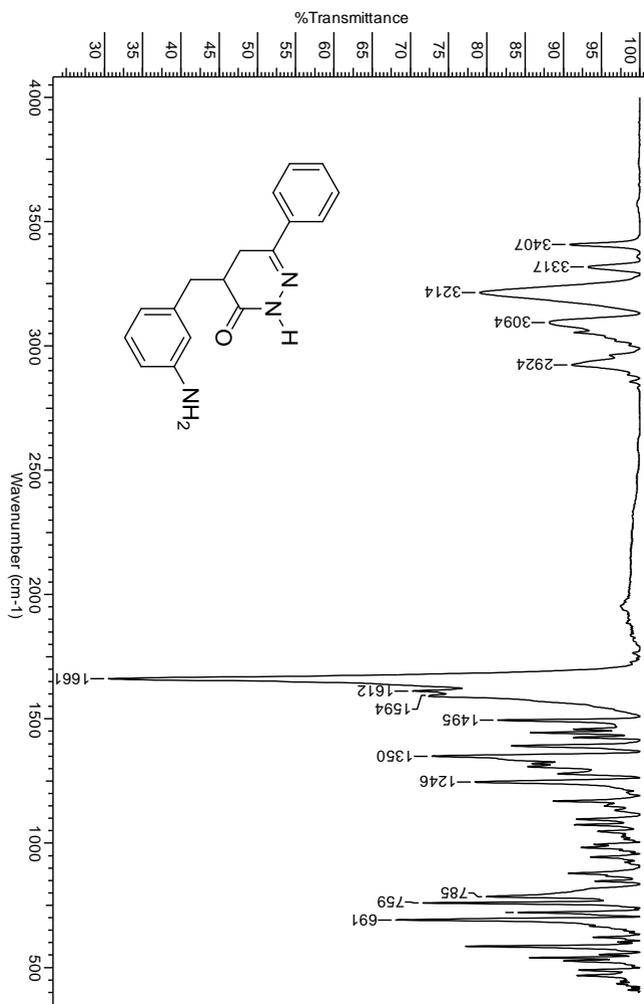
Espectro de IV (KBr) do composto 15



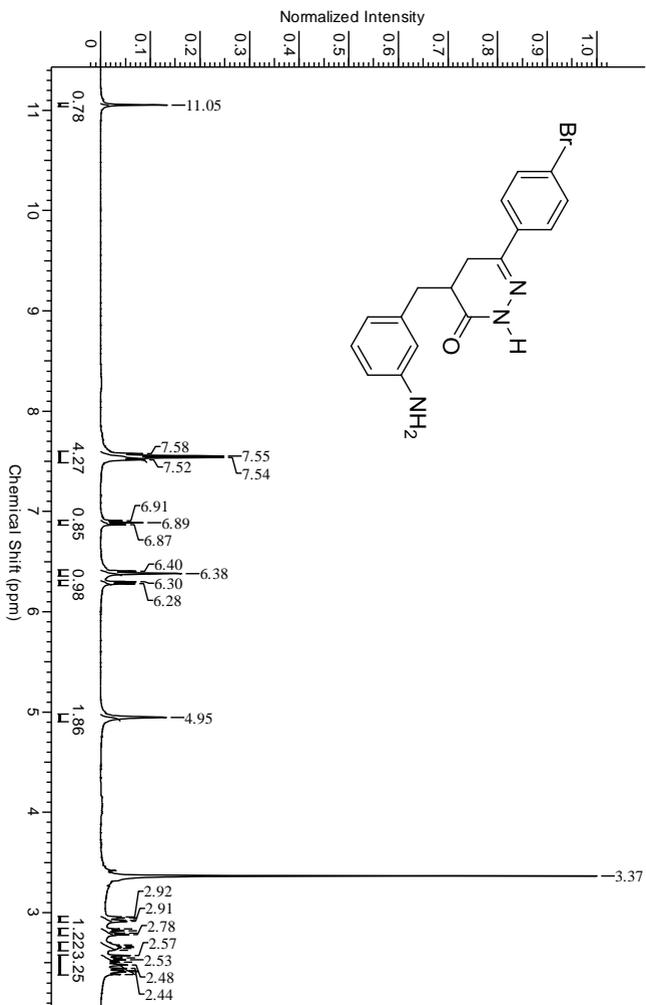
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 16



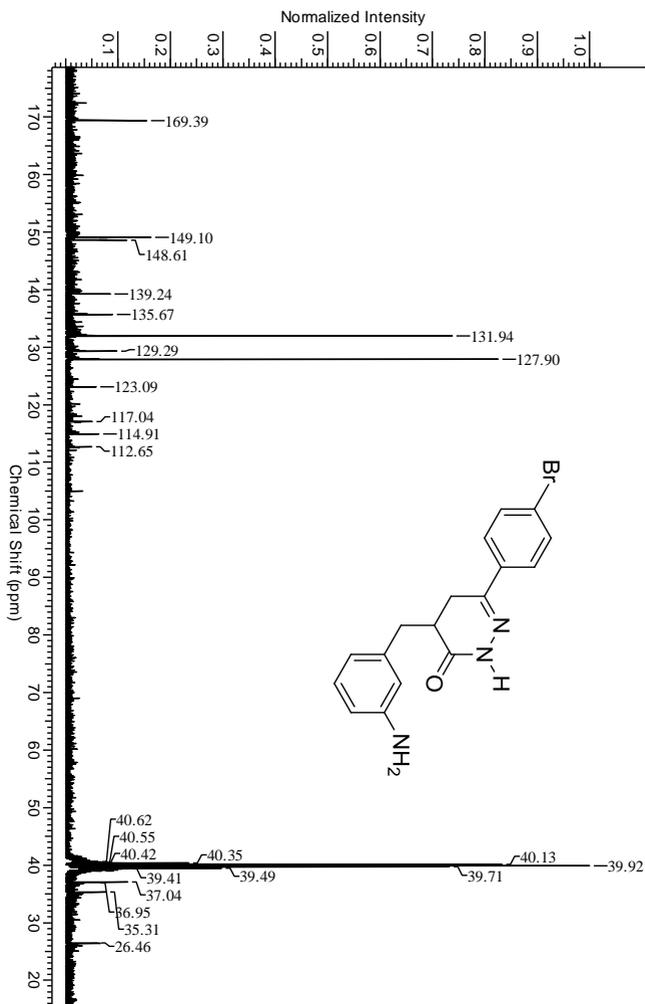
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 16



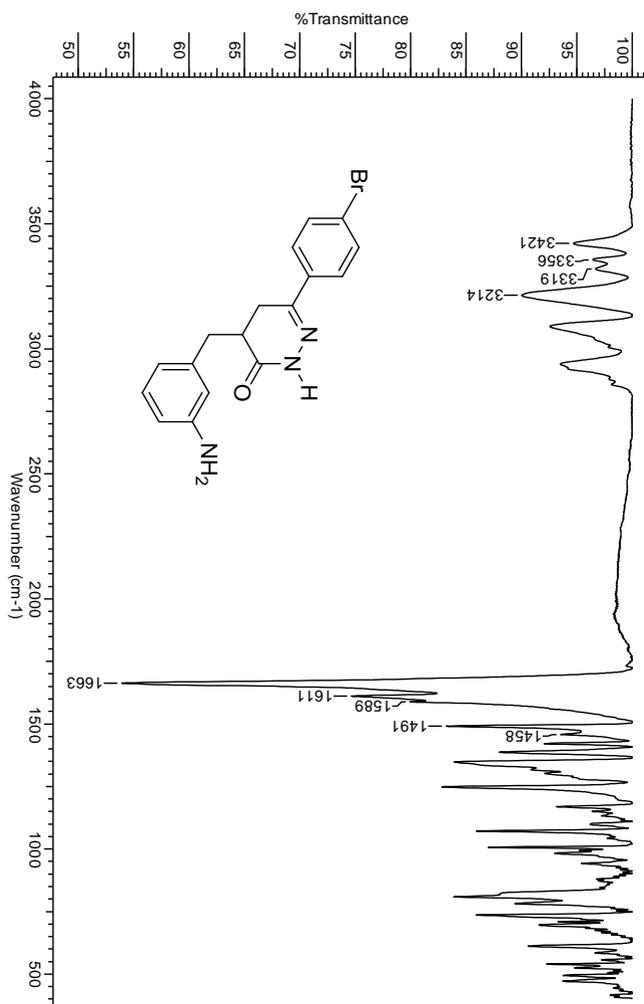
Espectro de IV (KBr) do composto 16



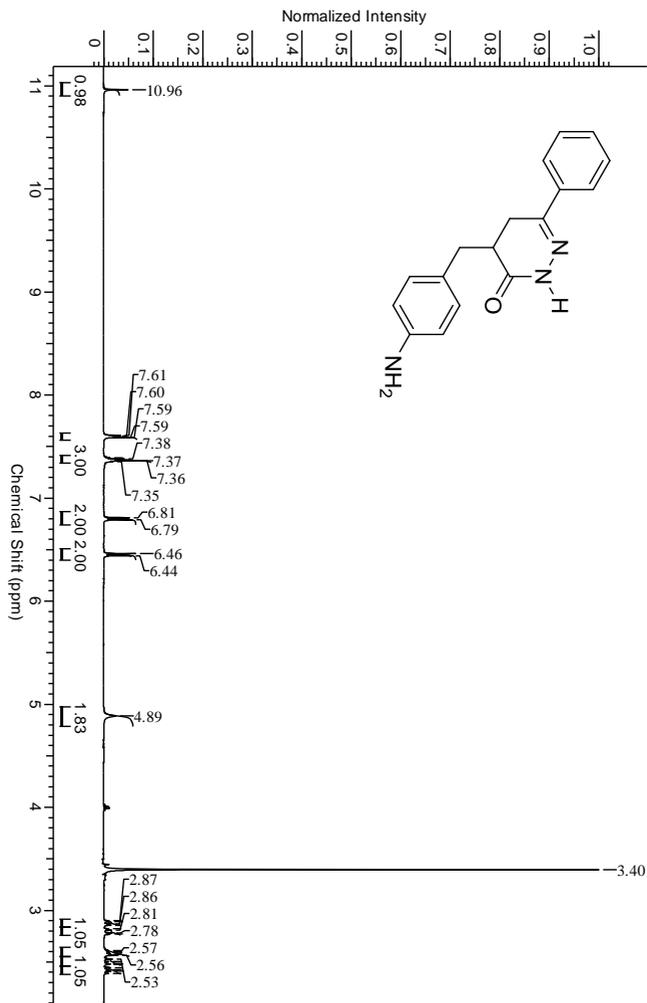
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 17

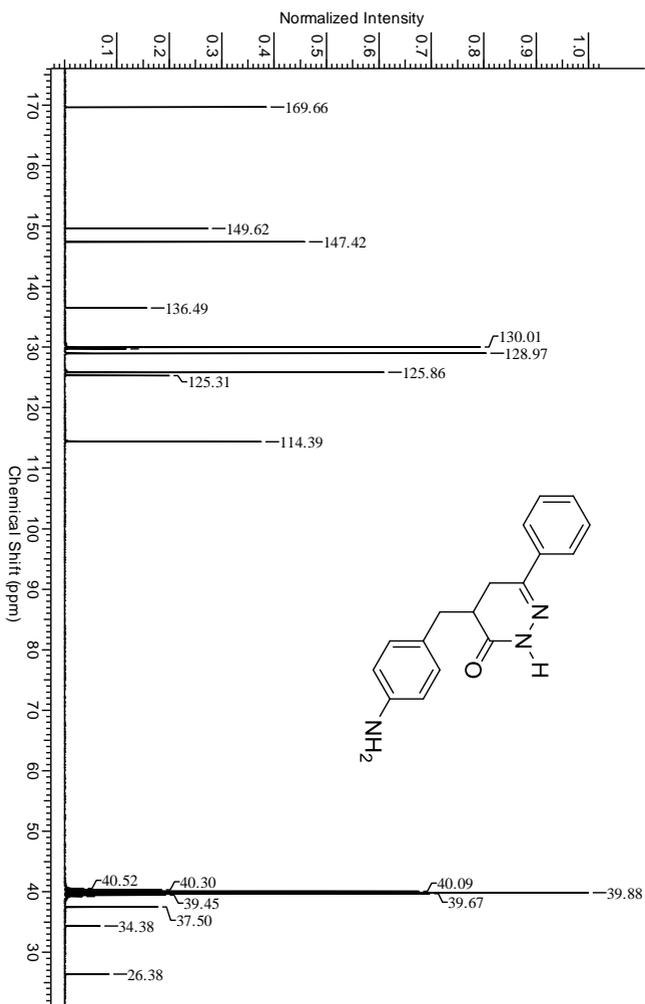


Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 17

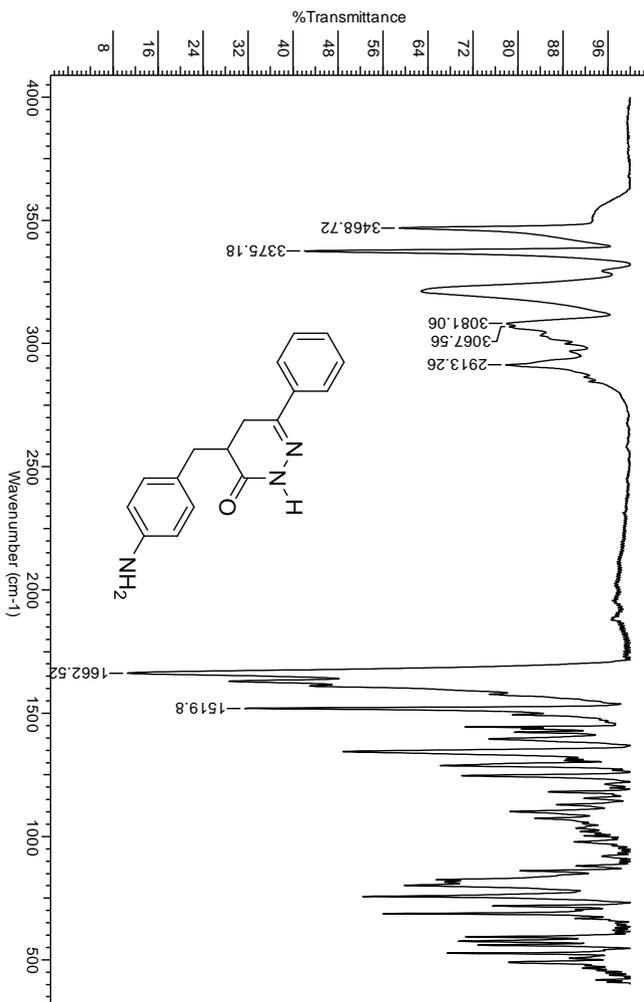


Espectro de IV (KBr) do composto 17

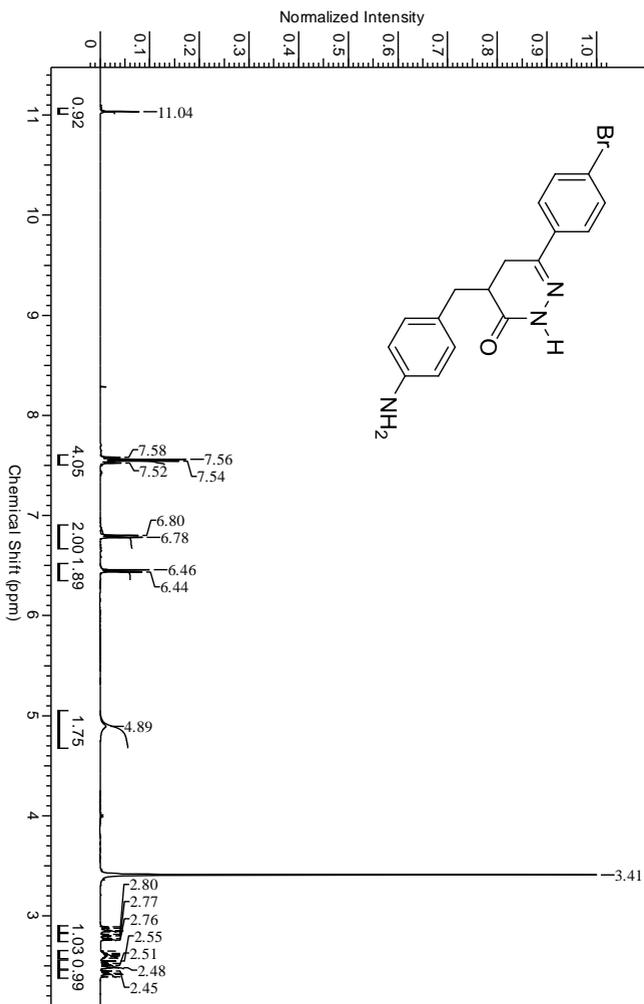
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 18



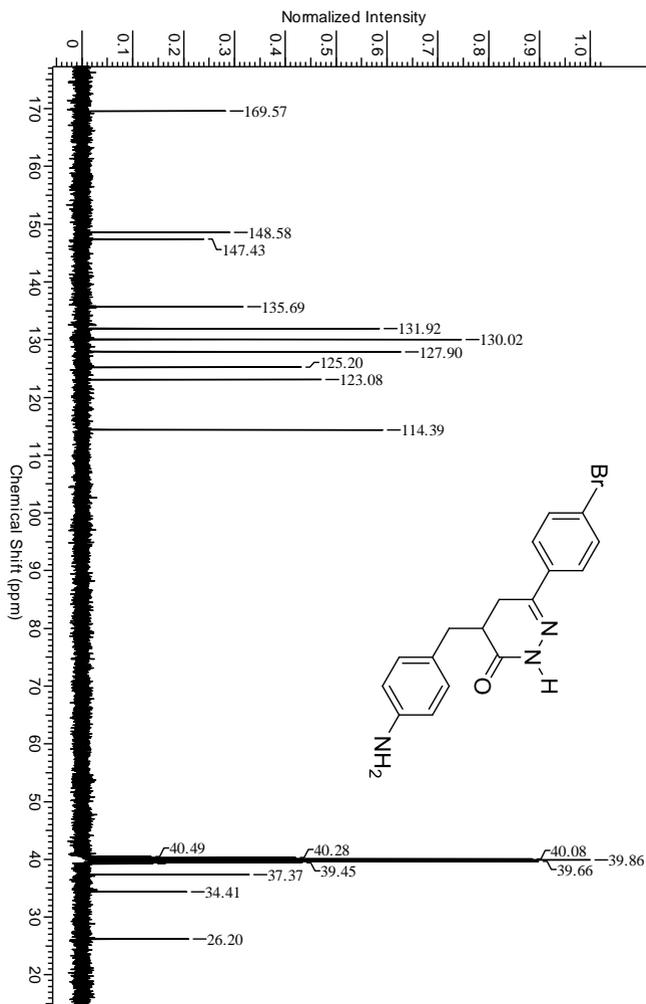
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 18



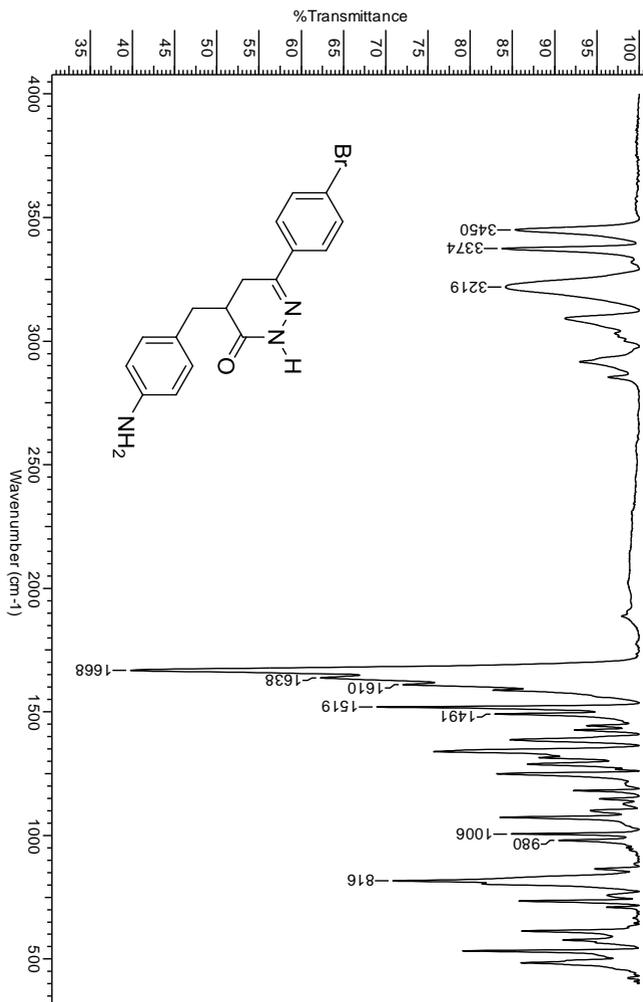
Espectro de IV do composto 18



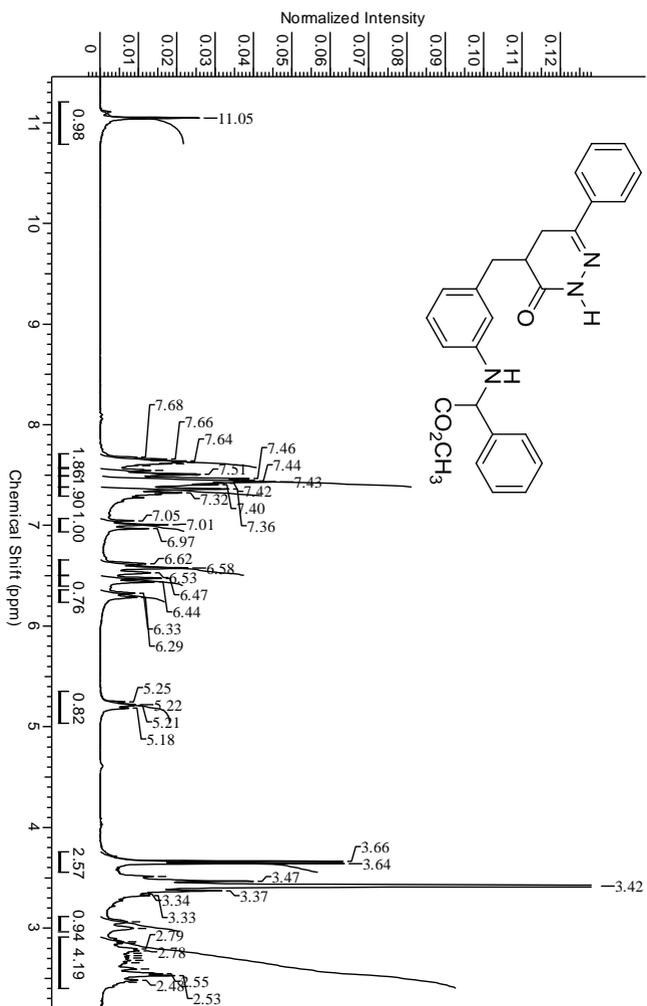
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 19

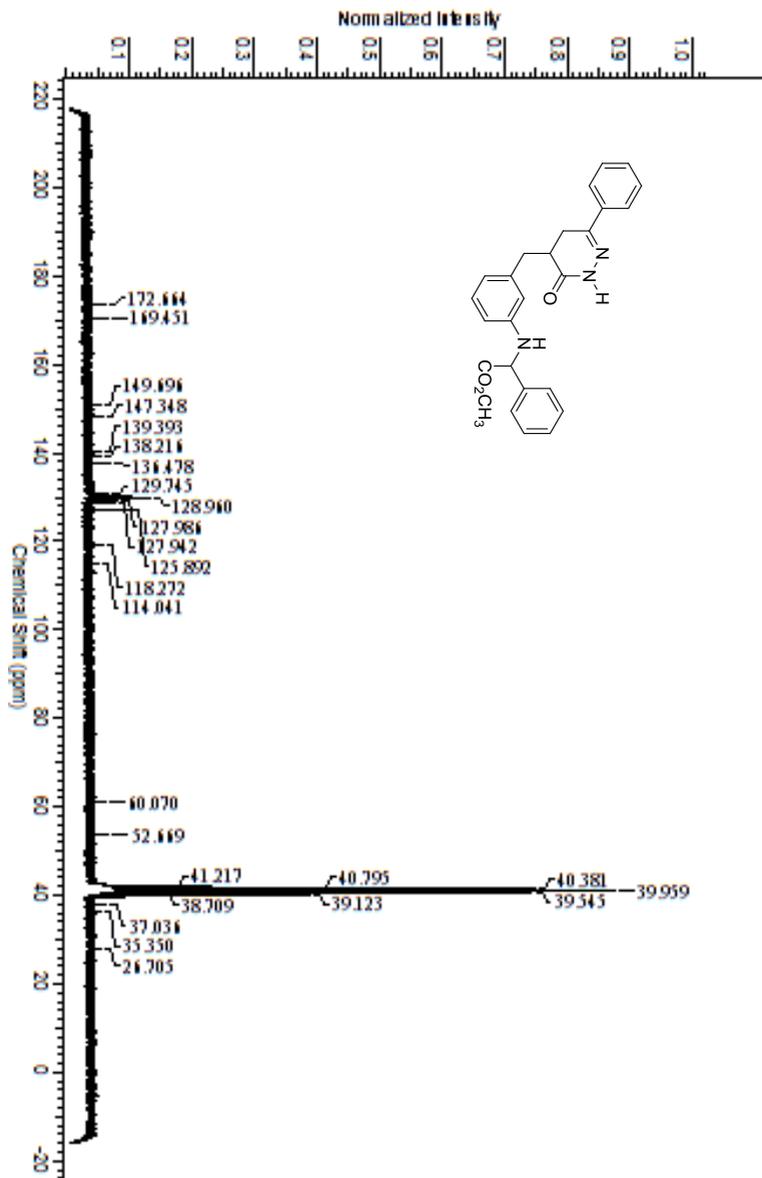


Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 19

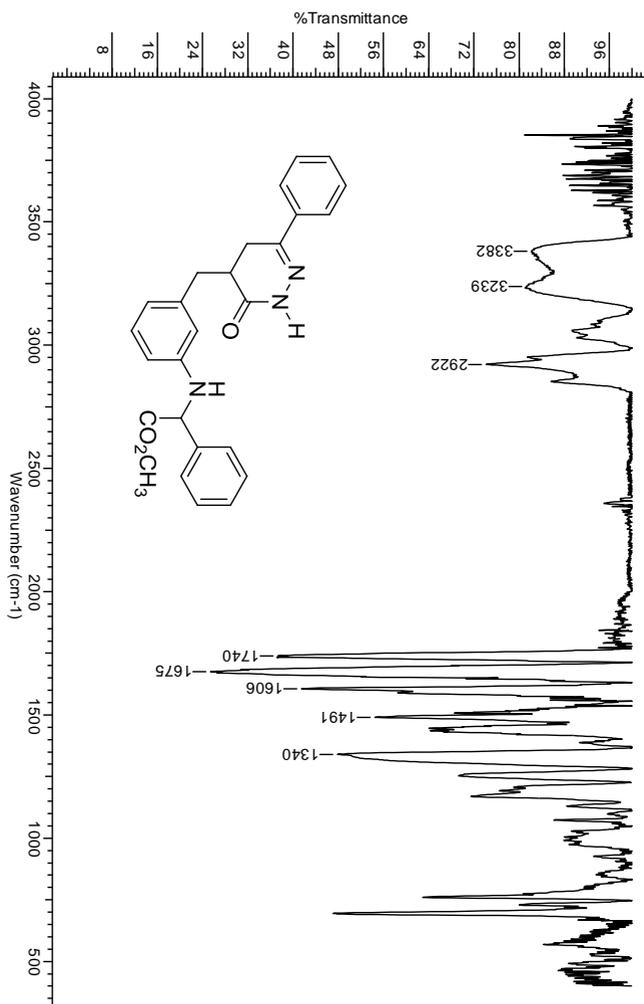


Espectro de IV (KBr) do composto 19

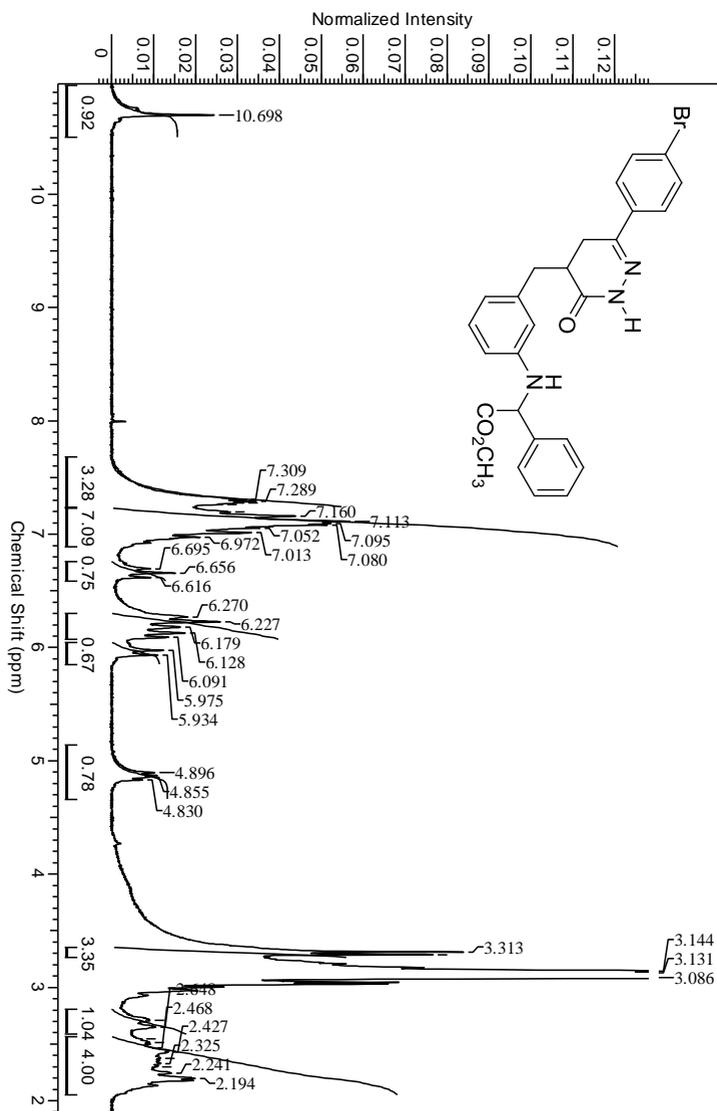
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) do composto 20



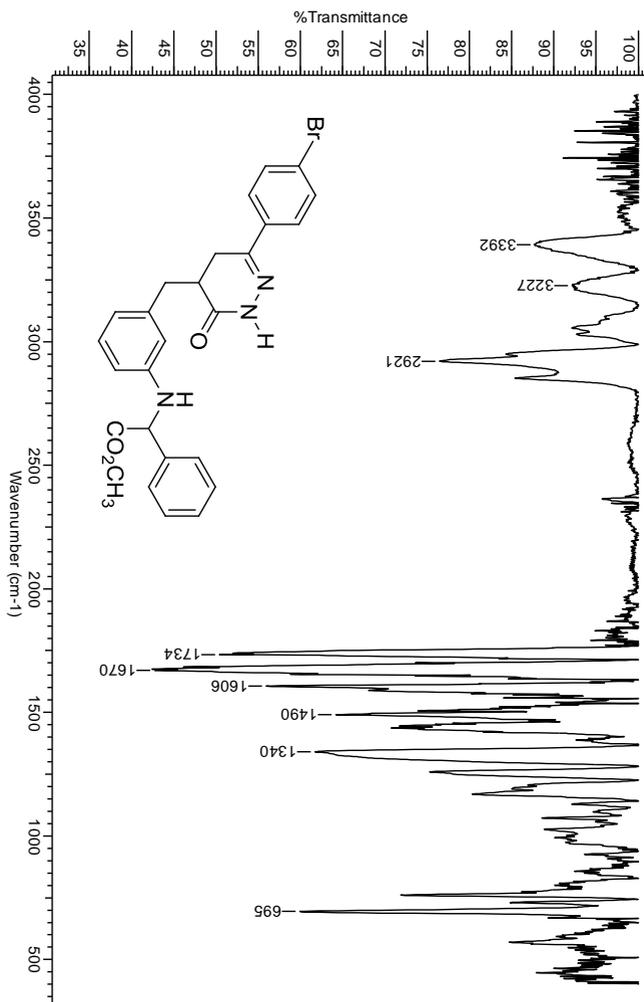
Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO-d_6) do composto 20



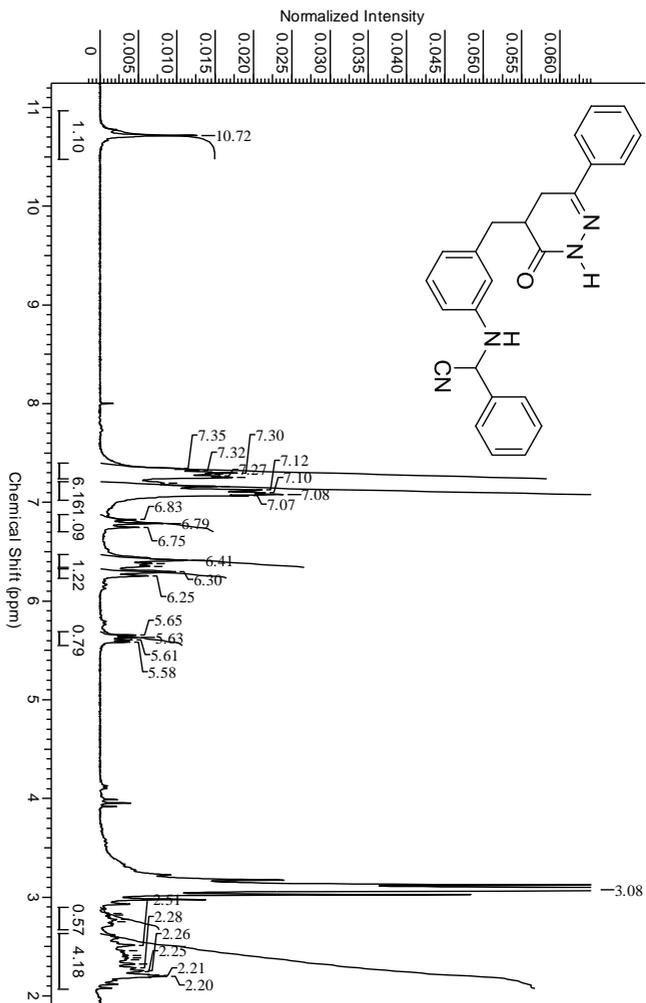
Espectro de IV do composto 20



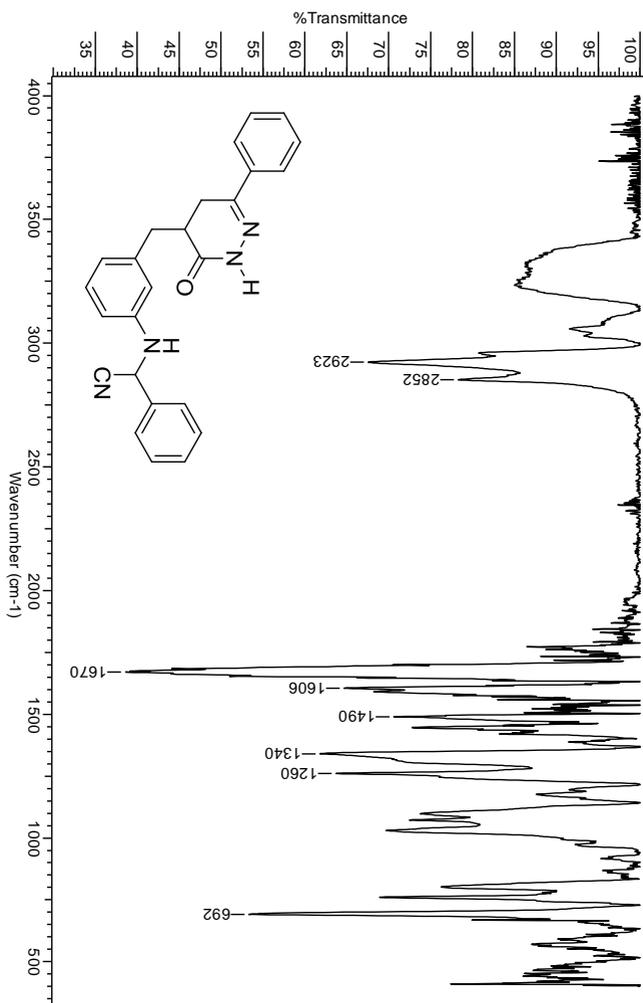
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) do composto **21**



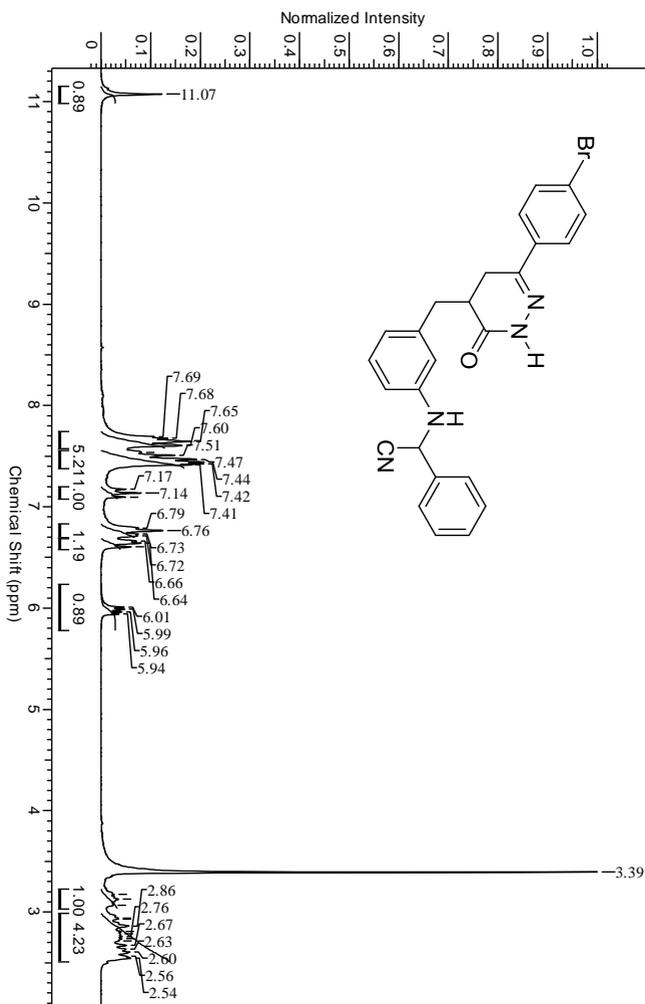
Espectro de IV do composto 21



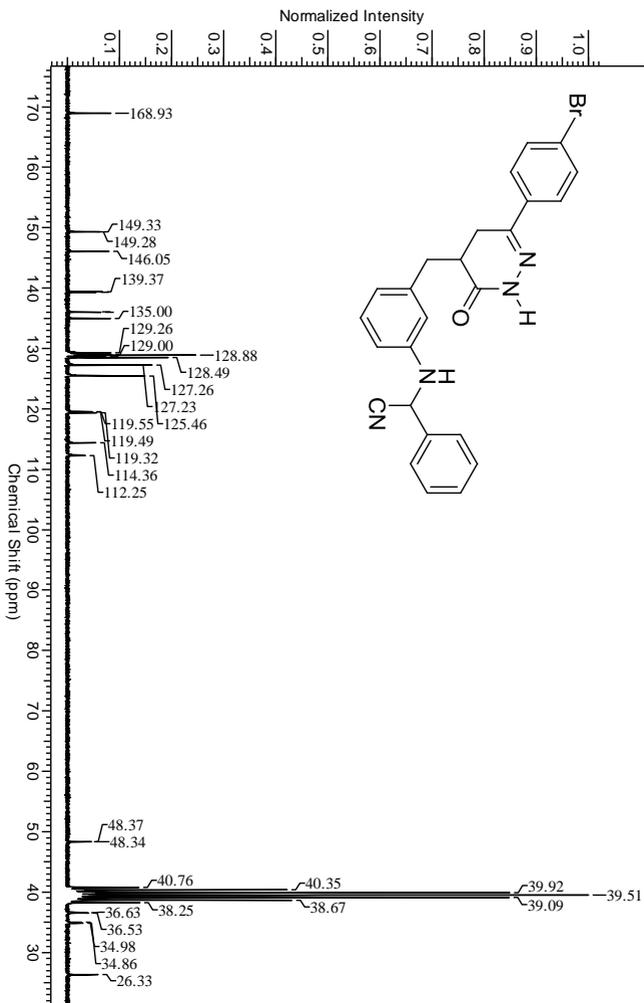
Espectro de RMN de ^1H (200MHz, DMSO-d_6) do composto 22



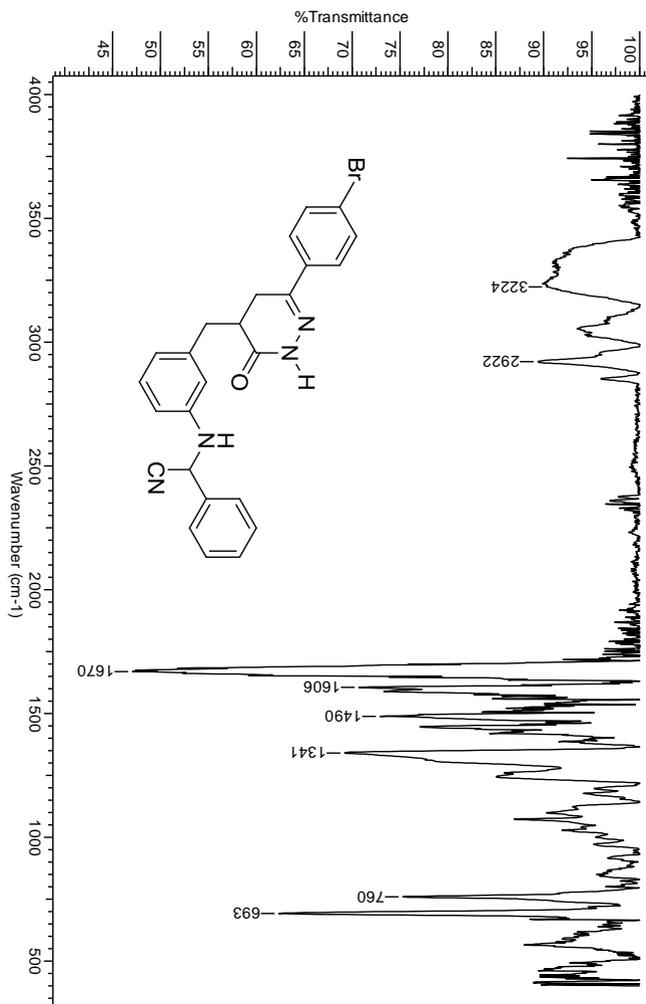
Espectro de IV (KBr) do composto 22



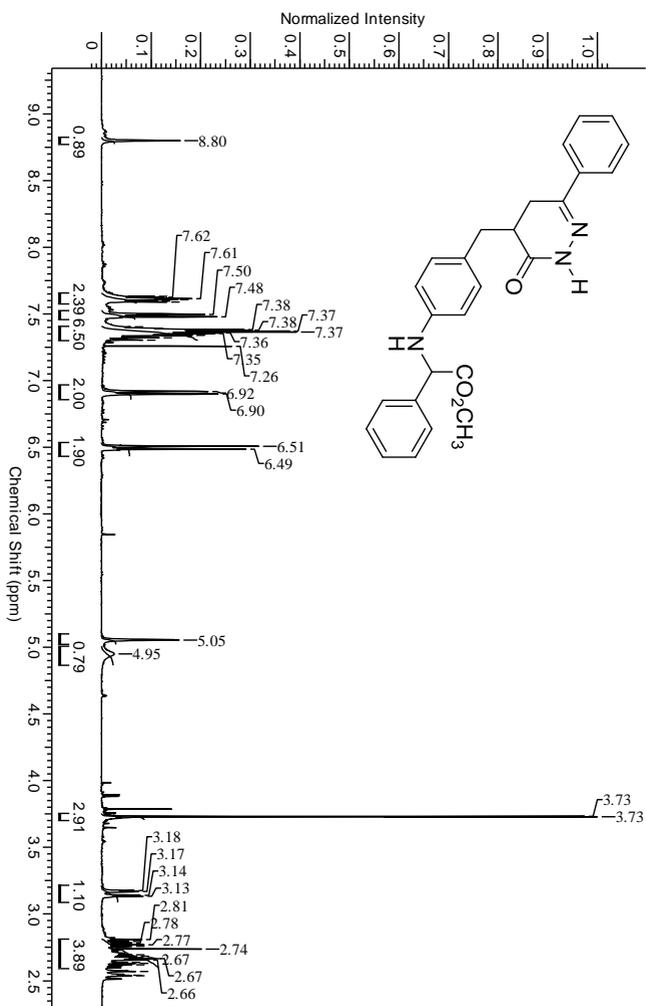
Spectro de RMN de ^1H (200MHz, DMSO-d_6) do composto 23



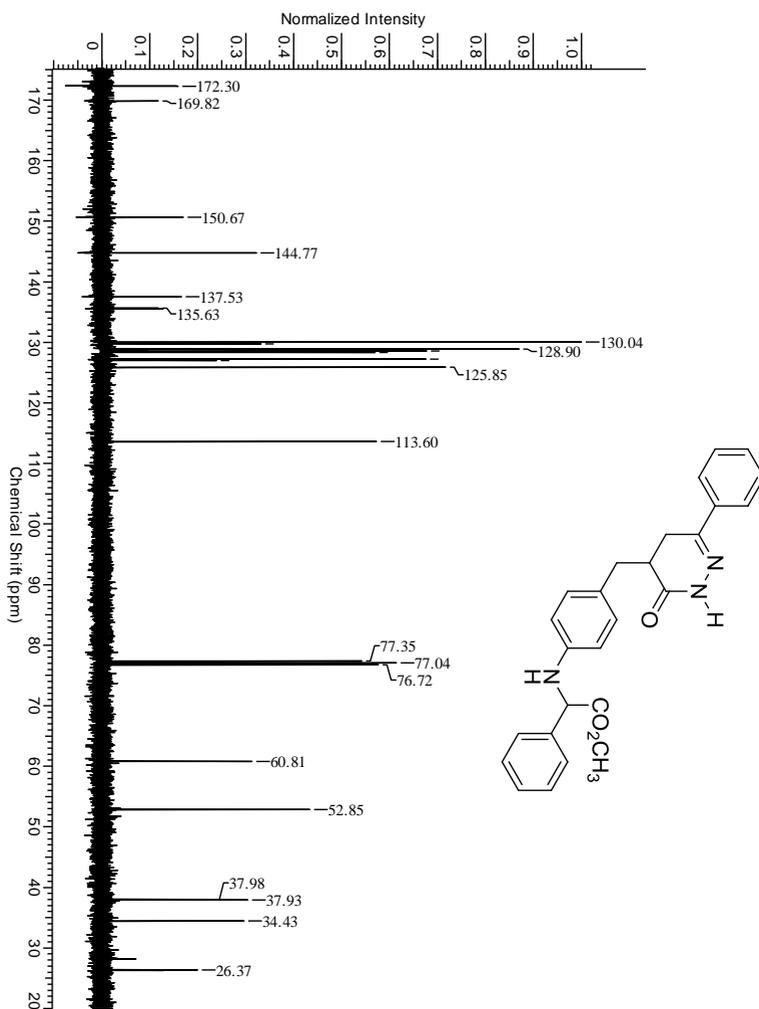
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) do composto 23

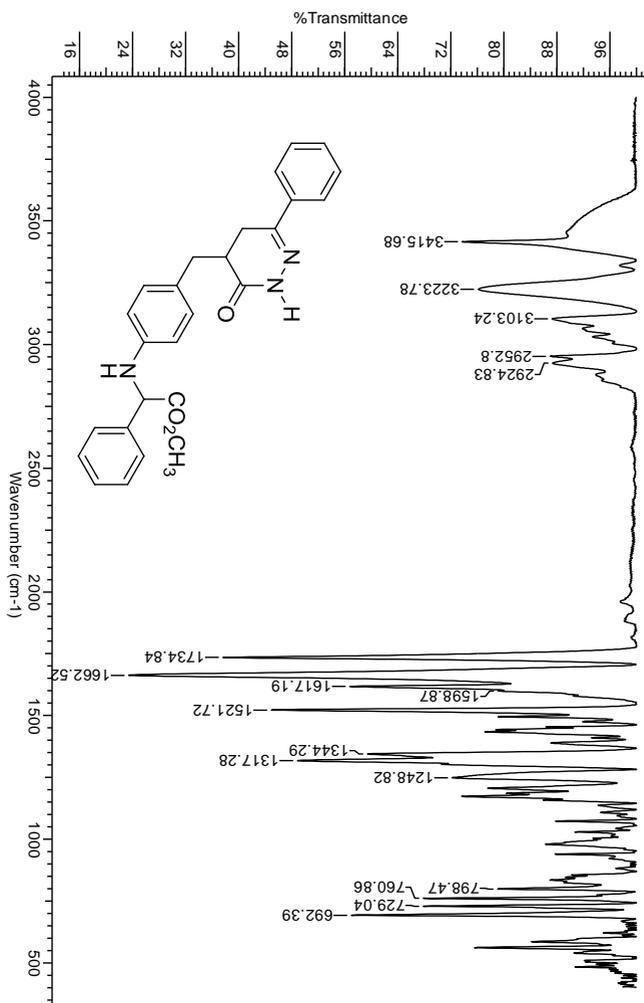


Espectro de IV (KBr) do composto 23

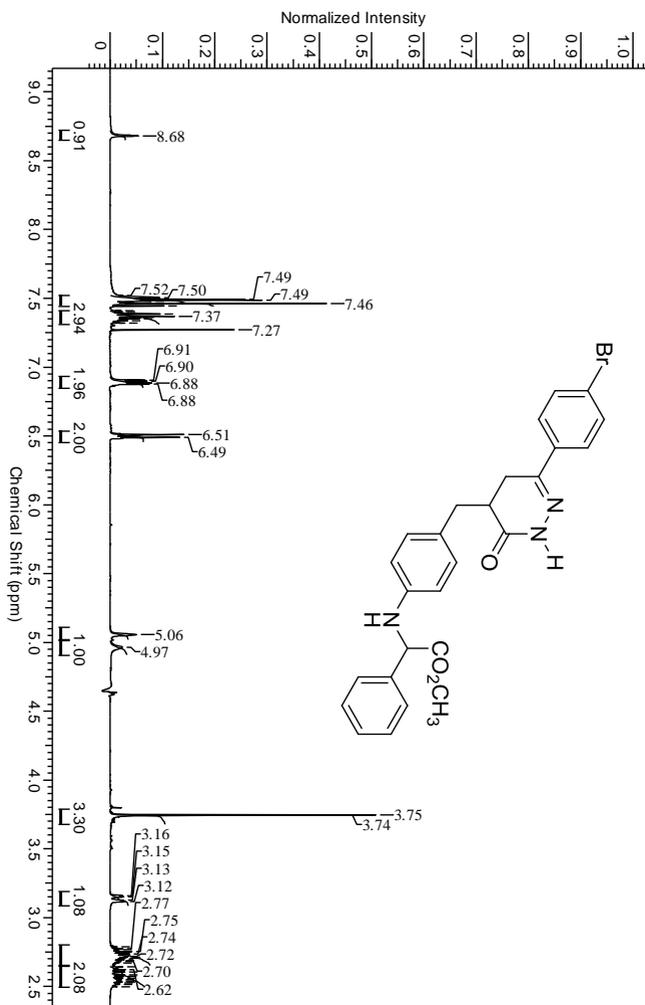


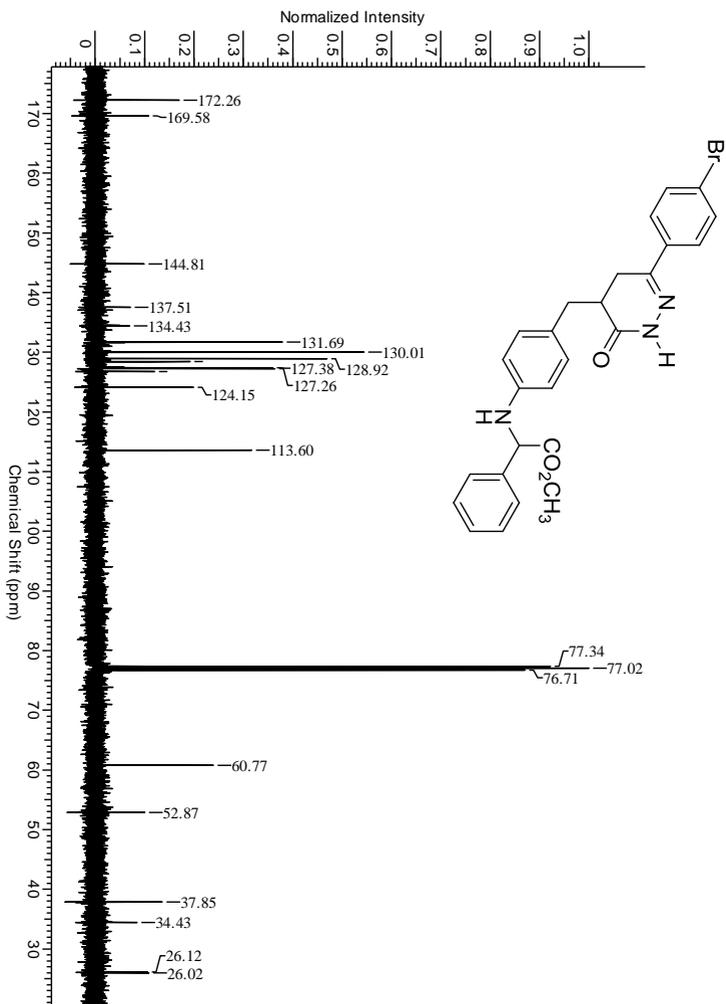
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 24

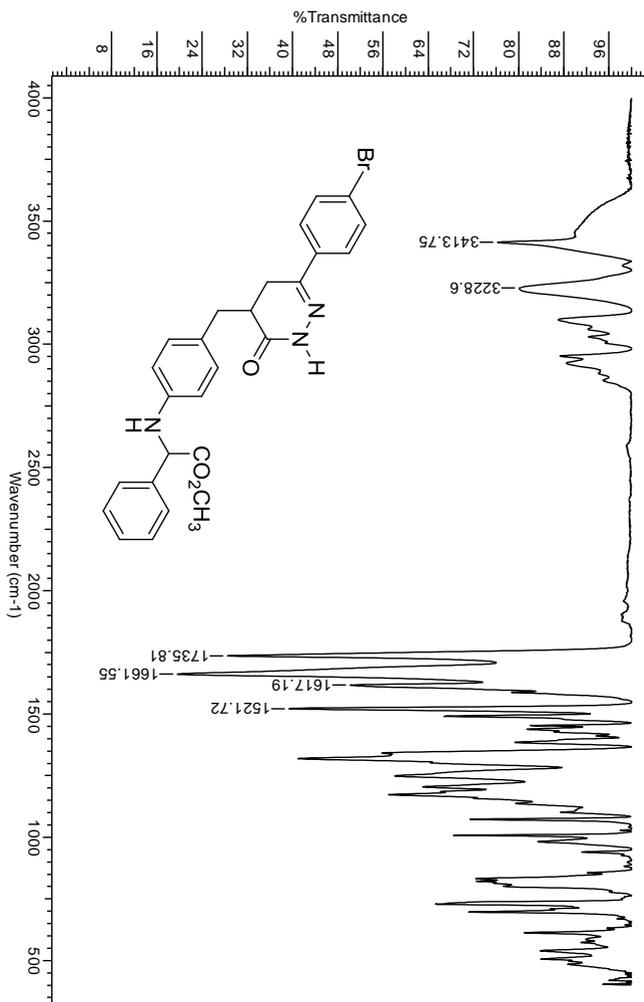
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 24



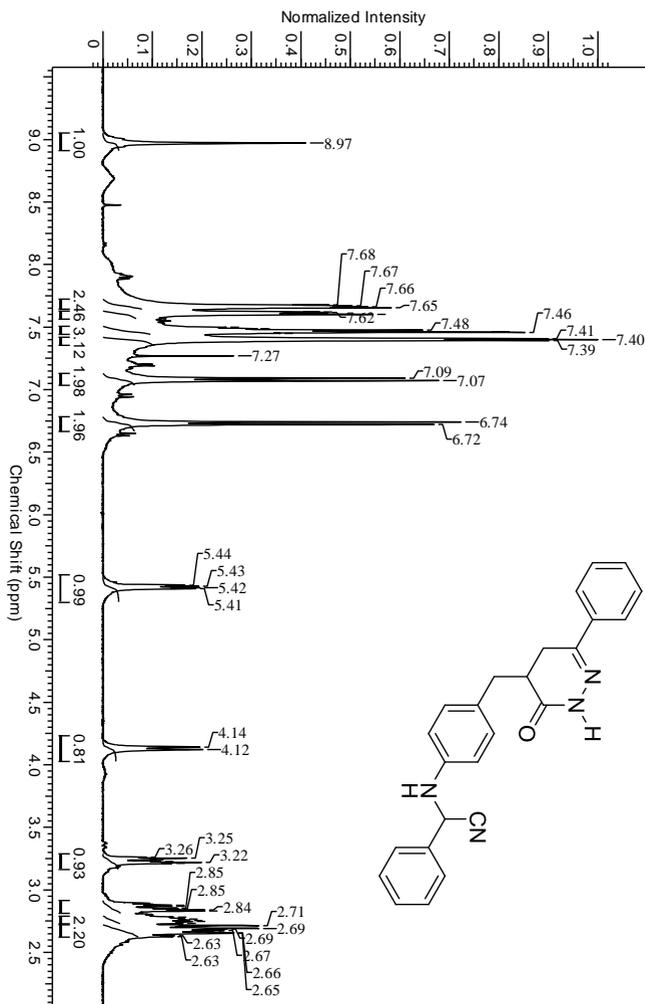
Espectro de IV do composto 24

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 25

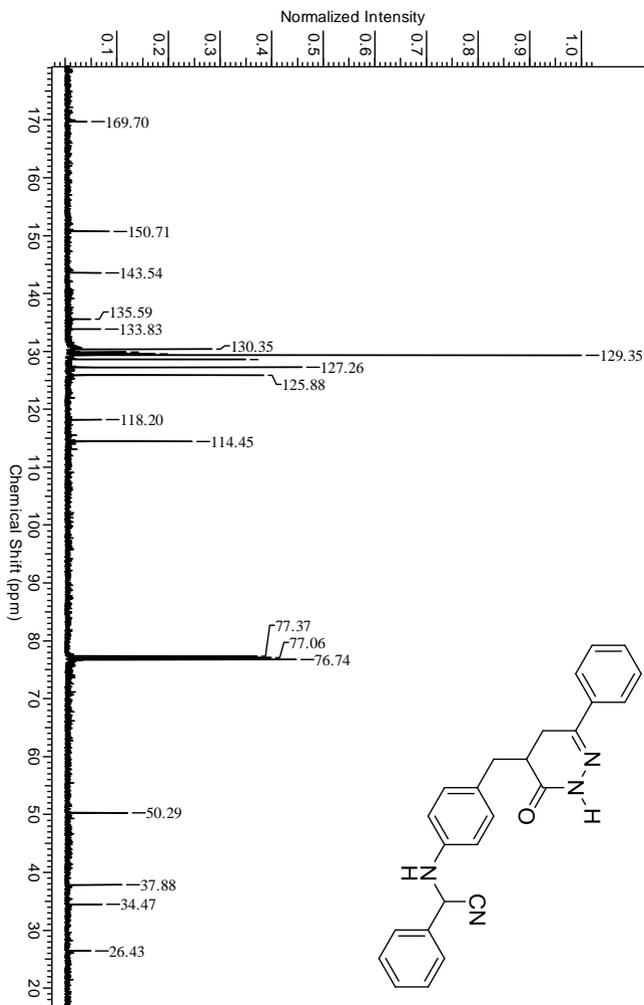
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 25



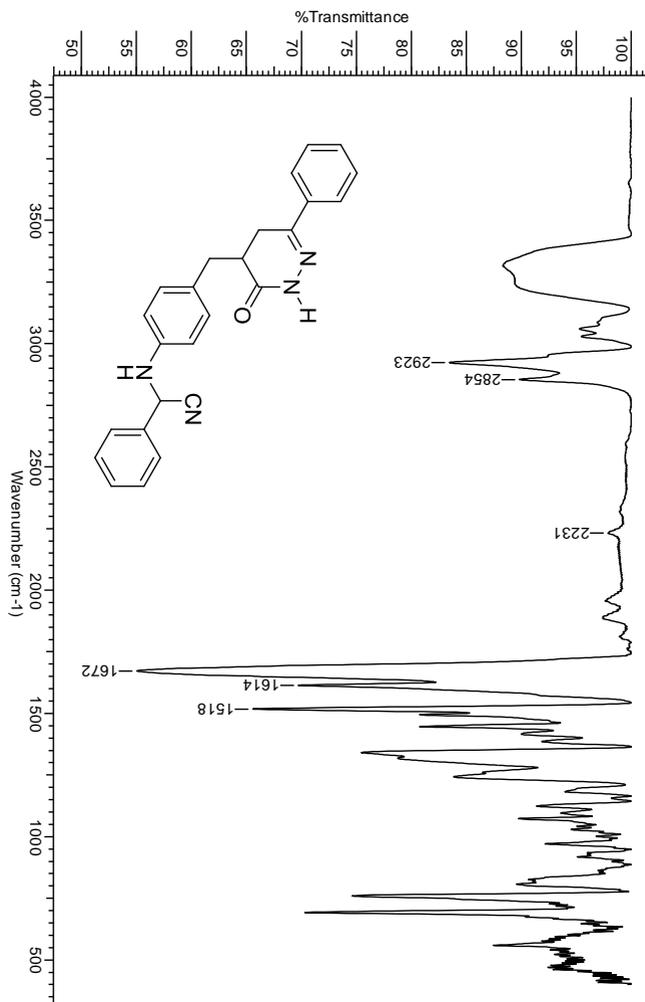
Espectro de IV (KBr) do composto 25



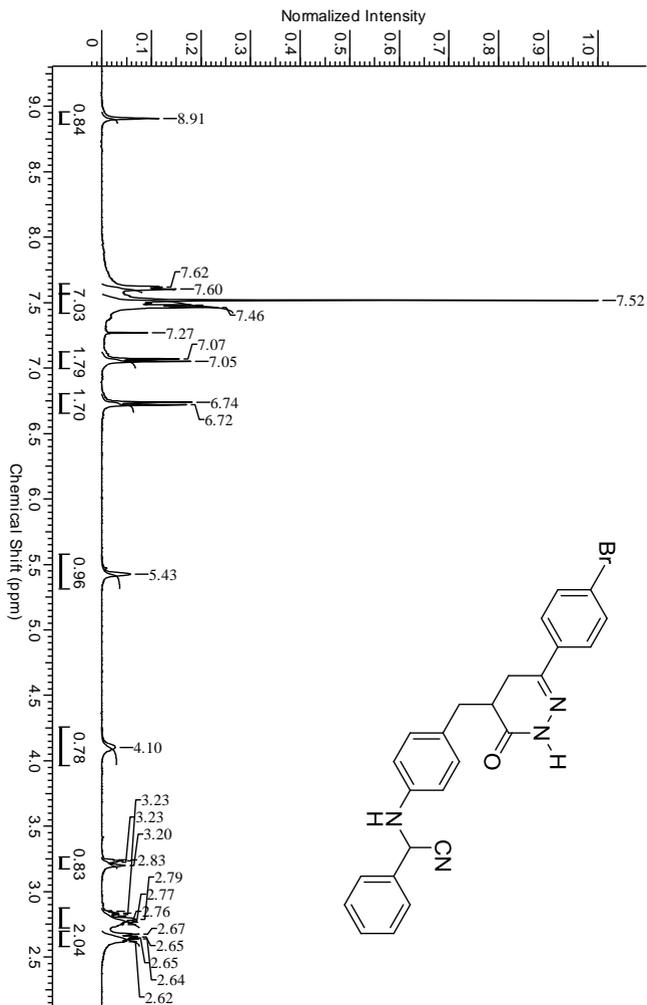
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 26



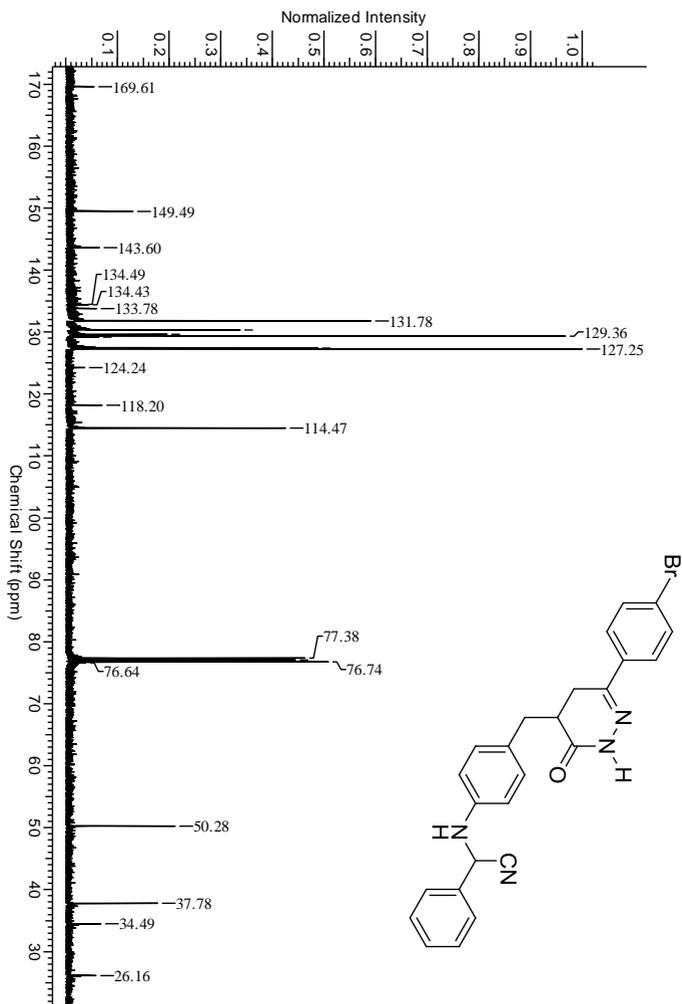
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto 26



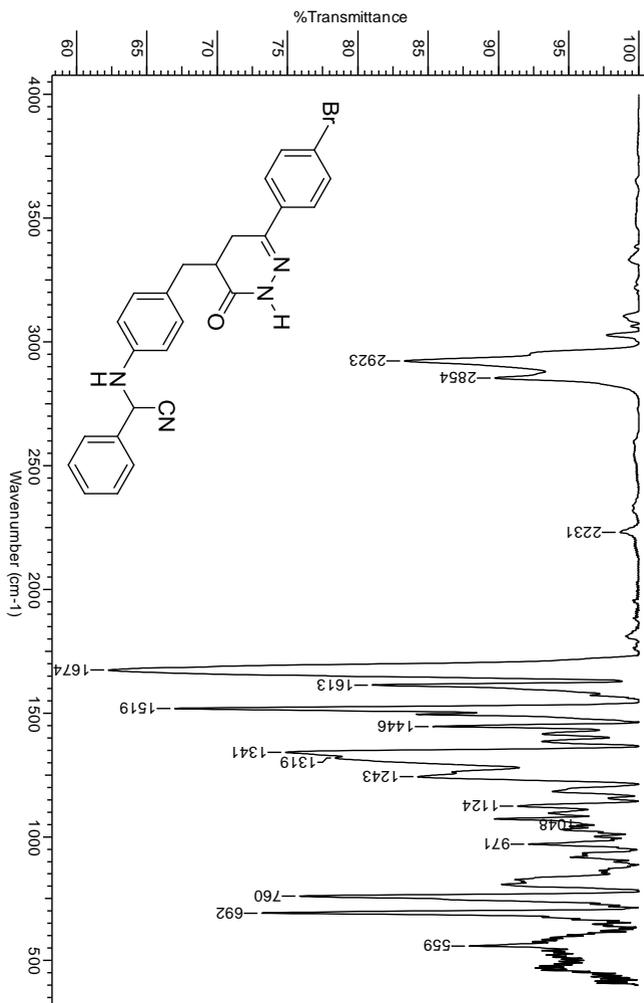
Espectro de IV (KBr) do composto 26.



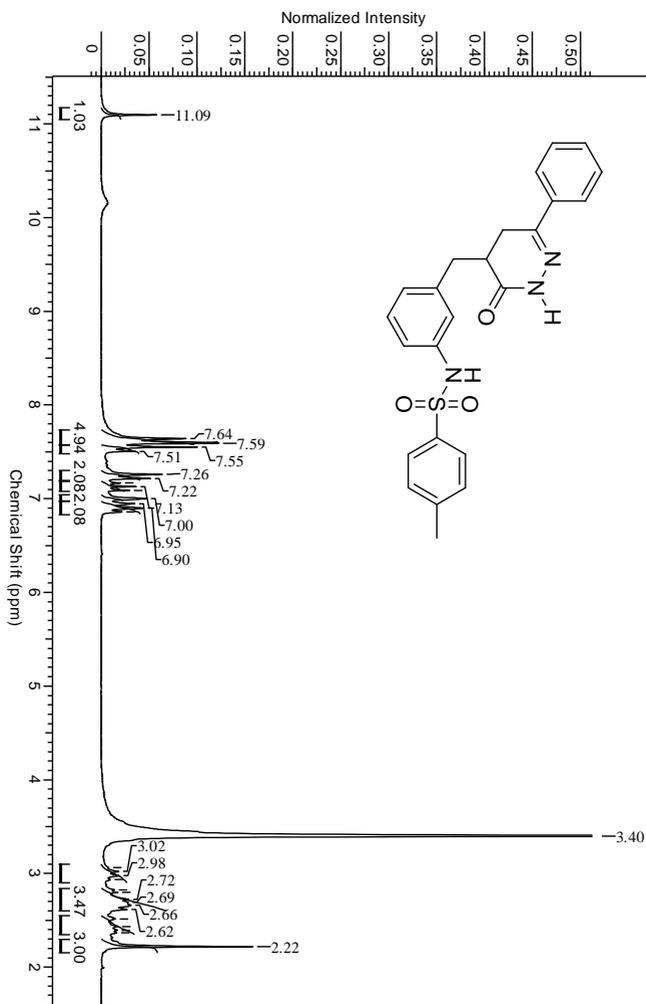
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 27



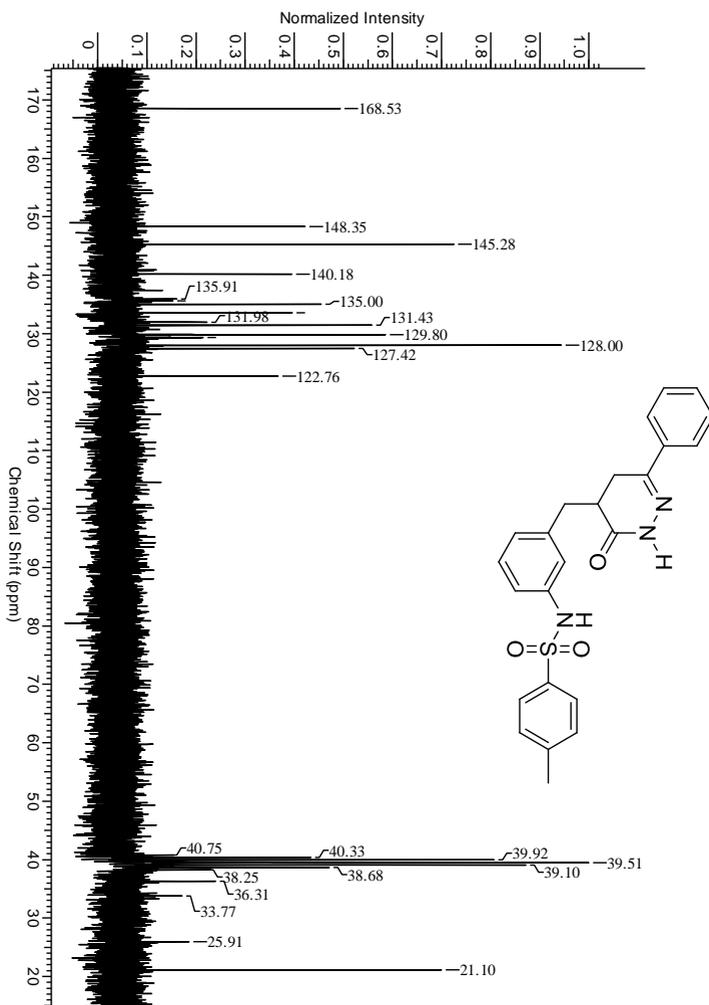
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto 27



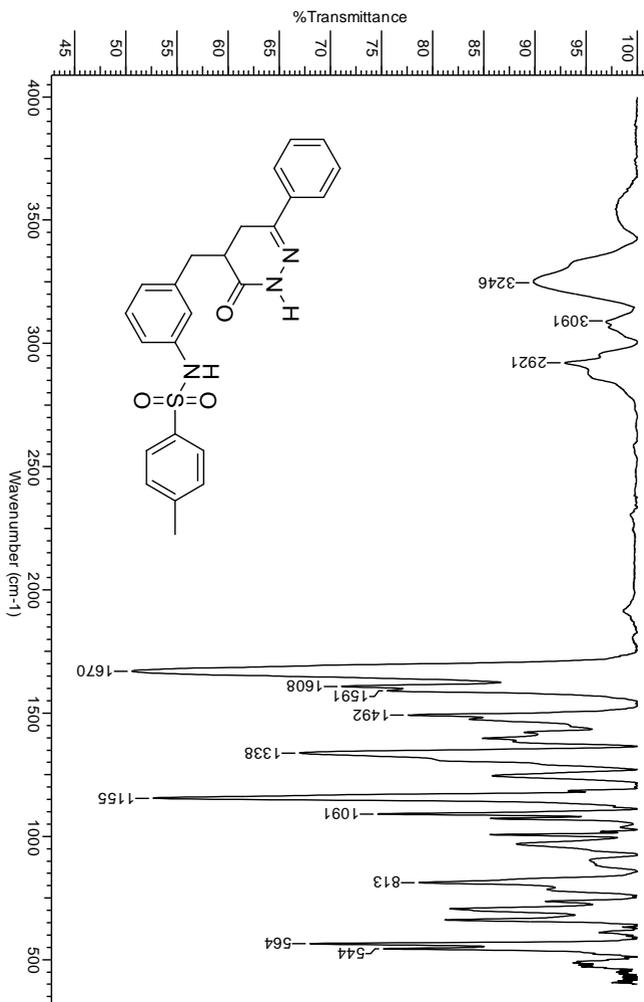
Espectro de IV (KBr) do composto 27.



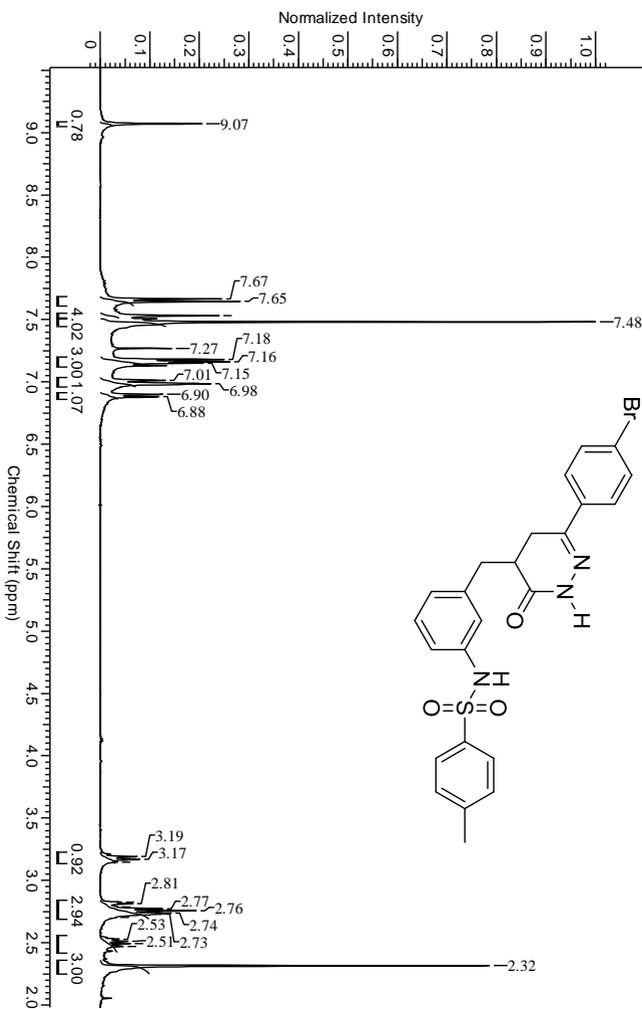
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) do composto 28



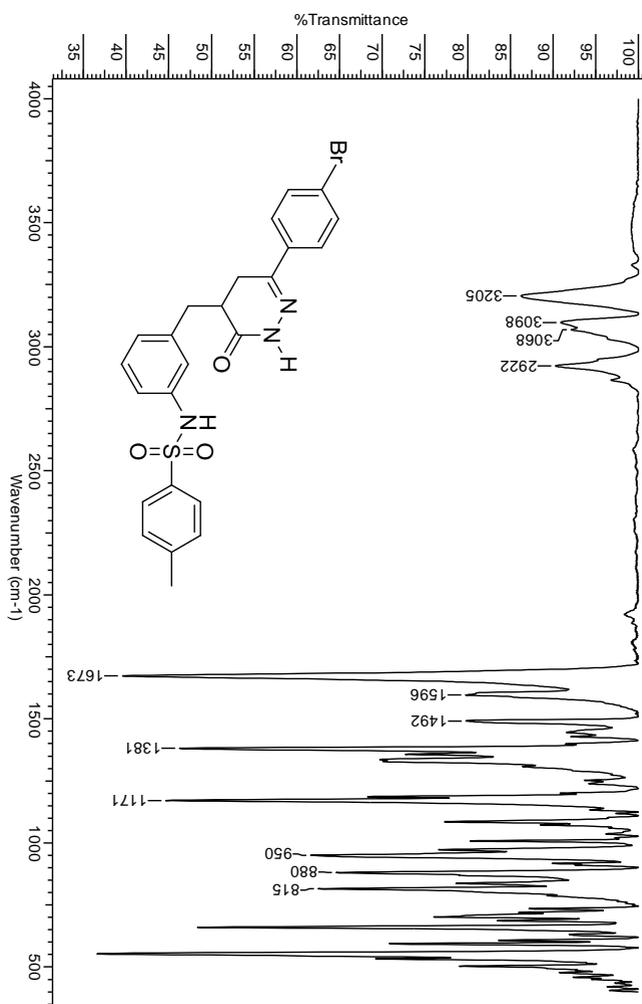
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) do composto 28



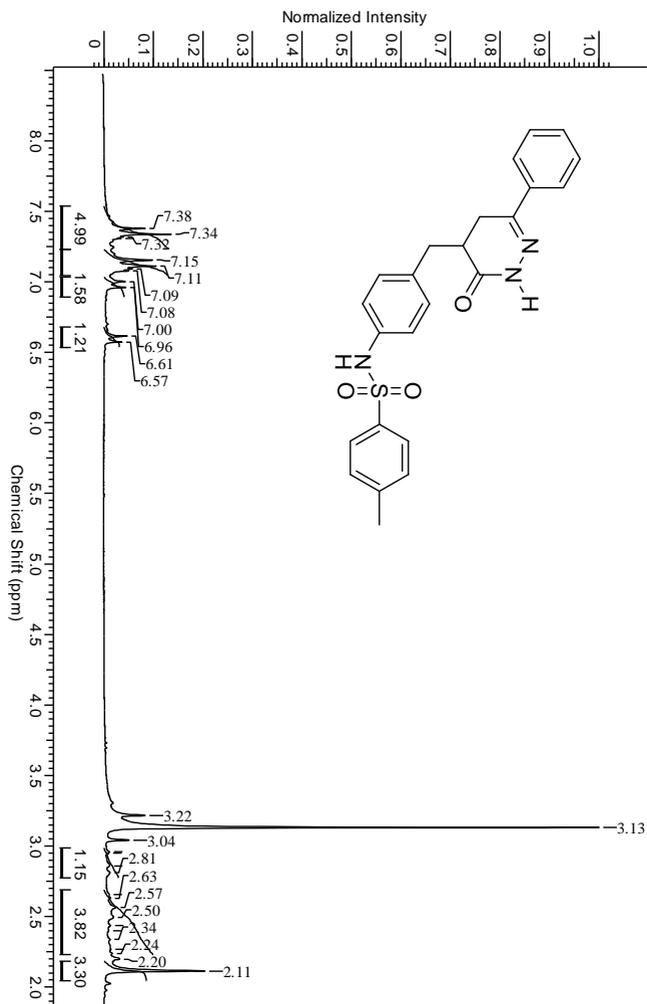
Espectro de IV (KBr) do composto 28



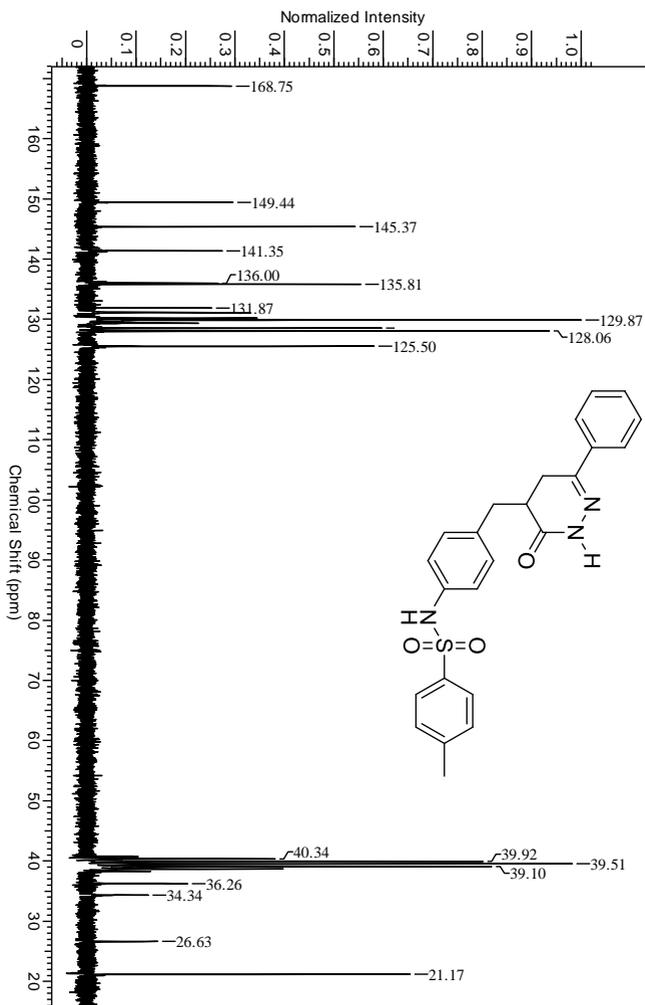
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 29



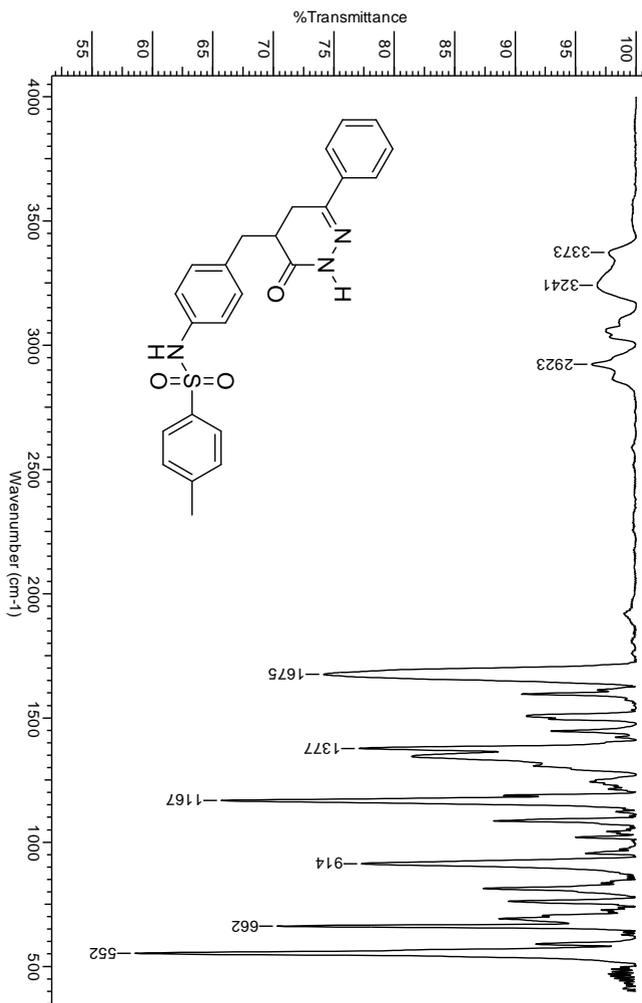
Espectro de IV (KBr) do composto 29



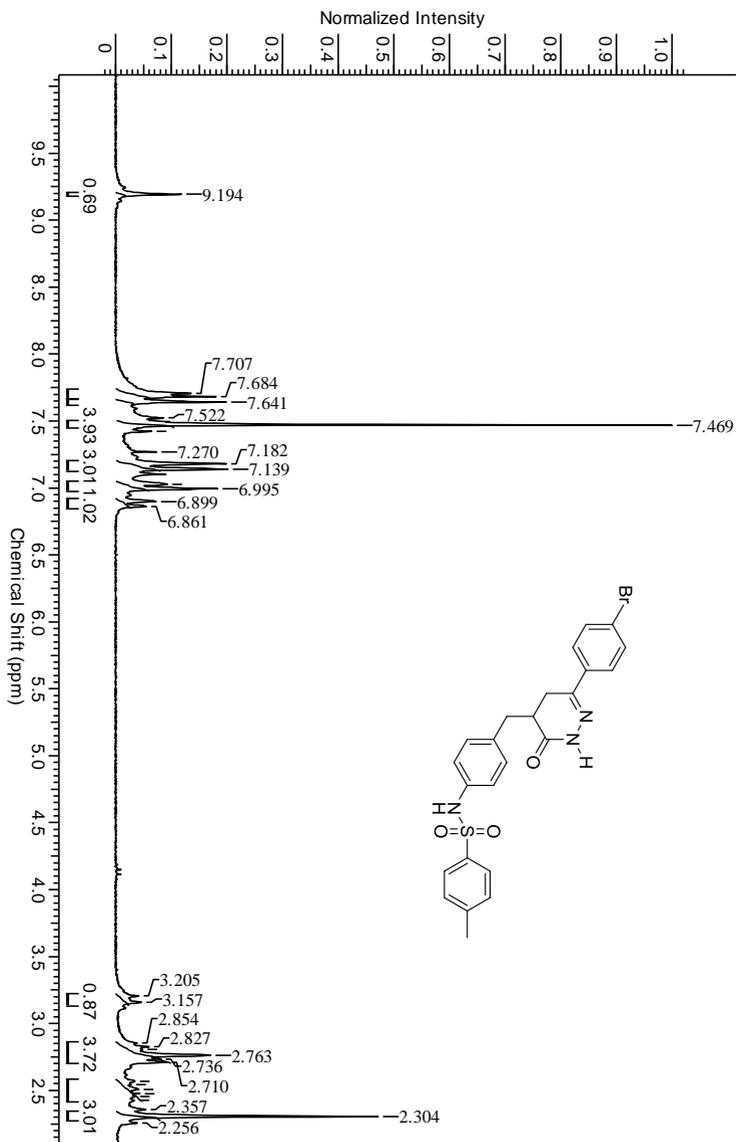
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) do composto 30



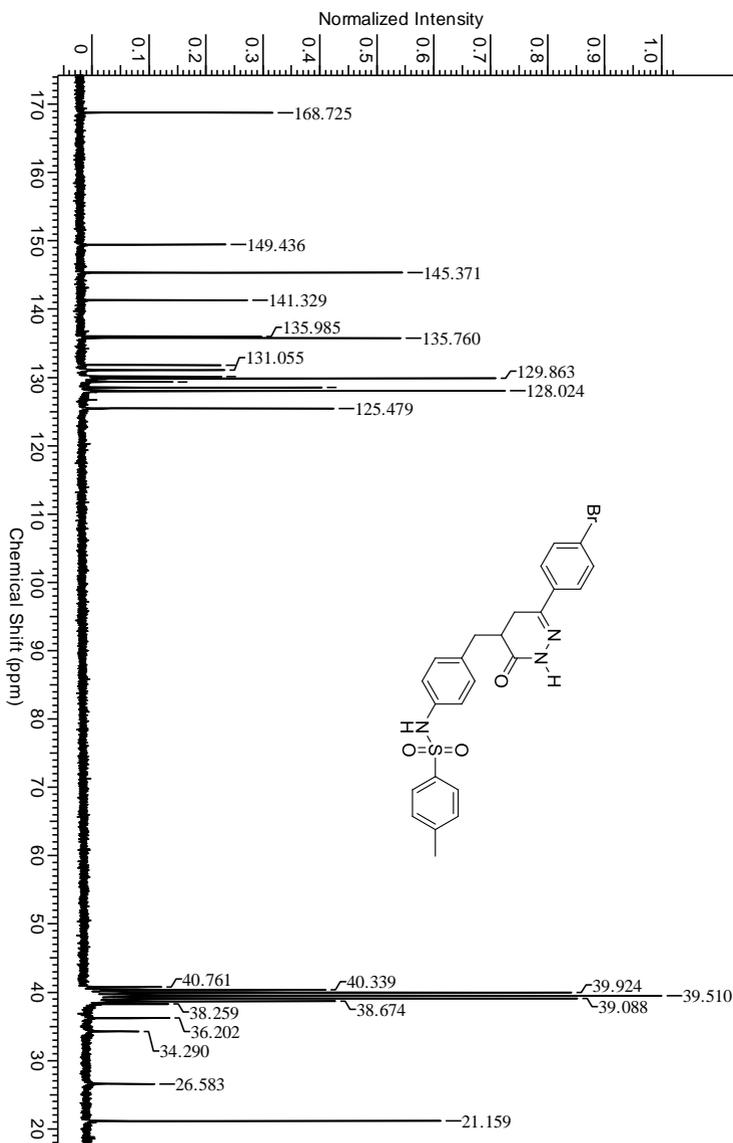
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) do composto 30

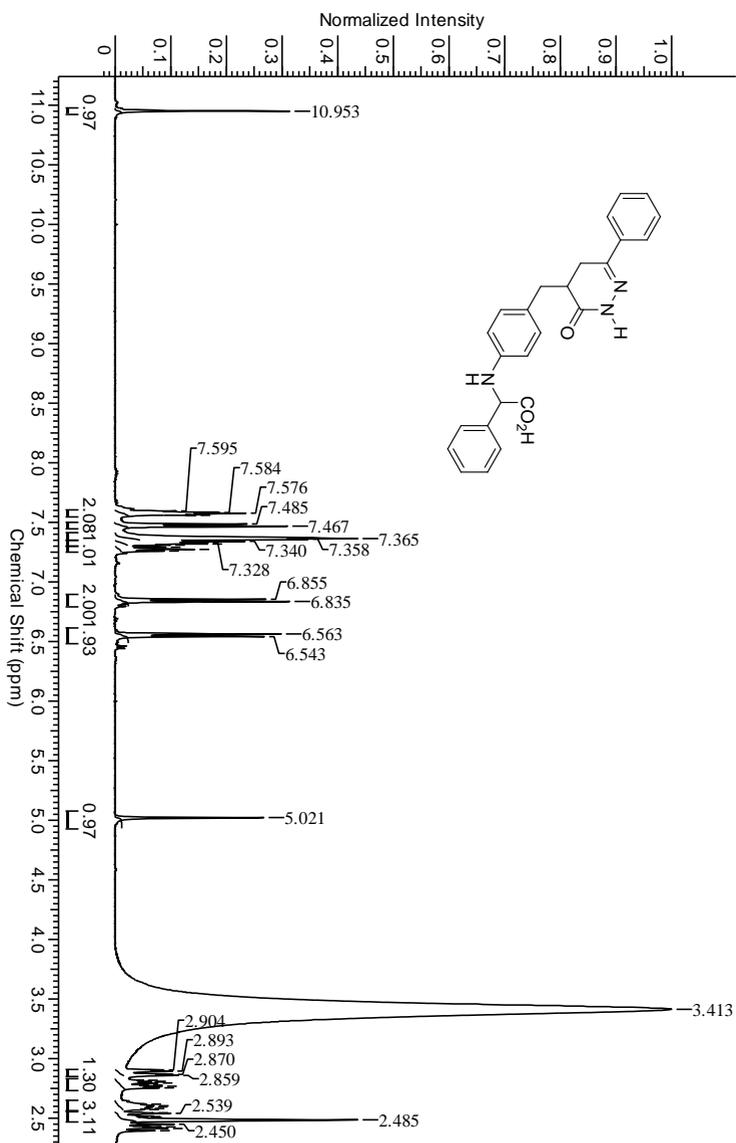


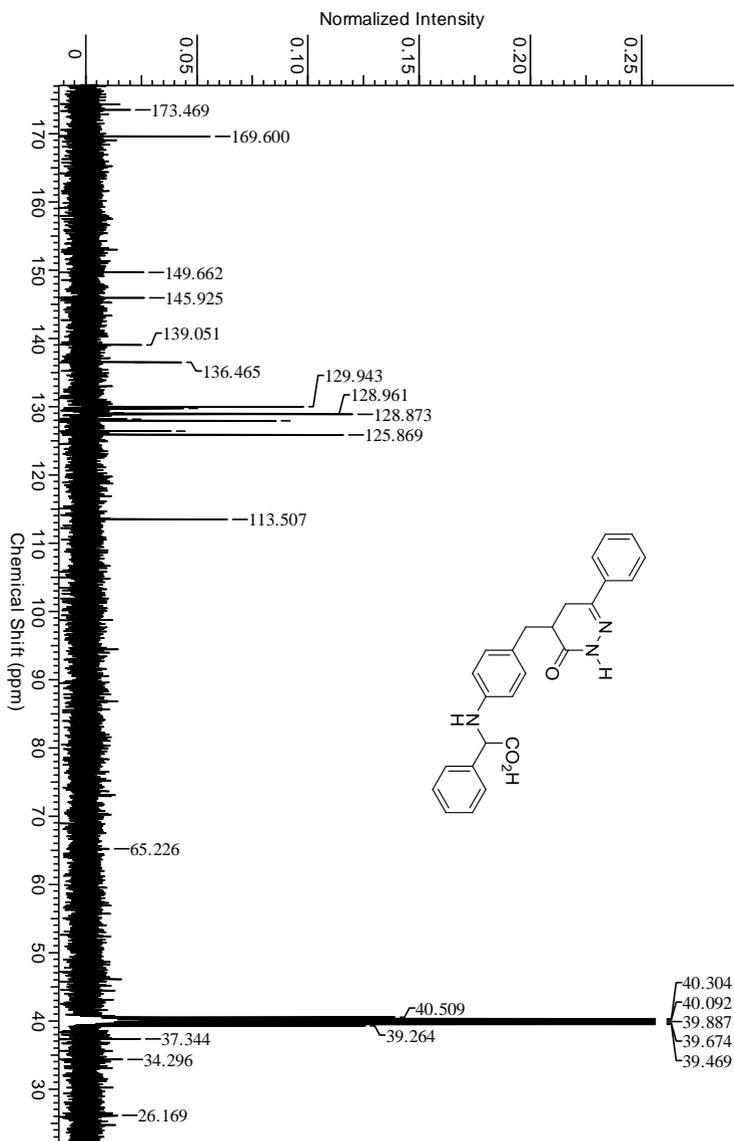
Espectro de IV (KBr) do composto 30

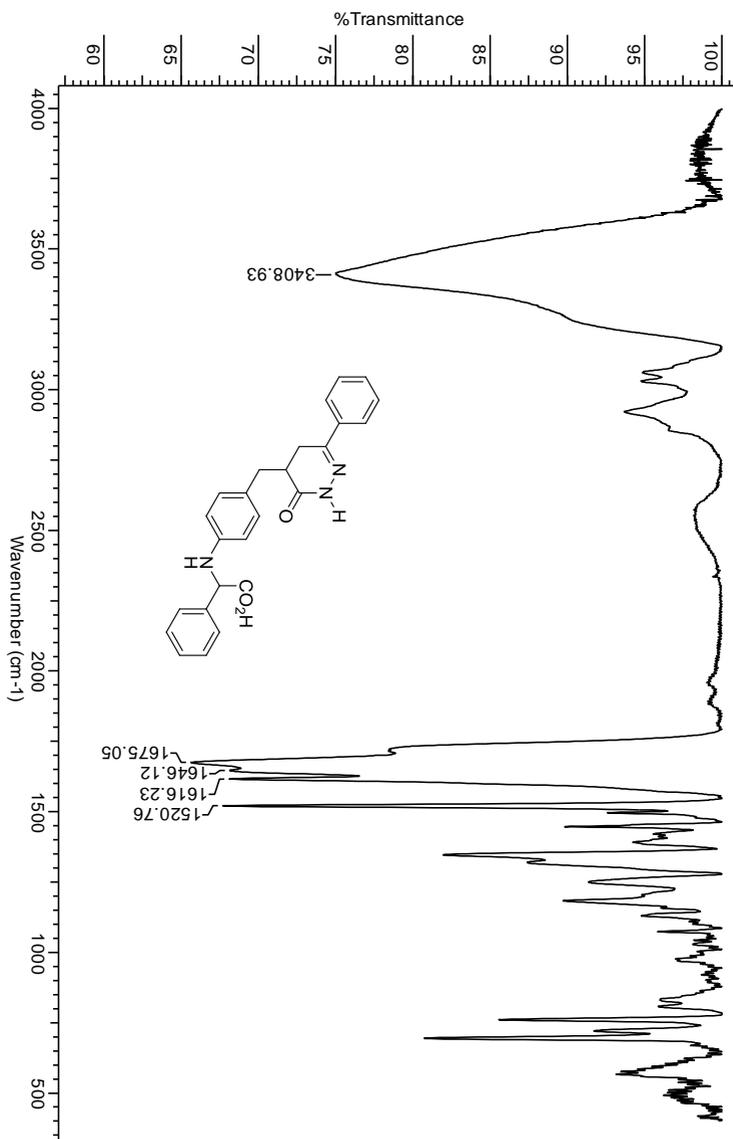


Espectro de ^1H RMN (200MHz, DMSO-d_6) do composto 31

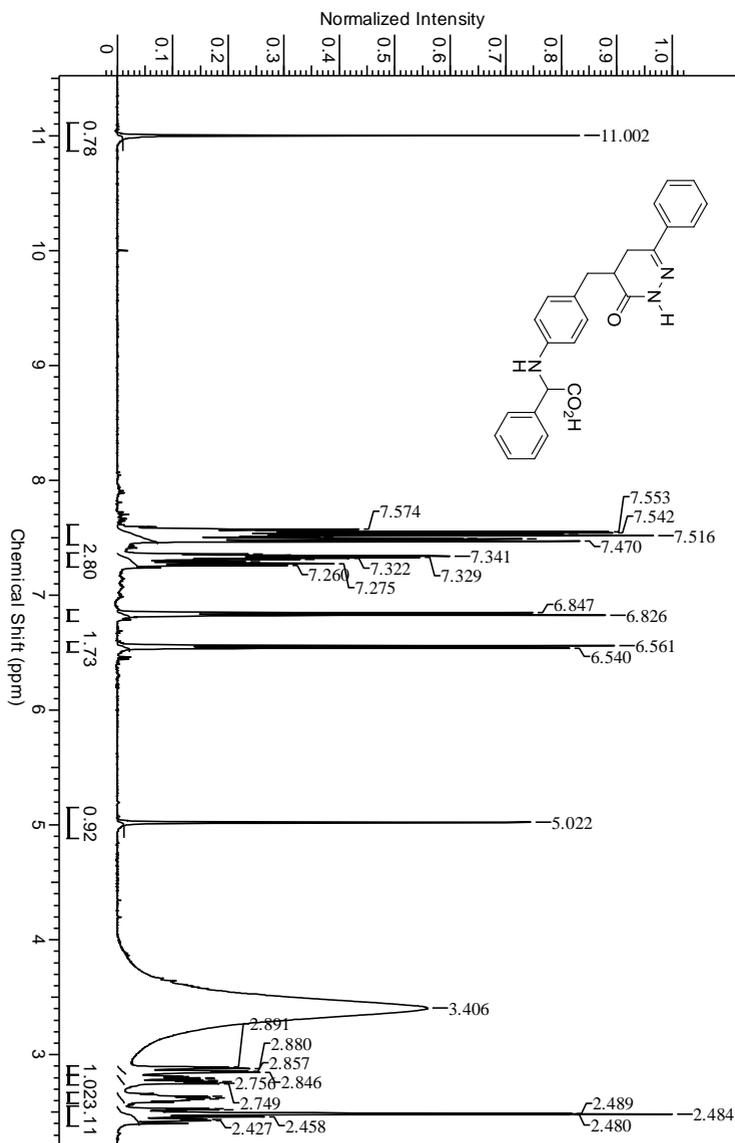
Espectro de ^{13}C RMN (50MHz, DMSO- d_6) do composto 31

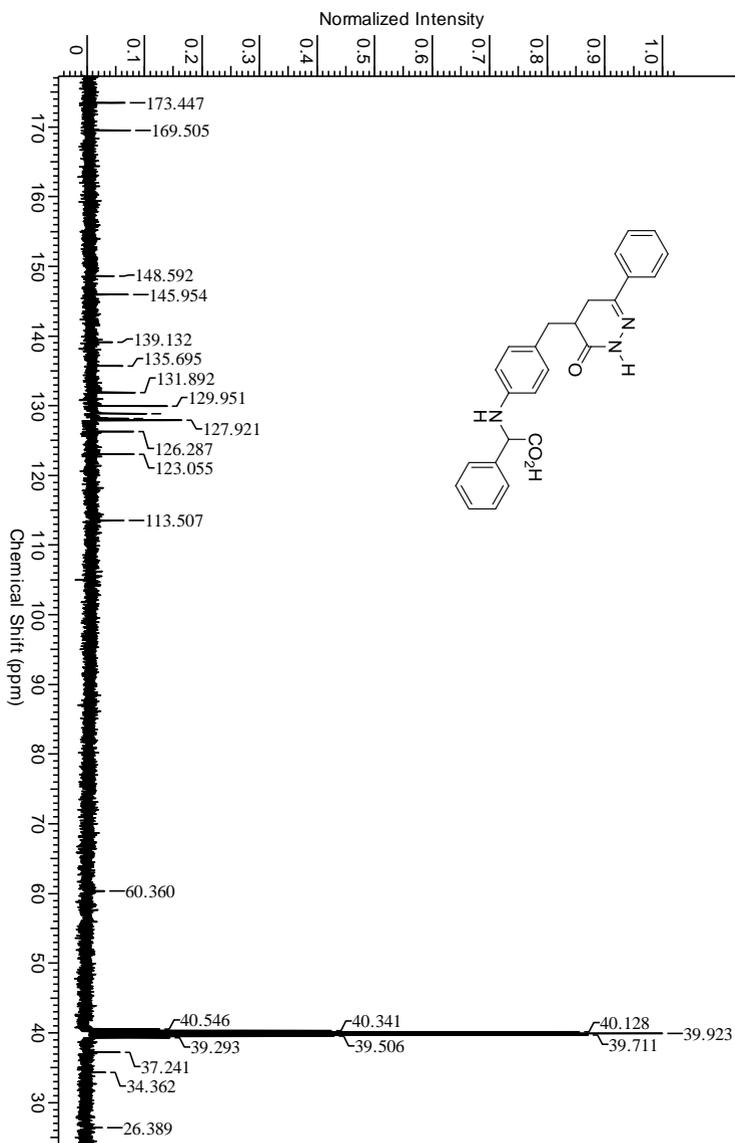
Espectro de ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) do composto 32

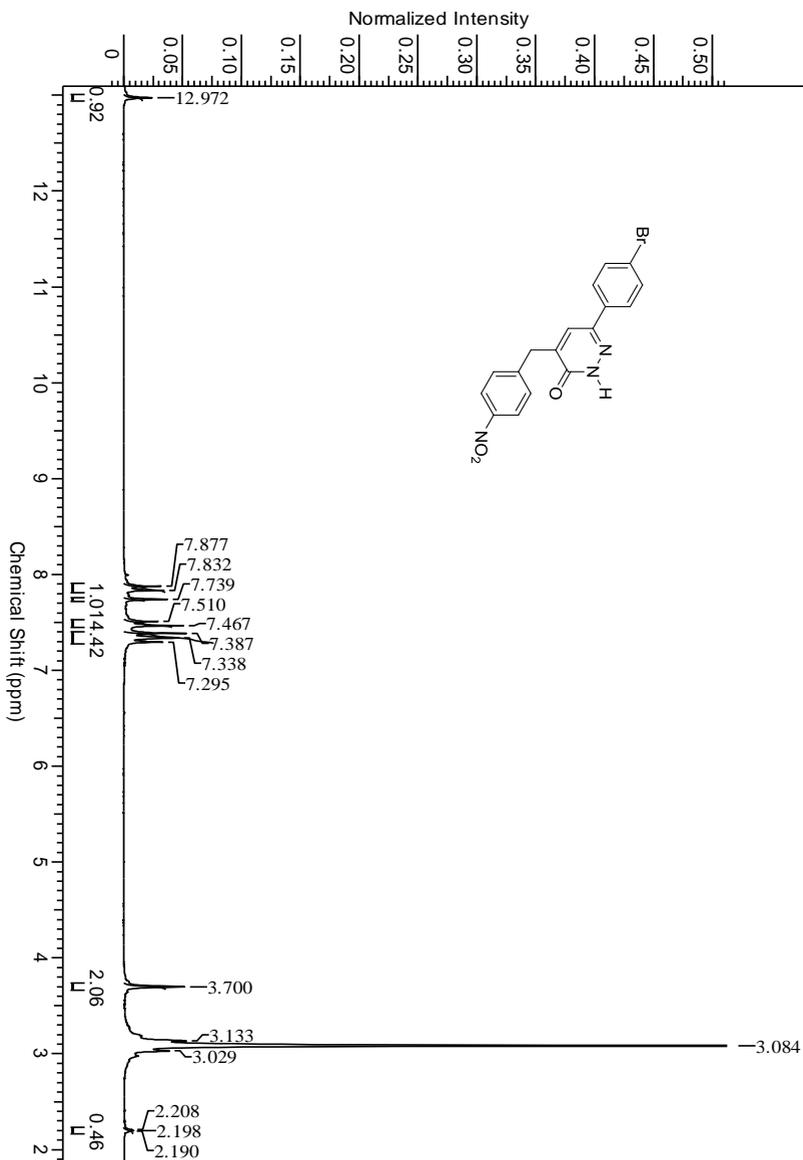
Espectro de ^{13}C RMN (100MHz, DMSO-d_6) do composto 32

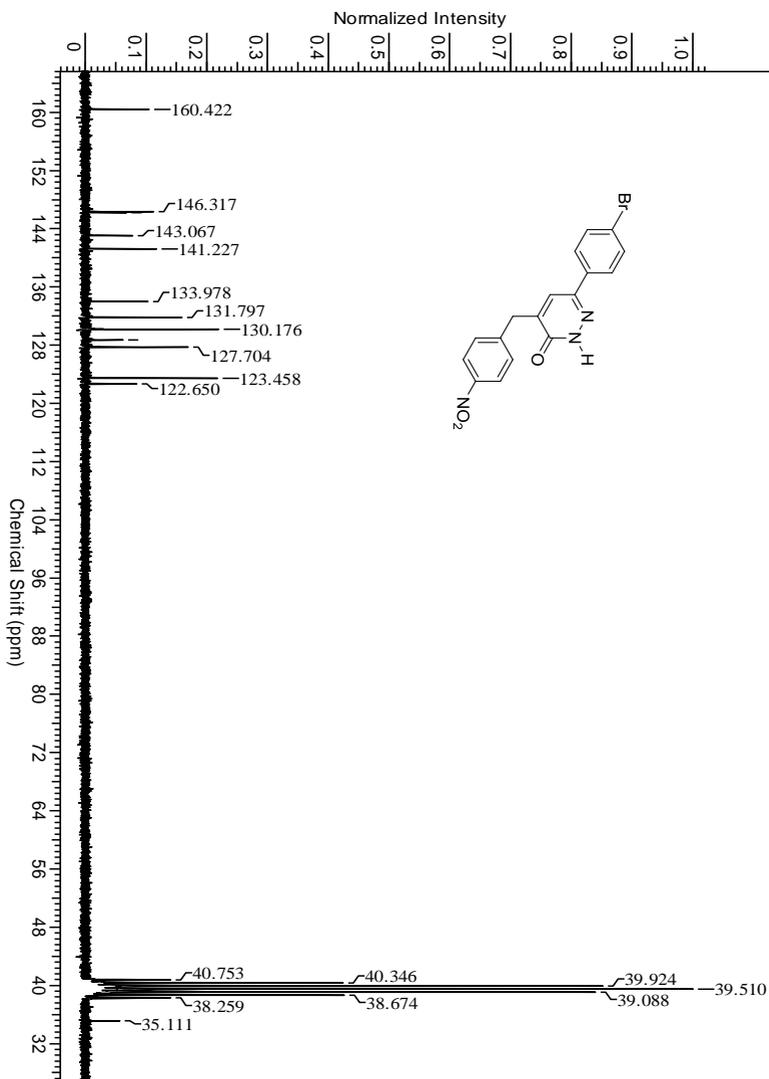


Espectro de IV (KBr) do composto 32

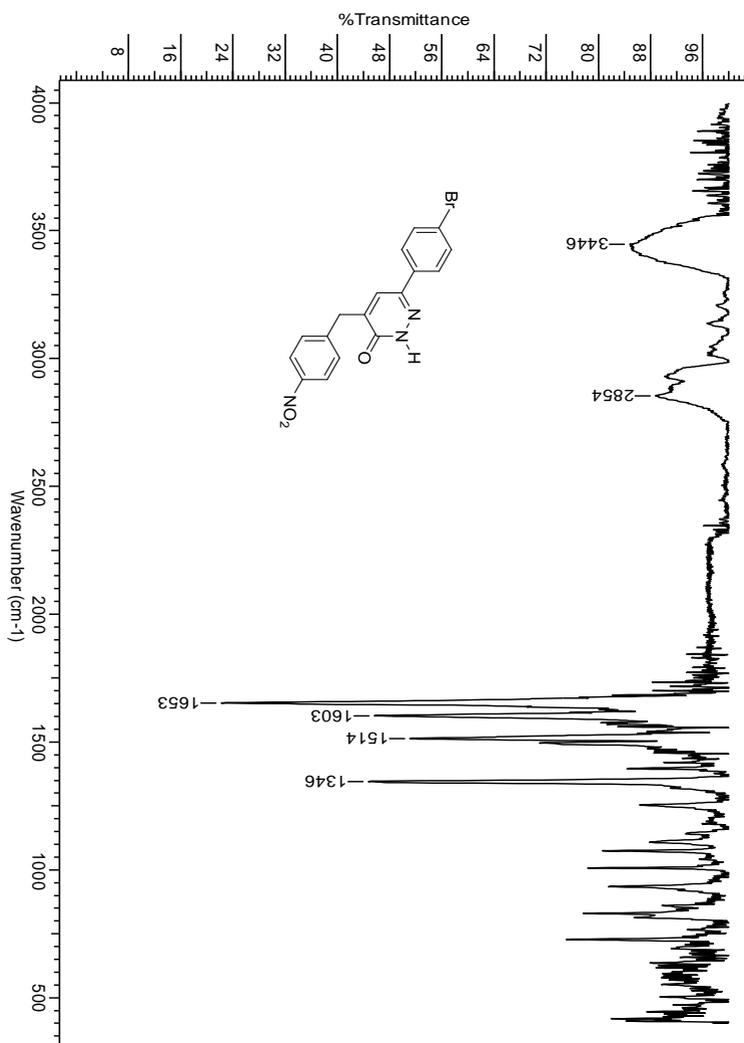
Espectro de ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) do composto 33

Espectro de ^{13}C RMN (100MHz, DMSO- d_6) do composto 33

Espectro de ¹H RMN (200MHz, DMSO-d₆) do composto **34**



Espectro de ^{13}C RMN (50MHz, DMSO-d_6) do composto 34



Espectro de IV (KBr) do composto 34