



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**HETEROCICLOS AROMÁTICOS NITROGENADOS –  
SÍNTESE E POTENCIAL QUIMIOTERÁPICO**

**LUIZ EVERSON DA SILVA**

**Florianópolis  
Santa Catarina – Brasil  
2006**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**HETEROCICLOS AROMÁTICOS NITROGENADOS: SÍNTESE E  
POTENCIAL QUIMIOTERÁPICO**

**LUIZ EVERSON DA SILVA**

Tese apresentada como requisito parcial à  
obtenção do grau de Doutor em Química, no  
Curso de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Santa Catarina.  
Área de Concentração: Química Orgânica

**Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef**

**Florianópolis  
Santa Catarina – Brasil  
2006**

**LUIZ EVERSON DA SILVA**

**HETEROCICLOS AROMÁTICOS NITROGENADOS: SÍNTESE E  
POTENCIAL QUIMIOTERÁPICO**

Esta tese foi julgada e aprovada em sua forma final pelo orientador e demais membros da banca examinadora.

**Prof. Dr. Ademir Neves**

Coordenador

Banca Examinadora:

---

**Prof. Dr. Antonio C. Joussef**

Orientador – DQ - UFSC

---

**Prof. Dra. Iêda Maria Begnini**

Relatora – DQ - FURB

---

**Prof. Dr. Mário Steindel**

UFSC - Depto. Microbiologia e Parasitologia

---

**Prof. Dr. Ricardo J. Nunes**

DQ - UFSC

---

**Prof. Dr. Hernán Terenzi**

UFSC – Depto. De Bioquímica

---

**Prof. Dr. Ricardo A. Rebelo**

DQ - FURB

---

*Dedico esta tese à Adriana, esposa e companheira de todas as horas.*

---

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, fonte da vida e inspiração maior.

Ao meu Pai e minha Mãe pelos ensinamentos de Amor e lições de vida.

A minha sogra Zulmira que esteve sempre presente e ocupada com meu progresso.

Ao Professor Joussef pelas valorosas discussões e pelo aprendizado contínuo e por dar-me liberdade para sempre prosseguir nas inquietações científicas.

Ao Professor Boris Schmidt pela oportunidade de trabalho no seu laboratório na TU-Darmstadt na Alemanha.

Aos colegas de laboratório da UFSC, que tornaram os momentos aqui vividos inesquecíveis.

A Grace e Jadir pelo apoio e sempre disponibilidade.

Aos professores Ademir Neves, César Zucco, Hernán Terenzi, Adailton João Bortoluzzi e Ricardo José Nunes pelas discussões e ensinamentos.

Aos colegas de laboratório na TU-Darmstadt pela presteza e companheirismo.

A técnica de raios-X do Departamento de Ciência dos Materiais da TU-Darmstadt Sabine Foro pela sua valorosa ajuda na resolução e publicação dos resultados cristalográficos.

A professora Claudia Simões pela disponibilidade de recursos na execução dos ensaios antivirais.

A equipe do Professor Mário Steindel, em especial, Letícia Pacheco pelos ensaios de atividade antiparasitária.

Meu carinhoso muito obrigado à Kely e Carla pela amizade e ajuda na execução dos ensaios antivirais, na discussão do trabalho e pela parceria estabelecida.

Ao DAAD pela bolsa de Doutorado-sanduíche na Alemanha e pela disponibilidade de recursos para tornar a vida de um estudante estrangeiro a melhor possível. Em especial a Frau Maria Salgado, tutora dos estudantes Latino-americanos, pelo empenho, responsabilidade e respeito a mim e a minha esposa durante a estadia na Alemanha.

Ao Escritório de Assuntos Internacionais (ESAI) na pessoa da Delvina pela dedicação em fornecer os subsídios necessários para a obtenção da Bolsa de Estudos.

Aos amigos Louis e Vera, Rita Gonçalves, Dona Marlene, Adrinha, por todos os momentos que desfrutamos juntos e pelo amor em Cristo que nos une o meu muito obrigado.

A CAPES pelo apoio financeiro.

Ao Departamento de Química da UFSC.

---

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	17
1.1 Naftiridinas.....	18
1.1.1 Aspectos Químicos de Naftiridinas.....	19
1.1.2 Aspectos Biológicos de Derivados Naftiridínicos.....	21
1.2 Tiazóis e Tiazóis.....	24
1.3 Quinolinas.....	27
1.3.1 Aspectos Químicos.....	27
1.3.2 Aspectos Biológicos de Derivados Quinolínicos.....	28
2. Ácido de Meldrum.....	32
3. Programa de Triagem.....	35
4. Doenças Parasitárias.....	36
4.1 Leishmaniose.....	37
4.1.1 Fármacos Empregados no Tratamento.....	39
4.2 Doença de Chagas.....	41
4.2.1 Avanços Recentes em Antiparasitários.....	43
5. Fármacos Antivirais.....	46
6. Imagens de Sistemas Biológicos.....	48
7. A Doença de Alzheimer.....	50
7.1 Sensores Baseados no Anel Quinolínico.....	52
8. Justificativa.....	56
9. Objetivos.....	57
10. Metodologia.....	58
Resultados e Discussão	
11 Síntese de Heterociclos.....	61
11.1 Síntese de Naftiridinas.....	61
11.2 Síntese de Tiazolopirimidinona e Tiadiazolopirimidinona.....	72
11.3 Síntese de Derivados 5-Aminometilênicos do Ácido de Meldrum.....	75
11.4 Síntese de Quinolinas.....	84
12 Síntese de Complexos de Cobre.....	101
13 Síntese de Complexos de Zinco.....	105
14 Ensaio Biológico.....	110
14.1 Atividade Antiparasitária.....	110
14.2 Atividade Antiviral.....	113

---

14.3	Clivagem do DNA.....	118
15	Considerações Finais. ....	123
16	Seção	
	Experimental.....	125
16.1	Procedimento Geral para a Síntese de Derivados Arilaminometilênicos do Ácido de Meldrum.....	126
16.2	Procedimento Geral para a Ciclização dos Adutos do Ácido de Meldrum.....	138
16.3	Procedimento Geral de Preparação de Cloronaftiridinas a Partir de Naftiridinonas.....	143
16.4	Procedimento Geral para Nitração dos Derivados Quinolínicos.....	145
16.5	Procedimento Geral para Preparação dos Derivados Sulfonamídicos.....	147
16.6	Procedimento Geral para a Formação dos Complexos de Cobre .....	157
16.7	Procedimento Geral para a Formação dos Complexos de Zinco.....	159
17	Avaliação da Potencial Atividade Antiparasitária.....	163
17.1	Parasitas.....	163
17.2	Preparação das Soluções-estoques.....	164
17.3	Triagem da Atividade Leishmanicida.....	164
17.4	Determinação da Concentração Inibitória a 50% (CI <sub>50</sub> %)......	164
18	Avaliação da Potencial Atividade Antiviral.....	165
18.1	Avaliação da Citotoxicidade.....	165
18.2	Avaliação da Atividade Antiviral.....	165
18.3	Determinação da Concentração Citolóxica a 50% (CC <sub>50</sub> )......	165
18.4	Determinação da Concentração Efetiva a 50% (CE <sub>50</sub> )......	166
19	Bibliografia.....	167

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Representação Esquemática de Sensores Fluorescentes.....	49
<b>Figura 2:</b> Classificação de Sondas Fluorescentes de Zinco.....	50
<b>Figura 3:</b> RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) – 4,6,8-Tricloro-1,7-naftiridina ( <b>57</b> ).....	62
<b>Figura 4:</b> Estrutura de raios-X do composto <b>63</b> .....	64
<b>Figura 5:</b> RMN <sup>1</sup> H (DMSO) – 5,7-dimetil-1,8-naftiridin-4(1 <i>H</i> )-ona ( <b>68</b> ).....	66
<b>Figura 6:</b> Visão em perspectiva da estrutura molecular do 7-Acetamido-1,8-naftiridin-4(1 <i>H</i> )-ona ( <b>75</b> ).....	68
<b>Figura 7:</b> RMN <sup>1</sup> H – 4 <i>H</i> -Pirimido[1,2- <i>a</i> ]-1,8-naftiridina-4,10(1 <i>H</i> )-diona ( <b>79</b> ).....	70
<b>Figura 8:</b> Visão em perspectiva da estrutura molecular do 4,5,6,8,9-Pentacloro-10-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i> ]-1,8-naftiridina ( <b>80</b> ).....	71
<b>Figura 9:</b> Visão em perspectiva da estrutura molecular do composto 8-Etóxi-4 <i>H</i> -pirimido[2,1- <i>b</i> ]benzotiazol-4-ona ( <b>93</b> ).....	74
<b>Figura 10:</b> Visão em perspectiva da estrutura molecular do 3-Metil-5 <i>H</i> -[1,3,4]tiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidin-5-ona ( <b>95</b> ).....	75
<b>Figura 11:</b> Visão em perspectiva da estrutura molecular do 2-Etil-5 <i>H</i> -[1,3,4]tiadiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidin-5-ona ( <b>96</b> ).....	75
<b>Figura 12:</b> RMN <sup>1</sup> H – 5-(6-Fluorbenzotiazol-2-ilamino)metileno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ( <b>111</b> ) .....	80
<b>Figura 13:</b> Espectro de massa do composto 5-(5-Metilisoxazol-3-ilamino)metileno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ( <b>113</b> ).....	81
<b>Figura 14:</b> Visão em perspectiva da estrutura molecular do 2,2-Dimetil-5(4-metil-tiazol-2-ilamino-metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona ( <b>89</b> ).....	82
<b>Figura 15:</b> Visão em perspectiva da estrutura molecular do 5-(5-Bromotiazol-2-ilamino-metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ( <b>88</b> ).....	83

---

<b>Figura 16:</b> Visão em perspectiva da estrutura molecular do 5-(5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino-metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ( <b>90</b> ).....	83
<b>Figura 17:</b> Espectro de massas do composto 4-Fluoro- <i>N</i> -(quinolin-8-il) benzenesulfonamida ( <b>124</b> ).....	87
<b>Figura 18:</b> RMN <sup>1</sup> H – 4-Fluoro- <i>N</i> -(quinolin-8-il) benzenesulfonamida ( <b>124</b> ).....	88
<b>Figura 19:</b> Empacotamento molecular do composto 2,4,6-Triisopropil- <i>N</i> -(8-quinolil)benzenosulfonamida ( <b>123</b> ).....	89
<b>Figura 20:</b> Estrutura molecular do composto 4-Flúor- <i>N</i> -(quinolin-8-il)benzenosulfonamida ( <b>124</b> ).....	89
<b>Figura 21:</b> Estrutura molecular do composto <i>N</i> -(5,7-Dibromo-8-quinolil)-bis-3,5-difluorbenzenosulfonamida ( <b>141</b> ).....	92
<b>Figura 22:</b> Estrutura molecular do composto 6-Nitroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona ( <b>147</b> ).....	95
<b>Figura 23:</b> Estrutura molecular do composto <i>N</i> -Benzil-8-nitroquinolin-2-amina ( <b>150</b> ).....	95
<b>Figura 24:</b> Estrutura molecular do composto 2,4,6-Triisopropil- <i>N</i> -(6-metoxi-2-metil-8-quinolil)benzenosulfonamida ( <b>158</b> ).....	98
<b>Figura 25:</b> Empacotamento molecular do composto <i>N</i> -(6-Metoxi-2-metil-8-quinolil)4- <i>n</i> -propilbenzenosulfonamida ( <b>159</b> ).....	99
<b>Figura 26:</b> Estrutura molecular do complexo Bis[4-Nitro- <i>N</i> -(quinolin-8-il)benzenesulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']cobre(II) ( <b>172</b> ).....	103
<b>Figura 27:</b> Empacotamento molecular do complexo Bis[4-Nitro- <i>N</i> -(quinolin-8-il)benzenesulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']cobre(II) ( <b>172</b> ).....	104
<b>Figura 28:</b> Estrutura molecular do complexo Bis[2,4,6-triisopropil- <i>N</i> -(quinolin-8-il)benzenesulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']cobre(II) ( <b>174</b> ).....	104
<b>Figura 29:</b> Estrutura molecular do complexo Bis(( $\mu_2$ -2-metilquinaldino- <i>N</i> , <i>O</i> , <i>O</i> )-(2-metilquinaldino- <i>N</i> , <i>O</i> )-cobre(II)) ( <b>176</b> ).....	105

---

<b>Figura 30:</b> Estrutura molecular do complexo Bis[2,4,6-triisopropil- <i>N</i> -(quinolin-8-il)benzenesulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']zinco(II) ( <b>177</b> ).....	108
<b>Figura 31:</b> Estrutura molecular do complexo Aquabis[4-nitro- <i>N</i> -(quinolin-8-il)benzenesulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']zinco(II) ( <b>178</b> ).....	109
<b>Figura 32:</b> Empacotamento molecular do complexo Aquabis[4-Nitro- <i>N</i> -(quinolin-8-il)benzenesulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']zinco(II) ( <b>178</b> ).....	109
<b>Figura 33:</b> Estrutura molecular do complexo Aquabis[ <i>N</i> -(5,7-dibromoquinolin-8-il)4-metilbenzenesulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']zinco(II) ( <b>185</b> ).....	110
<b>Figura 34:</b> Estrutura molecular do composto 5-((1,3,4-Tiadiazolo-2-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ( <b>107</b> ).....	117
<b>Figura 35:</b> Clivagem do DNA com o composto <b>80</b> .....	120
<b>Figura 36:</b> Clivagem do DNA com o composto <b>177</b> .....	121

---

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Propriedade Fluorescente de Complexos de Zinco com ligantes baseados na 8-aminoquinolina.....	54
<b>Tabela 2.</b> Condições Reacionais e Rendimentos obtidos na Termólise dos Adutos <b>87-92</b> .....	74
<b>Tabela 3.</b> Adutos do Ácido de Meldrum.....	78
<b>Tabela 4 .</b> Derivados 8-arilsulfonamídicos.....	86
<b>Tabela 5.</b> Geometria das ligações de hidrogênio (Å , °) para o composto <b>124</b> .....	90
<b>Tabela 6 .</b> Derivados 5,7-Dibromo-arilsulfonamídicos.....	91
<b>Tabela 7 .</b> Derivados 2-Metil-6-metóxi-8-arilsulfonamídicos.....	98
<b>Tabela 8.</b> Geometria das ligações de hidrogênio (Å, °) para o composto <b>158</b> .....	98
<b>Tabela 9.</b> Geometria das ligações de hidrogênio (Å, °) para o composto <b>159</b> .....	99
<b>Tabela 10.</b> Derivados 2-amino-8-arilsulfonatos.....	100
<b>Tabela 11 .</b> Complexos de Cobre(II).....	102
<b>Tabela 12.</b> Bandas de IV selecionadas (cm <sup>-1</sup> ) dos complexos de cobre (II).....	103
<b>Tabela 13.</b> Geometria das ligações de hidrogênio (Å, °) para o composto <b>174</b> .....	104
<b>Tabela 14.</b> Complexos de Zinco.....	106
<b>Tabela 15.</b> Bandas de IV selecionadas ( cm <sup>-1</sup> ) dos complexos de zinco.....	107
<b>Tabela 16.</b> Geometria das ligações de hidrogênio (Å , °) para o composto <b>177</b> .....	108
<b>Tabela 17.</b> Avaliação da atividade antiparasitária.....	111
<b>Tabela 18.</b> Avaliação da atividade antiparasitária.....	111
<b>Tabela 19.</b> Atividade tripanocida, leishmanicida e citotoxicidade.....	112
<b>Tabela 20.</b> Percentual de inibição das formas tripomastigotas de <i>T. Cruzi</i> .....	113

---

<b>Tabela 21.</b> Comprimento (Å) e ângulo (°) das ligações de hidrogênio ( <b>107</b> ).....	117
<b>Tabela 22.</b> Variação das condições da atividade de clivagem do DNA pelo composto <b>80</b> .....	119
<b>Tabela 23.</b> Variação das condições da atividade de clivagem do DNA pelo composto <b>177</b> .....	121

---

## SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.

$\delta$ : Deslocamento químico em ppm

$\mu$ : micro

**BHV**: Herpes vírus bovino

**CC**: Cromatografia em Coluna

**CC<sub>50</sub>**: Concentração citotóxica de uma substância causa 50% de efeito.

**CCD**: Cromatografia em Camada Delgada

**CE<sub>50</sub>**: Concentração efetiva de uma substância causa 50% de efeito.

**CI<sub>50</sub>**: Concentração de uma substância necessária para causar 50% de inibição relação a um grupo controle (experimentos laboratoriais).

**CIM**: Concentração inibitória mínima

**d**: Dupleto

**dd**: Duplo-dupleto

**DI50**: Dose de uma substância necessária para inibir as contorções abdominais em 50% dos animais em teste em relação a um grupo controle (experimentos laboratoriais).

**DL50**: Dose de uma substância necessária para provocar a morte de 50% dos animais expostos (experimentos laboratoriais).

**Downterm**: Solvente para ciclização (Bifenil+éter difenílico)

**EtOH**: Etanol

**EMME**: Etoximetilenomalonato de dietila

**ESR**: Ressonância Paramagnética de Spin

**FHV**: Vírus herpes felino

**HBV**: Vírus da hepatite B

**HSV**: Vírus da herpes simples

**HCV**: Vírus da hepatite C

**HCMV**: Citomegalovírus humano

**HHV**: Vírus herpes humano

**HIV-7**: Subtipo 7 do vírus da imunodeficiência humana

**HL60**: linhagem humana derivada de leucemia promielocítica aguda

**HPLC**: Cromatografia líquida de alta pressão

**Hz**: Hertz

**IV**: Infra-vermelho

**J**: Constante de acoplamento

**l**: litro

**LTA**: Leishmania Tegumentar Americana

**m**: mili

**M**: Concentração molar

**m**: Multipleto

**MTT**: Brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazolium

**n.d**: Não determinado

**NO**: óxido nítrico

**OMS**: Organização Mundial da Saúde

**PDE**: Fosfodiesterase de nucleotídeo cíclico

**p.f.**: Ponto de fusão

**pH**: potencial de hidrogênio iônico, índice que indica a acidez, neutralidade ou alcalinidade de um meio qualquer.

**Ph<sub>2</sub>O**: éter difenílico

**PIPES**: piperazina-N,N'-bis(ácido 2-etano sulfônico)

**POCl<sub>3</sub>**: cloreto de fosforila

---

**PPA:** ácido polifosfórico  
**py:** piridina  
**q:** Quarteto  
**RMN <sup>13</sup>C:** Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  
**RMN <sup>1</sup>H:** Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  
**s:** Singleto  
**SAR:** Relação Estrutura-Atividade  
**SiO<sub>2</sub> :** Sílica  
**SI:** Índice de seletividade  
**SNC:** Sistema Nervoso Central  
**t.a.:** Temperatura ambiente  
**t:** Tripleto  
**T:** Tempo  
**TDR:** Tropical Diseases Research  
**TEA:** Trietilamina  
**THF:** Tetraidrofurano  
**TMS:** Tetrametilsilano  
**VZV:** vírus varicela-zoster

---

## Resumo

No presente trabalho investigou-se a síntese de uma série de heterociclos aromáticos nitrogenados nominalmente 1,7-naftiridinas (**56-59**) e 1,8-naftiridinas (**68,69,75,80**), tiazapirimidinona e tiadiazapirimidinona (**93-98**) via termólise dos respectivos adutos, obtidos pela condensação com o derivado 5-metoximetilênico do ácido de Meldrum (**40**).

Diferentes anéis heterocíclicos foram condensados ao derivado 5-metoximetilênico do ácido de Meldrum (**40**) a fim de avaliar sua potencial atividade biológica como antiparasitário e antiviral (**103-119**).

Sulfonamidas baseadas no anel quinolínico foram preparadas como protótipos de substâncias de interesse em doenças neurodegenerativas (**122-131, 145, 154, 158-159**). A complexação das referidas quinolinas com Zn(II) (**177-188**) e Cobre(II) (**171-176**) também foi investigada. Derivados quinolínicos 2-amino-8-arilsulfonatos (**161-170**) foram obtidos pela reação dos respectivos cloretos de sulfonila e 2-amino-8-hidroxiquinolina em piridina.

Os testes de avaliação antiviral revelaram o composto **107** como um interessante modelo para exploração da relação estrutura-atividade. Este derivado tiadiazólico mostrou uma percentagem de inibição de replicação do vírus HSV-1 cepa 29R de 96,6% para o tratamento simultâneo e 90,1% para o pós-tratamento.

Nos ensaios de atividade antiparasitária contra cepas de *Leishmania amazonensis*, o composto **80** apresentou uma percentagem de inibição com  $CI_{50}$ = 8,58 $\mu$ M. O mesmo composto também foi o mais ativo contra cepa Y de *T.cruzi* com  $CI_{50}$ = 20,38 $\mu$ M.

Os derivados **88** e **90** mostraram ação seletiva contra as cepas de *Leishmania amazonensis* e *T.cruzi* sugerindo um mecanismo de ação diferente.

Os resultados observados nos ensaios de atividade biológica foram bastante promissores e demonstraram que os derivados aminometilênicos do ácido de Meldrum com a incorporação do anel tiadiazólico podem ser considerados candidatos em potencial a inibidores do herpes vírus cepa 29R que é resistente ao medicamento aciclovir.

Por outro lado, cloronaftiridinas **57** e **69** mostraram-se promissores modelos para o tratamento de leishmaniose.

---

## Abstract

In this Thesis the synthesis of a series of aromatic nitrogen containing heterocycles was investigated. The thermolysis of 5-methoxymethylene Meldrum's acid (**40**) with aminopyridines led to 1,7-naphthyridines (**56-59**) and 1,8-naphthyridines (**68,69,75,80**). The thiazapyrimidinone and thidiazapyrimidinone (**93-98**) have been prepared by thermolysis of adducts, obtained by the condensation of 5-methoxymethylene Meldrum's acid (**40**) with aminothiazolo and aminothiadiazolo, respectively.

Different heterocycles rings were condensed to the 5-methoxymethylene Meldrum's acid (**40**) in order to evaluate their potential biological activity as antileishmanicidal, antitrypanosomal and antiviral (**103-119**).

Sulfonamides based on the quinoline ring were prepared as leading compounds to neurodegenerative diseases (**122-131, 145, 154, 158-159**). The treatment of quinolines with  $ZnCl_2$  provided zinc complexes (**177-188**). On the other hand, the copper (II) complexes were synthesized from quinolines with Copper(II) acetate in methanol to furnish the complexes (**171-176**). The 2-amino-8-arylsulfonates quinoline derivatives (**161-170**) were obtained by the reaction of the respective sulfonyl chloride with 2-amino-8-hydroxyquinoline in the presence of pyridine as solvent.

The biological results revealed the compound **107** as an interesting model for exploration of the structure-activity relationship. This thiadiazolo derivative showed an inhibition of 96.6% for the simultaneous treatment and 90.1% for the latter-treatment against HSV-1 virus strain 29R strain.

The compound **80** showed the antiparasitic activity against *Leishmania amazonensis*, with  $CI_{50} = 8.58\mu M$ . The same compound was also the most active against Y strain of *T. cruzi* with  $CI_{50} = 20.38\mu M$ .

The compounds **88** and **90** showed selective action against the strain of *Leishmania amazonensis* and *T. cruzi* suggesting a different mechanism of action.

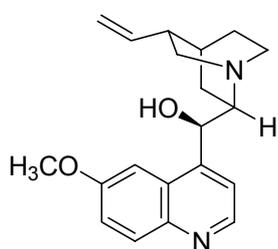
The results observed in the biological assays revealed the Meldrum's acid with thiadiazolo ring can be considered candidate as lead compound to inhibitors of the herpes virus 29R strain that is resistant to the aciclovir.

In addition, chloronaphthyridines **57** and **69** have shown promising results in the treatment of leishmaniasis.

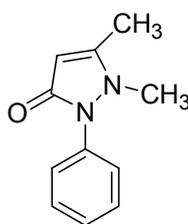
## 1. INTRODUÇÃO

Os heterociclos constituem uma classe de compostos de grande importância para a vida, pois mais da metade de todos os compostos conhecidos são heterociclos, com destaque para os fármacos, vitaminas e princípios ativos em plantas e organismos marinhos. Se pensarmos apenas nos fármacos, poderíamos definir a história da química medicinal pelos heterociclos.

Um pequeno levantamento histórico sobre os compostos heterocíclicos nos conduz ao século XVI onde a Quinina foi usada para prevenção e tratamento da malária, embora a estrutura química fosse desconhecida. Em 1887 surge a Antipirina, um composto usado como anti-térmico.

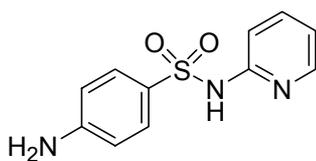


**Quinina**

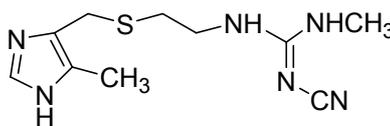


**Antipirina**

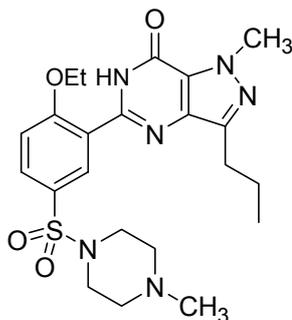
Mesmo antes do advento da penicilina, em 1938 surge o primeiro antibiótico denominado Sulfapiridina. Nos anos 70 o composto Tagamet foi produzido em larga escala para o tratamento da úlcera. E mais recentemente, podemos destacar o Viagra usado no tratamento da disfunção erétil.



**Sulfapiridina**



**Tagamet**



**Viagra**

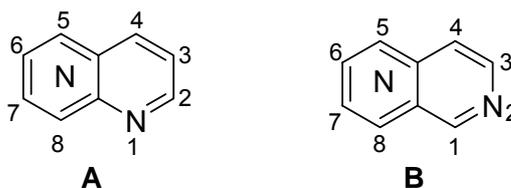
---

Em todos os fármacos descritos podemos verificar a presença de heterociclos nitrogenados. Os aza-heterociclos aromáticos, núcleos aromáticos com um ou mais átomos de nitrogênio, têm sido objeto de estudos nos últimos anos. Estes núcleos apresentam um amplo espectro de aplicação dentro da química, com destaque para a elucidação estrutural de produtos naturais, em química analítica e bioinorgânica (KO et al., 2001) como agentes complexantes e dendrímeros (WANG et al., 1997), em química medicinal como agentes quimioterápicos (YANAGISAWA et al., 1973;) além de ocorrerem em um grande número de alcalóides biologicamente ativos (MOGILIAH et al., 2003).

Este trabalho centra-se na síntese e investigação biológica de derivados de naftiridinas e seus precursores, bem como derivados tiazólicos, tiadiazólicos e quinolínicos, visando à obtenção de compostos modelos para o combate à doenças parasitárias, possíveis agentes de imagem em doenças neurodegenerativas bem como protótipos antivirais.

### 1.1 NAFTIRIDINAS

Naftiridinas são sistemas heterocíclicos que consistem de dois anéis aromáticos condensados, cada qual contendo um átomo de nitrogênio. Dois grupos de naftiridinas podem ser diferenciados: a 1,X-naftiridinas (X=5,6,7 e 8; **A**) e as 2,X-naftiridinas (X=6 e 7; **B**).



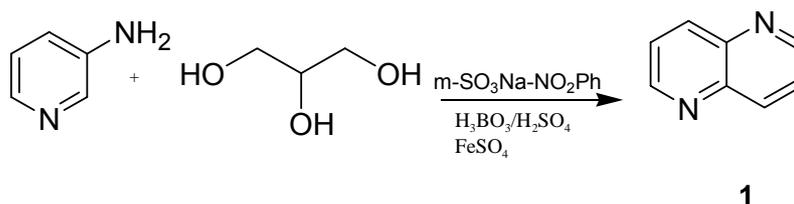
O primeiro derivado naftiridínico foi obtido em 1893 por Reissert. Já os representantes não substituídos de 1,5 e 1,8 naftiridinas foram descritos em 1927. Naftiridinas contendo átomos de nitrogênio nas posições 1,6, 1,7 e 2,7 foram preparadas em 1958, enquanto que o isômero 2,6 foi sintetizado apenas em 1965 (LOWE, 1982). Desde lá, pesquisadores têm mostrado grande interesse na química das naftiridinas. Mais de 1000 publicações apareceram nos últimos 15 anos sendo 40% delas patentes.

Este interesse nos derivados naftiridínicos deve-se ao amplo espectro de atividades biológicas. Estes compostos também têm sido usados para diagnóstico e

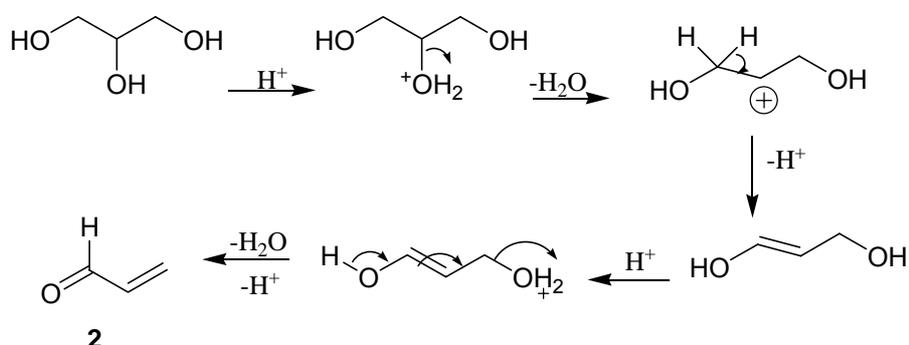
terapia de doenças e como antitumoral; para o combate de *endo*- e *exo*- parasitos, reguladores de crescimento na agricultura, como aditivo de fluidos lubrificantes, e como ligantes em química analítica, entre outras (LITVINOV et al., 2001).

### 1.1.1 ASPECTOS QUÍMICOS DE NAFTIRIDINAS

O método de síntese é comumente definido pelo padrão de substituição desejado no produto final, ou seja, tipo e posição do substituinte na subunidade heterocíclica. Uma metodologia clássica para a obtenção desses núcleos é a síntese de Skraup (WOZNIAK et al., 2000) que emprega o glicerol em nitrobenzeno, porém os rendimentos não são superiores a 30%. A fim de incrementar os rendimentos, HAMADA e TACHEUCHI (1971) publicaram a síntese de 1,5-naftiridina (**1**) empregando a 3-aminopiridina e glicerol em *m*-nitrobenzenosulfonato de sódio, além de uma mistura de ácido bórico, ácido sulfúrico e sulfato ferroso, em 90% de rendimento.

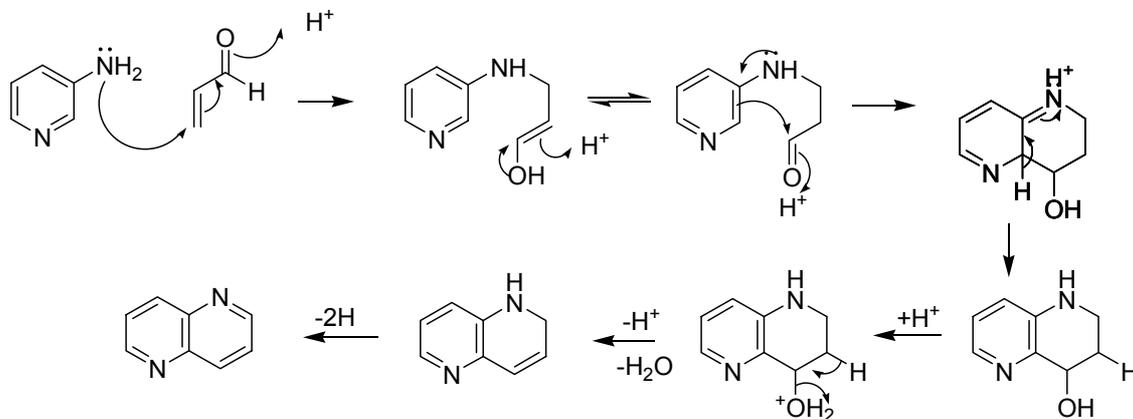


O mecanismo desta reação é semelhante ao mecanismo de obtenção de anéis quinolínicos, onde a protonação do glicerol catalisa a desidratação via íon carbônio secundário para gerar o enol. A eliminação da segunda molécula de água por catálise ácida conduz à acroleína (**2**) (**Esquema 1**).



**Esquema 1**

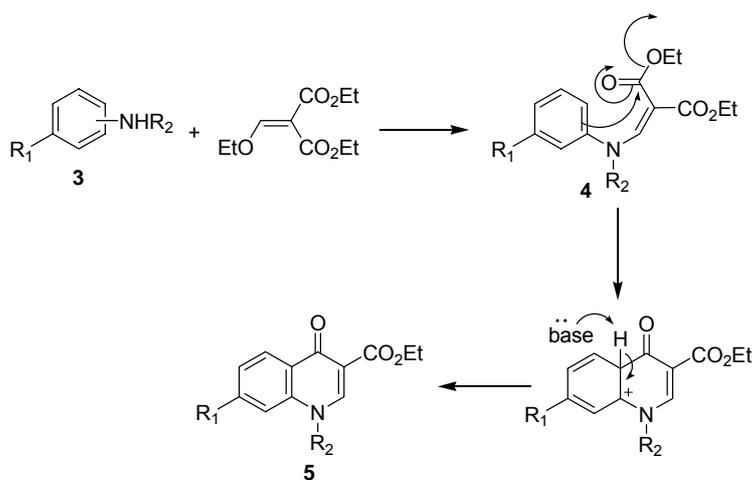
A reação procede via adição de Michael gerando o aldeído saturado, o qual cicliza via reação de substituição aromática eletrofila para álcool. A desidratação e posterior oxidação conduzem a naftiridina correspondente (**Esquema 2**).



**Esquema 2**

Esta metodologia com algumas modificações, foi empregada para a preparação de outras naftiridinas e seus derivados. Apesar da possibilidade de regioisômeros 1,5 x 1,7 naftiridina, em todos os casos houve apenas a formação exclusiva do isômero 1,5-naftiridínico. O resultado pode ser racionalizado em termos de maior susceptibilidade da posição 2 em relação à posição 4 frente à eletrófilos.

Um outro acesso às naftiridinas é a reação da respectiva aminopiridina com EMME (etoximetilenomalonato de dietila). Assim a condensação da aminopiridina substituída (**3**) como EMME sob refluxo forneceu o aduto (**4**) que sob termólise levou ao derivado (**5**) (**Esquema 3**) (PHUAN et al., 2005).

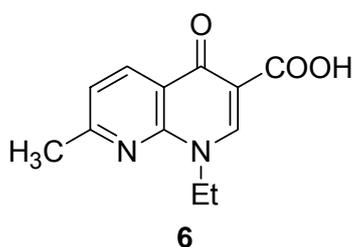


$R^1 = \text{Me, OEt, EtS, F, 4-piridil}; R^2 = \text{H, ciclopropil}$

**Esquema 3**

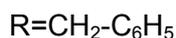
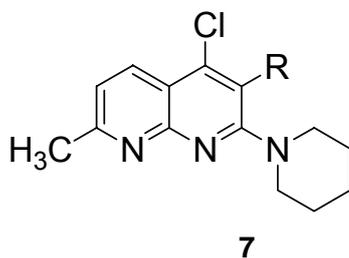
### 1.1.2 ASPECTOS BIOLÓGICOS DE DERIVADOS NAFTIRIDÍNICOS.

O avanço nas pesquisas sobre a química das naftiridinas ocorreu a partir da síntese do ácido nalidíxico (3-carbóxi-1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-4-ona) (**6**) em 1962, que apresentou potente atividade antibacteriana. Este protocolo sintético atraiu a atenção dos pesquisadores por fornecer a possibilidade de obter diversos derivados naftiridínicos e assim ampliar o espectro de atividade biológica, além de servir como intermediário às estruturas de maior complexidade (SAUNDERS, 2000).



O núcleo 1,8-naftiridínico é, de longe, o mais amplamente investigado em química medicinal. Estudos foram conduzidos para avaliar a atividade de seus derivados como antimalárico (BARLIN et al., 1984), antihipertensivo (BADAWNEH et al., 2001) e como antibacteriano (LITVINOV et al., 2000).

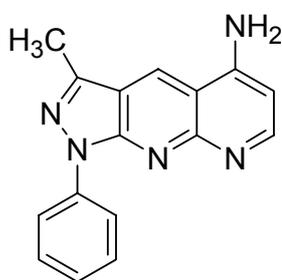
Recentemente o núcleo 1,8-naftiridínico (**7**) foi empregado na construção de compostos com atividade antibacteriana contra *Mycobacterium tuberculosis* mostrando uma percentagem de inibição na faixa de 38 a 96%. Os resultados mais efetivos foram obtidos com substituintes nas posições 2, 4 ou 7 do anel naftiridínico (BADAWNEH et al., 2002).



Relatos recentes da literatura (BARREIRO et al., 2003) apresentam a descoberta de uma nova classe de potentes e seletivos inibidores da acetilcolinesterase, trata-se do composto Pirazolo[3,4-*b*][1,8]-naftiridina (**8**). A acetilcolinesterase está relacionada com o depósito da proteína β-amilóide, que leva à perda neuronal e alteração no processo de neurotransmissão no cérebro. Tais

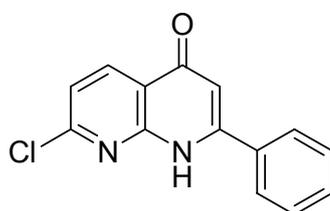
---

distúrbios estão associados ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, em pacientes com mais de 60 anos.



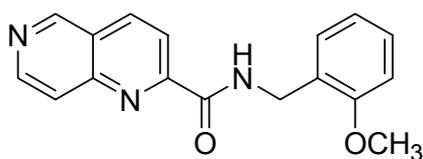
**8**

A atividade antagonista para Adenosina A<sub>1</sub>, uma importante enzima que exibe ampla variedade de ações fisiológicas tais como, depressão do sistema nervoso central, abaixamento da pressão sanguínea, inibição de lipólise e agregação de plaquetas que está associada à uma variedade de sistemas de segundo-mensageiro, foi amplamente investigada para uma série de derivados 1,8-naftiridínicos. O 7-cloro-derivado (**9**) mostrou acentuada seletividade, associada com a alta afinidade (FERRARINI et al., 2000).



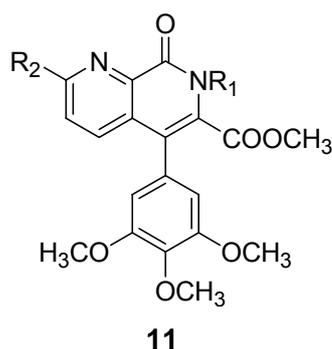
**9**

Estudos intensivos têm sido conduzidos no desenvolvimento de uma nova classe de potentes e seletivos inibidores do citomegalovírus humano, tendo como unidade central o núcleo 1,6-naftiridínico (**10**) (CHAN et al., 2001; VAILLANCOURT et al., 2000; ZHUANG et al., 2003).



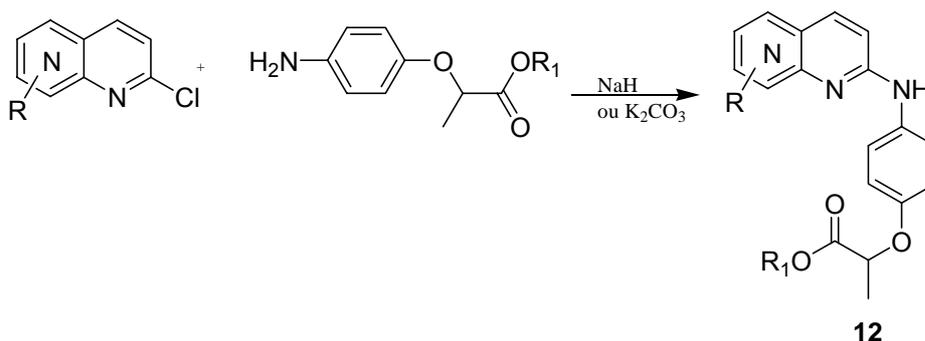
**10**

A inibição frente a PDE5 (nucleotídeo cíclico fosfodiesterase), responsável pela regulação fisiológica, e que está intimamente relacionada ao mecanismo de relaxamento de corpos cavernosos humanos, foi investigada com derivados 1,7-naftiridínicos (**11**), no qual a presença de um átomo adicional de nitrogênio tem o objetivo de aumentar a afinidade pela PDE5 e suas isoformas potencializando assim sua seletividade (UKITA et al., 2003).



$R_1 = \text{NH}_2, 2\text{-piridil}, (2\text{-piridil})\text{CH}_2$ ;  $R_2 = (4\text{-NH}_2)\text{Ph}, (2\text{-piridil})\text{CH}_2\text{O}$ .

A presença do átomo de cloro no carbono  $\alpha$  ao nitrogênio naftiridínico possibilita a funcionalização e posterior investigação para uma série de substituintes. Assim, os amino derivados do tipo (**12**) foram preparados e apresentaram atividade herbicida e fungicida (MIYAMOTO et al., 1987) (**Esquema 4**).

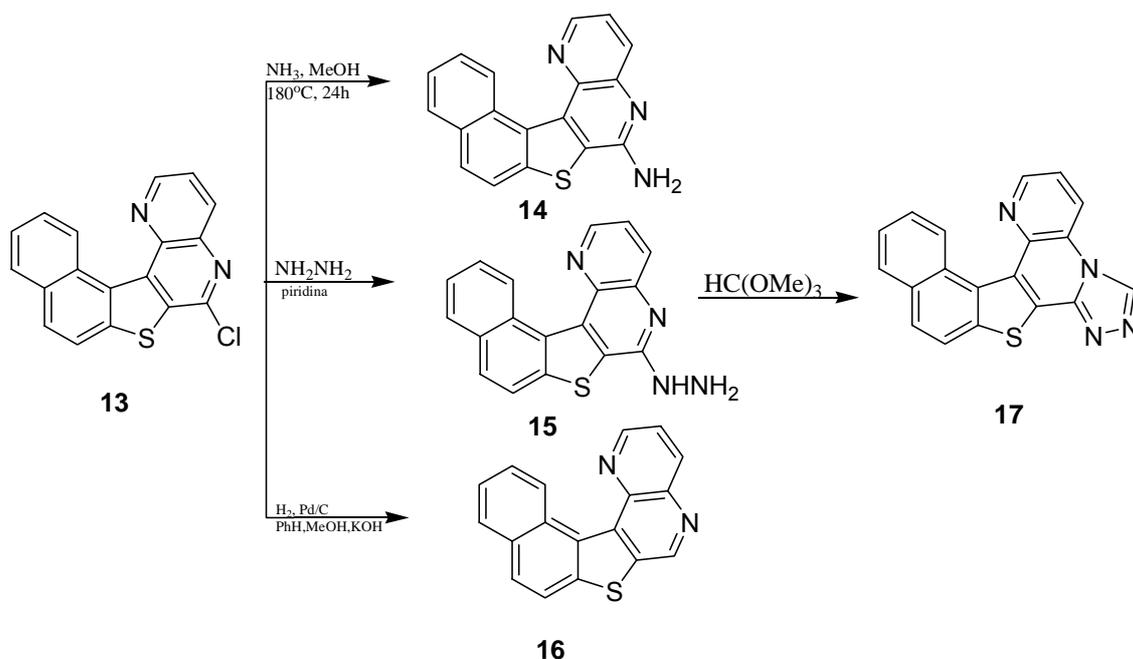


$R = \text{Me}, \text{Etil}$

**Esquema 4**

A importância do haloderivado pode também ser evidenciada pelo tratamento do composto (**13**). No primeiro exemplo, o cloro é substituído pelo grupo amino fornecendo o derivado 1,5-naftiridínico (**14**). A reação com hidrazina forneceu o

derivado hidrazínico (**15**), sendo este facilmente ciclizado, na presença de ortoformato de trimetila, HC(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, gerando o triazol (**17**). Por fim, a hidrogenólise de (**13**) conduziu ao composto (**16**). A atividade psicoestimulante foi investigada para todos os derivados (**Esquema 5**) (LITVINOV et al. 2001).



**Esquema 5**

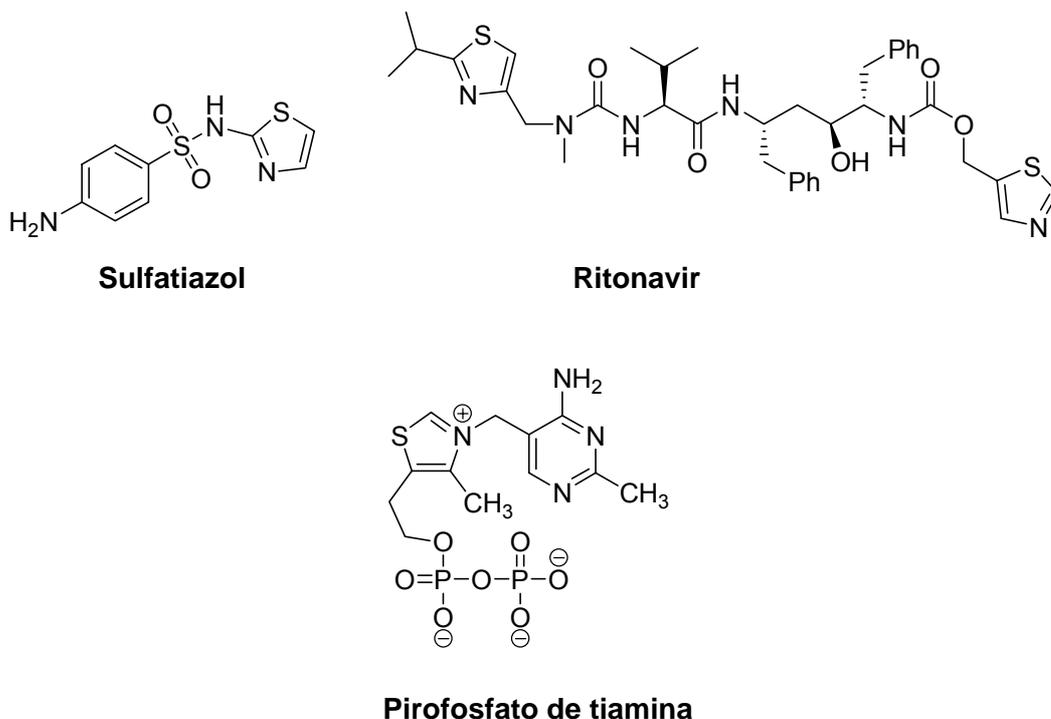
Como pode ser evidenciado nos exemplos acima, o núcleo naftiridínico, entre os seus diferentes isômeros, apresenta um espectro de aplicação bastante diversificado. Isto é uma importante característica, que torna a síntese de derivados naftiridínicos uma fonte significativa para a triagem de novos protótipos farmacologicamente ativos.

## 1.2 TIAZÓIS E TIADIAZÓIS

Os compostos tiazólicos e tiadiazólicos são uma importante classe de compostos heterocíclicos que apresentam um amplo espectro de atividade biológica, tais como anticâncer, antibacteriana, antidepressiva, antiinflamatória, herbicida, dentre outras (De SOUZA, et al., 2005). O núcleo tiazólico está presente, também, como subunidade em diversas moléculas biologicamente ativas. Como exemplo, podemos mencionar o **sulfatiazol**, um importante fármaco antimicrobiano, o **ritonavir** (Norvir®)

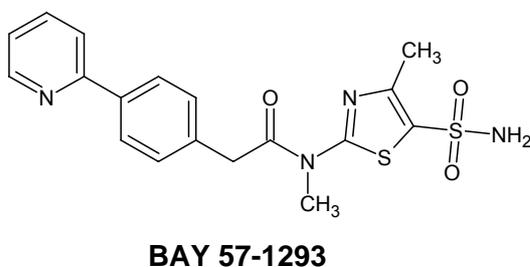
---

medicamento utilizado no combate ao vírus HIV7 e o **pirofosfato de tiamina**, presente em uma variedade de enzimas que catalisam reações de descarboxilação (descarboxilases) e de condensação do tipo aldólica (aldolases) (**Esquema 6**).



**Esquema 6**

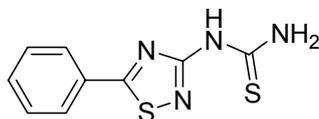
Recentemente foi descrita a atividade antiviral do composto BAY 57-1293. Trata-se de um derivado tiazolilsulfonamida, que se apresenta como uma nova classe de composto não nucleosídico com potente atividade anti-herpética *in vitro* e *in vivo*. Este composto apresentou um novo mecanismo de ação, inibindo a replicação do herpes vírus simplex tipo 1 (HSV-1) e 2 (HSV-2).



Além disso, o composto PG 301029 da Procter and Gamble Co. foi desenvolvido como um potente agente oral para o tratamento do vírus da hepatite C

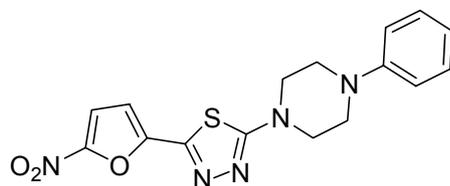
---

(HCV). Este fármaco, um derivado tiadiazólico, apresenta baixa toxicidade e alta eficiência na inibição do vírus HCV (HE et al., 2005).



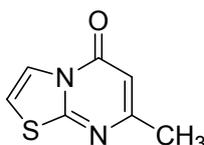
**PG 301029**

Derivados tiadiazólicos também têm sido investigados como potenciais antiparasitários. O derivado nitrofuril-1,3,4-tiadiazol (**17**) mostrou uma alta atividade leishmanicida com  $CI_{50}=0,1\mu M$  (FOROUMADI et al., 2005).



**17**

Por outro lado, relatos da literatura dão indicativos de que heterociclos resultantes da anelação do anel piridínico (VADE et al, 1983) com tiazol e tiadiazol, mostram-se como um atrativo para a exploração da diversidade química. Um exemplo é o caso do derivado 7-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**18**) que mostrou uma interessante atividade antiúlcera e antiinflamatória (BONACORSO et al., 2002).



**18**

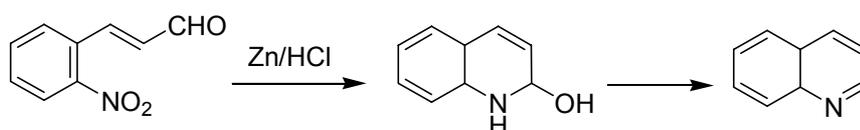
Os estudos aqui relatados demonstram quão promissora têm sido a busca de novos protótipos com potencial farmacológico para o desenvolvimento de novos compostos com aplicabilidade terapêutica.

### 1.3 QUINOLINAS

#### 1.3.1 ASPECTOS QUÍMICOS

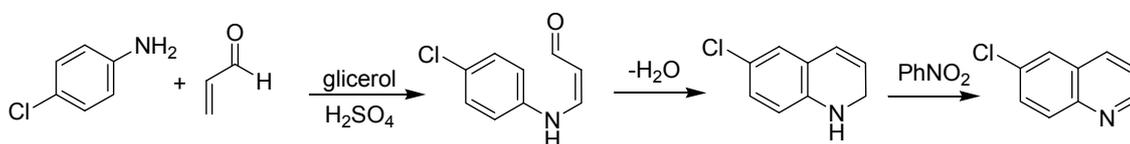
A quinolina foi pela primeira vez isolada por Runge em 1834 a partir da destilação do alcatrão e foi denominada “Leukol”. Foi também obtida em 1842 por Gerhardt por destilação da cinconina e quinina com álcali cáustico, então denominado “Chinoleína” (JONES, 1977).

Dewar em 1871 sugeriu que a quinolina tinha alguma relação com a piridina, assim como o naftaleno o tem com o benzeno. A estrutura foi confirmada pela síntese a partir do 2-nitrocinnamaldeído, conforme Esquema 7 (Da SILVA, 1994).



**Esquema 7**

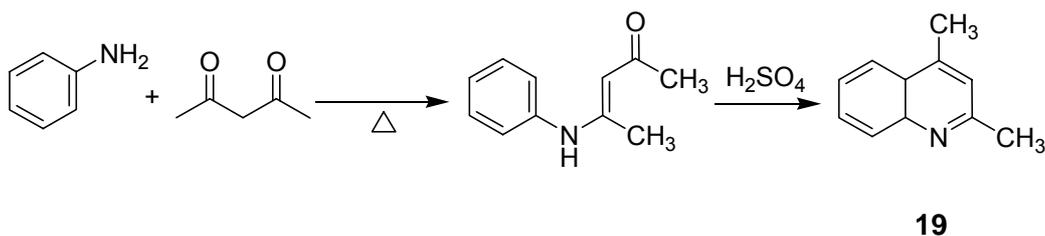
O procedimento geral pelo qual uma amina aromática é condensada com um composto  $\alpha,\beta$ -insaturado ou seu precursor, na presença de um agente oxidante, representa o método clássico para a preparação de quinolinas. Esta metodologia é conhecida como síntese de Skraup (GHERA et al., 1981) e está representada no (Esquema 8).



**Esquema 8**

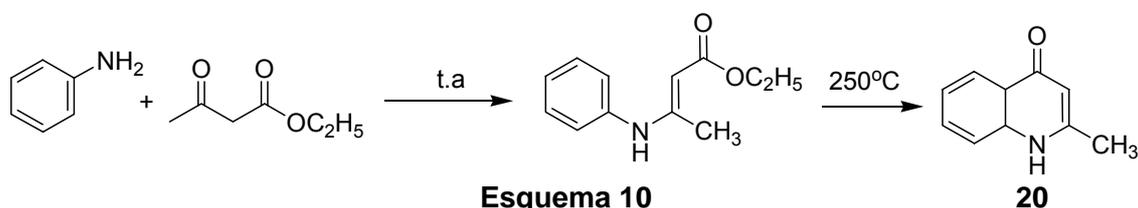
No esquema mostrado, ocorre primeiramente a desidratação do glicerol à acroleína *in situ*. O ataque tipo Michael ocorre sob catálise ácida gerando após ciclização e desidratação, a 1,2-diidroquinolina. O nitrobenzeno atua como agente oxidante para a aromatização do sistema. Esta metodologia é recomendada para a síntese de quinolinas não substituídas no anel  $\pi$ -deficiente.

Anilinas reagem com 1,3-dicetonas simétricas bem como acetilcetonas na presença de ácidos (Síntese de Combes) gerando a enamino, que por ciclização leva a obtenção de quinolinas substituídas do tipo (19), (Esquema 9) (PALMER, 1967).

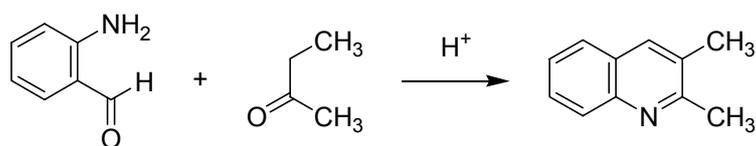


**Esquema 9**

Numa variação desta metodologia, utiliza-se  $\beta$ -cetoésteres que conduz a quinolinonas do tipo **(20)**. Esta síntese é conhecida como Conrad-Limpach-Knorr (Esquema 10) (BARTON et al., 1979). **Esquema 10**



Outra possibilidade para a obtenção de quinolinas é a condensação de *o*-acilaminas com cetonas ou aldeídos contendo grupos  $\alpha$ -metilênicos por catálise ácida (Síntese de Friedländer) (**Esquema 11**) (ELDERFIELD, 1952).

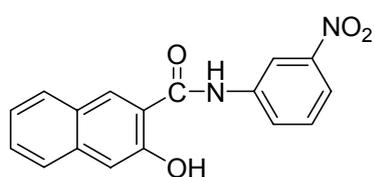


**Esquema 11**

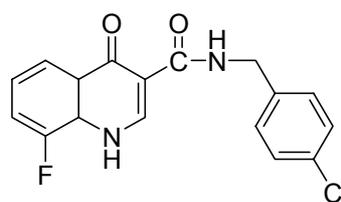
### 1.3.2 ASPECTOS BIOLÓGICOS DE DERIVADOS QUINOLÍNICOS

Compostos tendo a porção quinolínica são bem conhecidos devido ao amplo espectro de atividades biológicas, com destaque para os fármacos antibacterianos, antivirais e antifúngicos, além dos antimaláricos (ROTH et al., 2000; FRANCK et al., 2004).

Assim, *o*-hidroxinaftalenos com o grupo carboxamida substituído, tem sido identificados como uma nova classe de compostos inibidores do citomegalovírus. O composto PNU-26370 (**21**), foi identificado como um promissor inibidor não nucleosídico da DNA polimerase e usado como protótipo (VAILLANCOURT et al., 2000). Ao efetuar estudos de SAR, Oien e colaboradores, (2002) concluíram que a quinolona (**22**), poderia, numa relação isostérica, substituir o núcleo naftalênico no protótipo, resultando no composto PNU-145185.

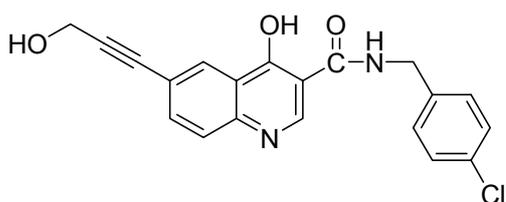


**PNU-26370 (21)**

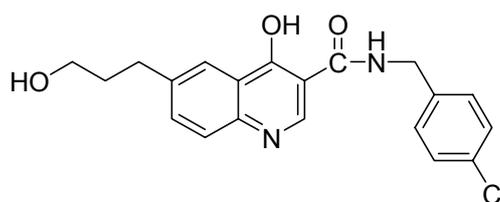


**PNU-145185 (22)**

A fim de incrementar a lipofilicidade e possibilitar o processo de transporte membranar, incorporou-se radicais alquila e alquinil hidroxi-substituídos no C<sub>6</sub> do anel quinolínico, gerando os derivados PNU-181128 (**23**) e PNU-181465 (**24**) com incremento da atividade antiviral.

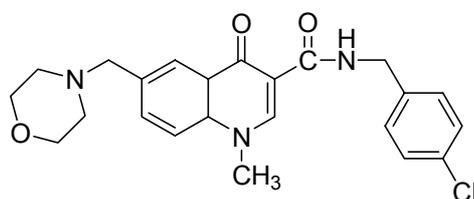


**23**



**24**

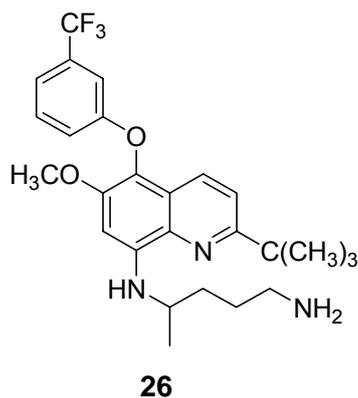
A diversidade de ação de derivados quinolínicos como agentes linfoproliferativos, pôde ser observada para o derivado (**25**), que apresentou atividade contra uma ampla variedade de cepas do vírus da herpes. Tal fato pode ser atribuído à *N*-metilação o que pode contribuir para a biodisponibilidade (HARTLINE et al., 2005).



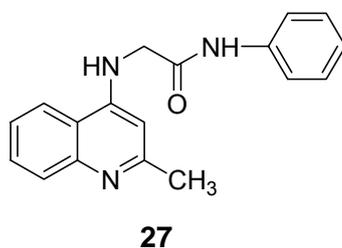
**25**

---

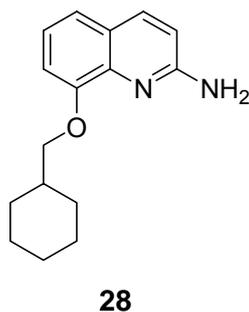
Estudos conduzidos com o derivado 8-aminoquinolínico (**26**), mostraram que este exibe atividade leishmanicida comparável ao fármaco padrão pentamidina ( $CI_{50} = 3 \mu M$ ). Contudo, inferior a anfotericina B ( $CI_{90} = 0,7 \mu M$ ). Além disso, a incorporação de grupamentos alquila na posição 4 do anel quinolínico, com o intuito de aumentar a lipofilicidade, não originou incremento na atividade biológica (JAIN et al., 2004).



Porém, o derivado 2-(2-metil-quinolin-4-ilamino)-*N*-fenilacetamida (**27**), mostrou-se promissor em testes com ratos e é mais ativo que derivados antimoniais, comumente empregados no tratamento da leishmaniose (SAHU et al., 2002).

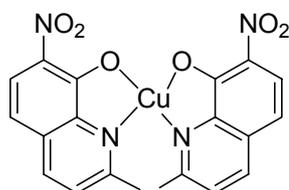


Derivados 2-amino-8-alcóxi-quinolinas (**28**) foram recentemente descobertos como antagonistas do hormônio MCH (hormônio concentrado de melanina), um peptídeo cíclico que é sintetizado no hipotálamo. Tais compostos têm sido utilizados no estudo da obesidade em roedores (SOUERS et al., 2004).



Derivados quinolínicos são bem conhecidos também como ligantes e apresentam a capacidade de formar complexos estáveis com metais de transição, sendo amplamente usados em química analítica (HU et al., 2005). Além disso, tais compostos são interessantes modelos para estudos de metais em sistemas biológicos, e, por conseguinte podem contribuir para o entendimento estrutural e funcional do sítio ativo de metaloenzimas (LIM et al., 2005).

Quinolinas complexadas com cobre mostraram atividade antifúngica. O derivado 2-metil-7-nitro (**29**) mostrou atividade contra *Aspergillus niger*, *A. oryzae*, *Mirothecium verrucaria*, *Trichoderma viride*, *Mucor cirinelloides* e *Trichophyton mentagrophytes* sem ser tóxico (SHOJA et al., 1998).

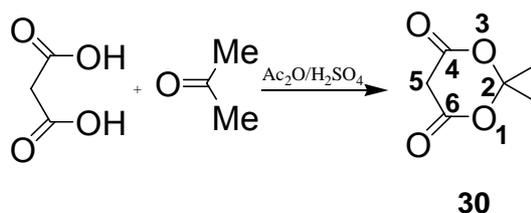


**29**

Dada à versatilidade dos derivados quinolínicos, esta classe de compostos continua sendo extensivamente investigada em virtude do alto potencial terapêutico já encontrado.

## 8. ÁCIDO DE MELDRUM

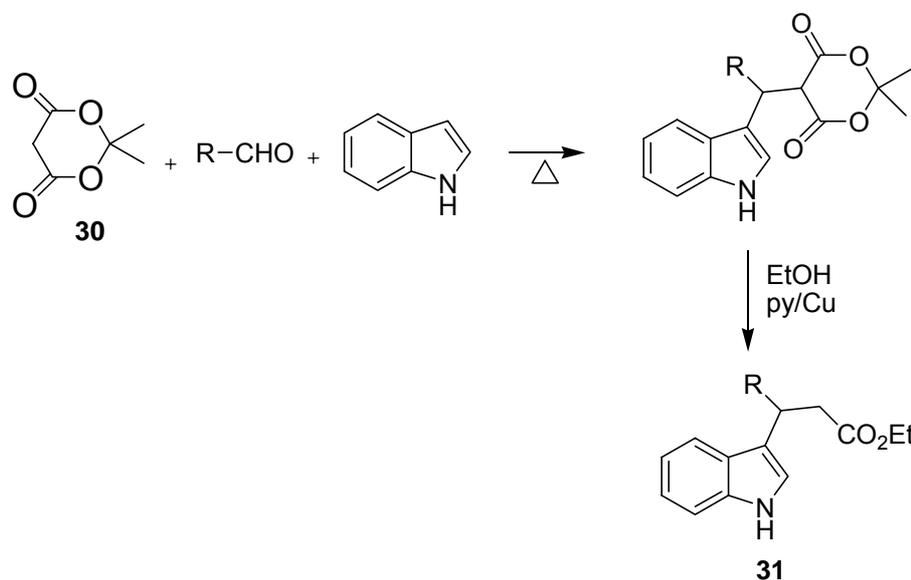
A química do ácido de Meldrum foi amplamente revisada por Chen (1991) e Gaber et. al. (2001). O ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) (**30**) é um sólido cristalino branco obtido pela condensação do ácido malônico e acetona na presença de anidrido acético, utilizando ácido sulfúrico concentrado como catalisador (DAVIDSON et al., 1948). (**Esquema 12**).



**Esquema 12**

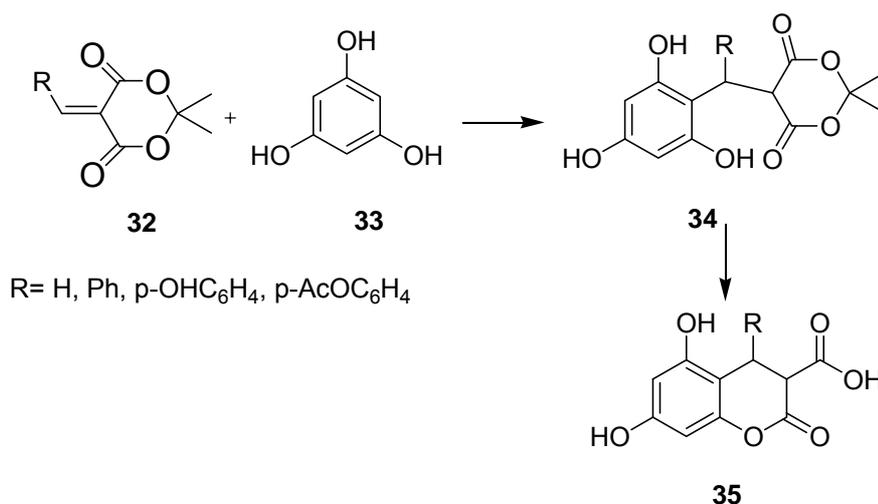
O ácido de Meldrum possui pKa de 4,83, muito semelhante ao pKa do ácido acético 4,76. Seu caráter anfílico permite um ataque nucleofílico nas posições 4 e 6, e eletrofílico na posição 5 deixando o anel intacto.

Devido à alta acidez, rigidez estérea e notável tendência de eliminar acetona, o ácido de Meldrum apresenta-se como um reagente bastante atrativo em síntese orgânica. Hoje, sua aplicação é bastante diversificada e seus derivados apresentam-se como precursores-chave na síntese de uma gama de compostos de interesse. Isto pode ser evidenciado na formação do éster indolpropiónico (**31**), que é obtido a partir do aquecimento do ácido de Meldrum com o respectivo indol e o aldeído correspondente sob refluxo em etanol na presença de cobre (CHEN, 1991). (**Esquema 13**).



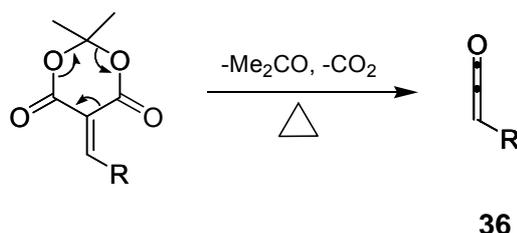
**Esquema 13**

Outro exemplo é a obtenção do composto (**35**). Neste exemplo temos o uso do derivado 5-alkilideno (**32**). Este serve como intermediário-chave na reação com fluoroglucinol **33** gerando o aduto (**34**), que então cicliza formando a diidrocurarina (**35**) (CHEN, 1991) (**Esquema 14**).



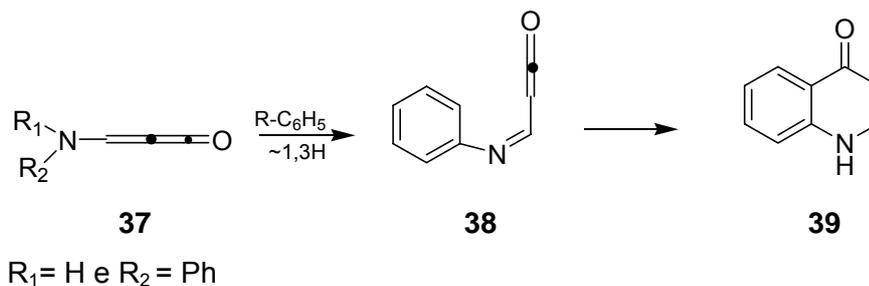
**Esquema 14**

A pirólise do ácido de Meldrum e derivados, em solução ou em fase gasosa, ocorre por perda de acetona e dióxido de carbono para gerar o intermediário do tipo ceteno (**36**) (LORENCAK et al., 1986).



**Esquema 15**

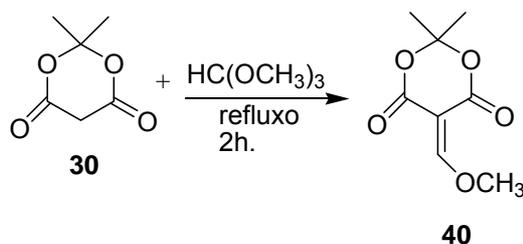
Em particular, derivados aminometilênicos do ácido de Meldrum passam por um estágio de metilenoceteno (**37**), gerando o iminoceteno (**38**), que sofre em seguida uma reação de eletrociclicização por transferência interna de hidrogênio levando à produtos de ciclização (**Esquema 16**). A versatilidade desta rota sintética tem levado à preparação de diversos núcleos tais como 3-hidroxitiofenos, fenantrolonas, naftóis e quinolonas do tipo (**39**) (CHEIKL et al., 1991).



**Esquema 16**

---

Como intermediário-chave na síntese dos aza-heterociclos, elegeu-se o derivado do ácido de Meldrum (**40**). Este derivado é amplamente utilizado na síntese de heterociclos, sendo prontamente obtido pela reação de **30** com ortoformato de trimetila (HUNTER et al., 1993). (**Esquema 17**).



**Esquema 17**

## 9. PROGRAMA DE TRIAGEM

O processo de desenvolvimento de fármacos é laborioso e tem um caráter multidisciplinar em que dependem da realização de extensos testes pré-clínicos e clínicos. A introdução de um novo fármaco no mercado leva em média 10 anos a custas de altos investimentos.

Inicialmente, parte-se da descoberta de uma nova entidade modelo. Às vezes descobertas ao acaso, ou por planejamento racional, aliada à química combinatória, o que permite a obtenção de uma ampla biblioteca de compostos. Diferentemente da síntese clássica onde é possível a obtenção de 4 estruturas em um mês. A identificação do protótipo e sua otimização pode levar aos compostos-modelos (NEWELL, 2005).

Os estudos de Relações Estrutura-Atividade (SAR), Relações Estrutura-Atividade Quantitativas (QSAR), química combinatória e modelagem de fármacos assistida por computador, permitem selecionar o candidato ideal para prosseguir nos estudos de metabolismo e farmacocinética, toxicidade e genotoxicidades.

A triagem aleatória é usada no intuito de efetuar uma varredura e identificar grupos farmacofóricos e usá-los convenientemente como modelos e com isso selecionar o mais promissor (THOMAS, 2003). É um método ainda aceito e útil quando a disponibilidade de material é grande e o resultado pode ser alcançado rapidamente.

---

## 10. DOENÇAS PARASITÁRIAS

As doenças parasitárias infecciosas continuam sendo um obstáculo ao desenvolvimento social e econômico dos países mais pobres, afetando de forma desproporcional as populações pobres e marginalizadas. As doenças incluídas na “Tropical Diseases Research – TDR” da Organização Mundial da Saúde, (malária, tuberculose, esquistossomose, filariose, oncocercose, leishmaniose, Doença de Chagas, tripanossomíase africana, lepra e dengue), ainda causam cerca de 3 milhões de mortes/ano (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs116/en/index.html>).

No entanto, as alternativas quimioterápicas para o tratamento da maioria das doenças parasitárias são extremamente limitadas. Muitas destas foram desenvolvidas ainda na primeira metade do século passado, apresentando significativos riscos por efeitos colaterais. O aparecimento de parasitos resistentes aos fármacos disponíveis tem sido alarmantemente rápido, enquanto o desenvolvimento de novos fármacos e potenciais novas vacinas é pífio. Embora a demanda por novas alternativas terapêuticas seja urgentemente necessária, a resposta à esta crise tem sido extremamente inadequada. Das 1393 novas entidades químicas que entraram no mercado farmacêutico entre 1975 e 1999, apenas 16 eram indicadas para o tratamento de doenças tropicais e tuberculose (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs116/en/index.html>). As doenças tropicais afetam primariamente as populações mais pobres e por isso não constituem um mercado atrativo para as indústrias farmacêuticas internacionais, representando assim um desafio para a Química Medicinal dos países em desenvolvimento, o Brasil inclusive.

Dentre as parasitoses, a Leishmaniose e a Doença de Chagas estão entre as mais prevalentes doenças em países em desenvolvimento, atingindo um grande número de pessoas. A prevenção destas doenças bem como o seu combate, depende de medidas ecológicas, sanitárias, bem como o emprego de fármacos mais eficazes e seguros.

### 4.1 LEISHMANIOSE

As leishmanioses são doenças parasitárias causadas por protozoários flagelados do gênero *Leishmania* que ocorrem de forma endêmica em 88 países de

---

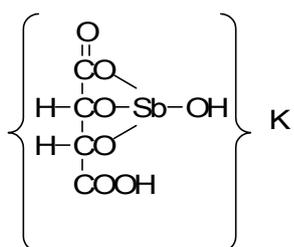
quatro continentes onde afetam cerca de 12 milhões de indivíduos (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

As leishmânias infectam uma variedade de espécies de mamíferos incluindo o homem e são transmitidas entre os hospedeiros vertebrados através da picada de flebotomíneos fêmea. As leishmanioses são doenças em franca expansão e estima-se em 350 milhões o número de pessoas expostas ao risco de transmissão e uma incidência anual de cerca de 1,5 a 2 milhões de casos (WHO, 2004). Aproximadamente, 90% de todos os casos de leishmaniose visceral (LV) registrados são provenientes de 5 países: Bangladesh, Brasil, Índia, Nepal, e Sudão enquanto que, 90% dos casos de leishmaniose mucocutânea (LMC) ocorrem na Bolívia, Brasil e Peru. (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

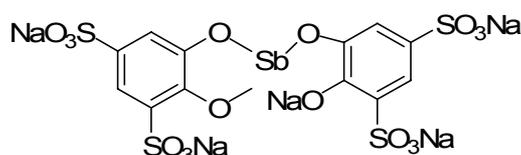
Além de uma cadeia epidemiológica complexa que torna difícil as ações de controle, diferentes espécies do gênero *Leishmania* atuam como agentes etiológicos da doença. Nas Américas é aceito que a LV é causada apenas pela *L. chagasi*, enquanto que para a LTA e LMC os agentes etiológicos mais frequentes são a *L. braziliensis* e *L. amazonensis* (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

#### 4.1.1 FÁRMACOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO

Apesar do uso medicinal de compostos de antimônio já ser conhecido desde a Antigüidade, séculos antes da era cristã, para diversos fins terapêuticos, somente em 1912, Gaspar de Oliveira Vianna observou que o tártaro emético era eficaz na terapêutica da leishmaniose tegumentar americana. Três anos mais tarde, na Itália, também foi comprovada a eficácia desta droga no tratamento de Calazar. Devido aos efeitos tóxicos e graves efeitos colaterais indesejáveis associados ao emprego do tártaro emético, isto é, intolerância gastrointestinal e efeitos cardiotoxicos, os antimoniais trivalentes como o Antimoniato de bis-catecol-3,5-disulfato sódico, foram sendo substituídos por compostos estibiados pentavalentes (RATH et al., 2003).

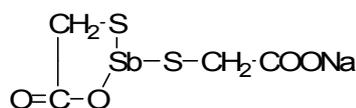


**Tartarato de Sb e K**

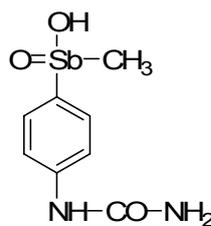


**Antimoniato de bis-catecol-3,5-disulfato sódico**

Bramachari, em 1920, desenvolveu o primeiro composto à base de antimônio pentavalente, a uréia estilbamina, derivado uréico do ácido p-aminofenil estibínico. Em 1936, Schmidt introduziu na terapia médica o gluconato de antimônio (III) sódico, conhecido comercialmente como Solustibosan (Bayer) ou Pentostam (Glaxo Wellcome) (RATH, et al., 2003).



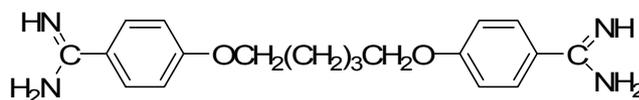
**Gluconato de antimônio(III) sódico**



**Estilbamina**

Durante a Segunda Guerra Mundial, surgiu na França um medicamento alternativo ao até então gluconato de antimônio(V) sódico, o antimoniato de *N*-metil glucamina, comercializado como Glucantime (Rhône-Poulenc-Rohrer) ou antimoniato de meglumina. Enquanto o Pentostam é distribuído, até hoje, nos países de língua inglesa, o Glucantime é comercializado nos países de línguas francesa e espanhola (RATH et al., 2003).

A descoberta da atividade quimioterápica das substâncias do grupo das diamidas, do qual faz parte a pentamidina, foi inteiramente fortuita. A pentamidina, além de ser relativamente eficaz na terapia da leishmaniose, é eficaz no tratamento de casos incipientes de tripanossomíase gambiense ou rodesiana. A pentamidina é comercializada sob o nome de Lomidina e encontra-se disponível, nos Estados Unidos, somente no Serviço de Medicamentos para Doenças Parasitárias do Serviço de Saúde Pública (RATH et al., 2003).



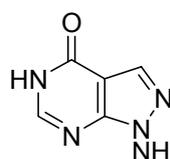
**Lomidina**

No tratamento da *leishmaniose visceral* (leishmaniose por *L. donovani*, ou Calazar) a pentamidina foi usada com sucesso, em séries de 12 a 15 doses. A segunda série, administrada após intervalo de 1 a 2 semanas, pode ser necessária em áreas onde se sabe que a infecção responde de modo insatisfatório ao tratamento. A

---

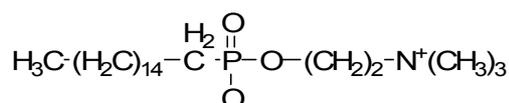
substância é particularmente útil em casos que não responderam aos antimoniais ou para pacientes com Calazar que sejam hipersensíveis ao antimônio. A alta toxicidade desta droga também é fator limitante para o uso. Hipoglicemia, hipotensão, alterações cardiológicas, nefrotoxicidade e, até mesmo, morte repentina foram descritas (RATH et al., 2003).

Outro medicamento, ainda utilizado no arsenal terapêutico, é o alopurinol, vantajoso especialmente por sua administração oral e baixa toxicidade, porém há diversos casos relatados em que esta droga não foi eficaz no controle da infecção (MARTINEZ et al., 1992).



**Alopurinol**

Foi verificado que o miltefosina, uma droga anticâncer alquilfosfolipídica, é ativo contra *Leishmania spp*, *in vitro* e *in vivo*, e pode vir a ser o primeiro tratamento oral para a leishmaniose visceral (CROF et al., 2003). Resultados de estudos de fase II, na Índia, indicam que quando o miltefosina é oralmente administrado é bem tolerado. Em todas as doses testadas, a droga produziu excelentes resultados de cura parasitológica (contra *Leishmania donovani*). Estudos clínicos de fase III do miltefosine contra leishmaniose visceral estão sendo planejados (OUELLETTE et al., 2004).



**Miltefosina**

## 4.2 DOENÇA DE CHAGAS

A Doença de Chagas, causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* é ainda um grande problema de saúde pública na maioria dos países latino-americanos afetando, cerca de 18 milhões de indivíduos e causando a morte de aproximadamente 45.000 pacientes por ano. No Brasil cerca de 5 a 6 milhões de pessoas são infectados, com cerca de 300.000 somente no Estado de São Paulo. A infecção pelo *T. cruzi* apresenta um caráter zoonótico envolvendo inúmeras espécies

---

silvestres e domésticas de mamíferos hospedeiros e de insetos transmissores da subfamília Triatominae popularmente conhecidos com barbeiros (NEVES et al., 1998).

A epidemiologia do *T. cruzi* envolve ciclos de transmissão silvestre, peridoméstico e doméstico, e em muitas situações pode ocorrer a sobreposição destes ciclos dependendo das espécies de hospedeiros reservatórios e insetos vetores envolvidos. Além da transmissão vetorial que ainda responde por cerca de 80% dos casos de infecção, o parasito pode ser transmitido ao homem por vias alternativas como a transfusional, congênita, oral, transplante de órgãos e através de acidentes laboratoriais (NEVES et al., 1998).

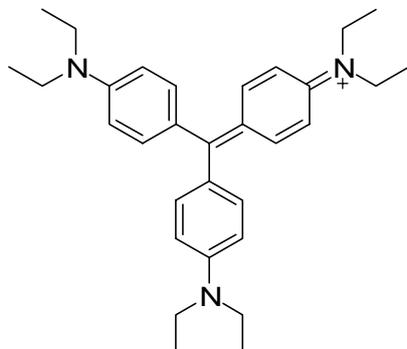
A biologia do parasito é complexa e envolve diferentes formas morfológicas (tripomastigota e amastigota) no hospedeiro vertebrado e (epimastigota e tripomastigota metacíclico) no invertebrado. No hospedeiro vertebrado o *T. cruzi* replica-se intracelularmente em uma ampla variedade de tipos celulares incluindo células do sistema fagocítico mononuclear, células epiteliais, nervosas, musculares e fibroblastos.

O complexo ciclo de vida do *T. cruzi* inicia-se com a deposição de tripomastigotas metacíclicos presentes nas fezes e/ou urina do vetor sobre a pele ou mucosas do hospedeiro. As formas tripomastigotas são fagocitadas ou penetram ativamente em células do sistema fagocitário mononuclear onde, após se evadirem do vacúolo fagocítico, diferenciam-se para a forma amastigota a qual se multiplica intracelularmente por divisão binária e, após um período de 96 a 120 horas aproximadamente, se diferenciam para formas tripomastigotas. Após o rompimento da membrana da célula hospedeira, os tripomastigotas são liberados e podem infectar células adjacentes ou ganhar a corrente sangüínea e atingir outras células hospedeiras, ou serem ingeridos pelo triatomíneo e dar assim, continuidade ao ciclo de multiplicação no inseto vetor (DARDONVILLE, 2005).

Embora os mecanismos envolvidos na patogenia da Doença de Chagas serem pouco conhecidos, existem fortes evidências da participação da resposta imune no estabelecimento das lesões. Outro fato relevante no contexto da Doença de Chagas é sua transmissão por via transfusional. Esta via de transmissão está diretamente relacionada com a prevalência da infecção entre os candidatos a doadores e a qualidade do sangue e hemoderivados transfundidos. A única substância usada para prevenir a infecção por esta via é a **violeta de genciana**. Entretanto, seu uso é limitado devido à toxicidade para os componentes do sangue e principalmente aos

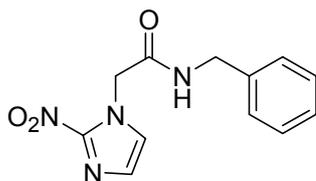
---

efeitos indesejáveis (coloração das mucosas) para o paciente (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1982).

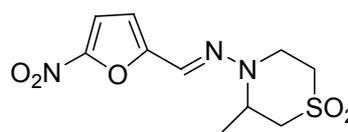


**Violeta genciana**

O arsenal de drogas disponíveis para o tratamento da infecção pelo *T. cruzi* é extremamente limitado. Isto se deve em parte aos escassos investimentos na área, bem como na dificuldade em se obter novos quimioterápicos e problemas de mercado consumidor. Atualmente, existem dois derivados nitroheterociclos usados no tratamento da Doença de Chagas, o nifurtimox (Lampit), introduzido para uso clínico em 1965, mas que não está disponível no mercado atualmente e o benznidazol introduzido em 1971 (McGREEVY; MARSDEN, 1986), sendo o único disponível atualmente. No Brasil este derivado nitroimidazólico é comercializado pela Roche com o nome de Rochagan.



**Benznidazol**



**Nifurtimox**

Este quimioterápico atua contra as formas tripomastigotas sanguíneas inibindo a síntese de proteínas e de RNA do parasito e aumentando a degradação destas macromoléculas. Entretanto, seu uso causa efeitos colaterais como anorexia, vômitos, neuropatia periférica e reações alérgicas. Além disso, existem na literatura evidências de carcinogenicidade induzida pelo benznidazol em modelos experimentais (STOPPANI, 1999).

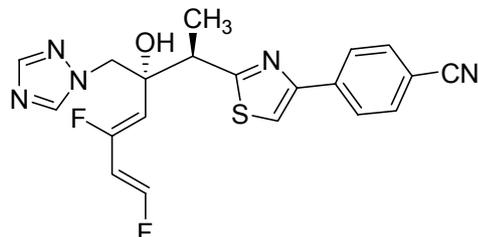
Embora o benznidazol apresente considerável atividade na fase aguda da doença, há relatos de completa falha terapêutica. Estas falhas, possivelmente, podem

---

ser atribuídas em parte a populações de *T. cruzi* naturalmente resistentes ao quimioterápico como demonstrado experimentalmente (OLIVEIRA et al., 2003). Contrariamente, na fase crônica, o benznidazol apresenta reduzida eficácia no tratamento da doença. O predomínio de cepas de *T. cruzi* com diferente susceptibilidade ao benznidazol em áreas geográficas particulares, pode explicar os resultados contraditórios reportados na literatura em relação ao tratamento específico da Doença de Chagas (KEISER et al., 2001).

#### 4.2.1 AVANÇOS RECENTES EM ANTIPARASITÁRIOS

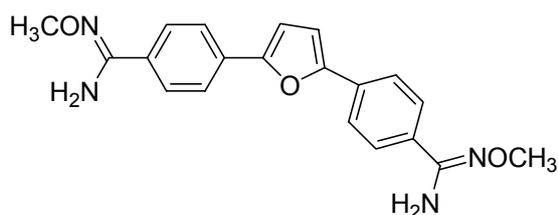
Estudos recentes utilizando derivados triazólicos do tipo (BMS-207,147) mostraram que estes compostos promoveram cura parasitológica da ordem de 70 a 100% em camundongos infectados com diferentes cepas de *T. cruzi* tanto na fase aguda como na fase crônica da infecção. Esta classe de compostos se apresenta como inibidores específicos da biosíntese de ergosterol, uma etapa metabólica essencial na vida do parasito (STEVERDING et al., 2005).



**BMS-207,147(Ravuconazol)**

Um dos alvos para desenvolvimento de novos agentes tripanocidas e leishmanicidas tem sido o metabolismo de síntese de poliaminas destes parasitos.

Um composto que já se encontra em avançados testes pré-clínicos (fase III) é o DB289. Esta diamina é uma pró-fármaco que se mostrou ativa contra a infecção causada pela *T.b. gambiense* na África Central (CROFT et al., 2005).



**DB-289**

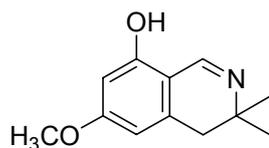
---

Por outro lado, na maioria dos organismos, a glutatona é um importante agente antioxidante e níveis de glutatona em sua forma reduzida são mantidos pela enzima glutatona redutase (GR) (CHIBALE et al., 2003). A família Trypanosomatidae não possui glutatona redutase, sendo a tripanotona redutase (TR) a única enzima presente com esta função. O mecanismo de ação da TR é essencialmente idêntico aquele da GR. Embora a glutatona redutase e a tripanotona redutase apresentem similaridade estrutural, suas especificidades aos substratos são distintas (FRAYHA et al., 1997).

A TR é uma flavoenzima NADPH dependente que catalisa a redução de dissulfido para um conjugado glutatona-espermidina denominado tripanotona (N1,N2 – bis (glutatona) espermidina). A enzima é responsável pela manutenção do balanço redutivo intracelular do parasito para proteção contra o estresse oxidativo produzido por radicais livres liberados pela célula hospedeira

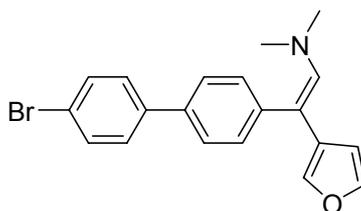
Estudos têm indicado que TR é fundamental para sobrevivência de *Leishmania* spp. e *Trypanosoma* spp. e desta forma inibidores da TR constituem-se em moléculas de grande interesse para o desenvolvimento de drogas contra estes parasitos (CROFT et al., 2003).

O composto (3,3-dimetil-6-metóxi-8-hidróxi-3,4-dihidroquinolina) (**41**) e seus derivados mostraram-se promissores alvos em testes *in vivo* contra *T.cruzi* com células L6, com  $CI_{50}$  na faixa de 10,6-50,3  $\mu$ M (STEVERDING et al., 2005).



**41**

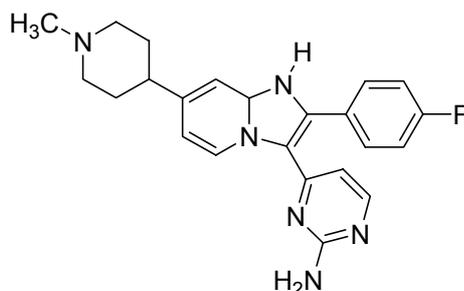
Compostos do tipo 4-bromofenil foram recentemente patenteados pela UNICAMP-SP, e mostraram atividade tripanocida. O furanil derivado (**42**) apresentou os melhores resultados em testes *in vitro* com  $CI_{50}$  de 9,5  $\mu$ M (DARDONVILLE, 2005).



**42**

---

A empresa Merck & Co., Inc relatou a descoberta de uma nova série de derivados imidazo[1,2-a]piridina (**43**) que foram testados no tratamento e prevenção da malária, toxoplasmose e tripanossomíases (DARDONVILLE, 2005).



**43**

O levantamento relatado aqui exemplifica um pouco como a investigação de novos compostos antiparasitários encontra-se em franco desenvolvimento apesar do boicote da maioria das multinacionais farmacêuticas. A maioria das patentes nessa área é oriunda das universidades. As indústrias farmacêuticas possuem várias bibliotecas de compostos patenteados como antiparasitários, mas que não foram efetivamente explorados como tal, provavelmente em função do pequeno retorno financeiro esperado.

Por outro lado, o conhecimento da bioquímica do parasito abre novas abordagens para a exploração racional da diversidade química dos compostos sintetizados em consonância com o mecanismo dos alvos bioquímicos.

## 11. FÁRMACOS ANTIVIRAIS

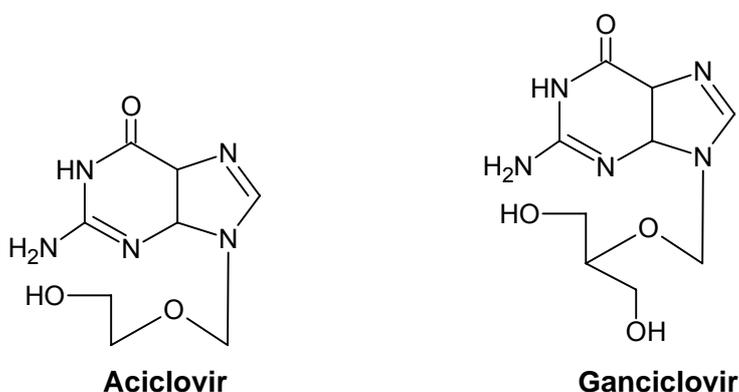
Vírus são agentes infecciosos intracelulares obrigatórios, que necessitam da atividade metabólica e das organelas da célula hospedeira para produção de energia e síntese de macromoléculas, ou seja, para sua multiplicação. Eles contêm apenas um tipo de material genético e seu material de reserva constitui-se de proteínas ou glicogênio. Essas entidades infecciosas consistem de um genoma DNA ou RNA, acondicionado num capsídeo protéico, que pode ou não ser circundado por uma membrana de revestimento, o envelope (VOYLES, 1993).

Várias substâncias com propriedades antivirais têm sido identificadas e seus mecanismos de ação elucidados. Existem muito fármacos que apresentam atividade

---

antiviral *in vitro*, não sendo raras as que possuem atividade contra infecções em animais. No entanto, poucas tem sido utilizadas para tratamentos de infecções virais devido a toxicidade, espectro de ação limitado ou falta de evidências para garantir sua aplicação específica (DE CLERCQ, 2004).

Derivados nucleosídeos merecem destaque nas terapias antivirais. O aciclovir e o ganciclovir, cujas estruturas estão representadas abaixo, apresentam importante atividade antiviral, sendo utilizados no tratamento de infecções por herpes. O mecanismo de ação está relacionado à inibição da DNA polimerase. Em relação ao aciclovir, sua ação está relacionada com a converção no seu derivado trifosfato, formado a partir de uma cascata de eventos de fosforilação catalisado por enzimas específicas (BRADY, et al., 2004).



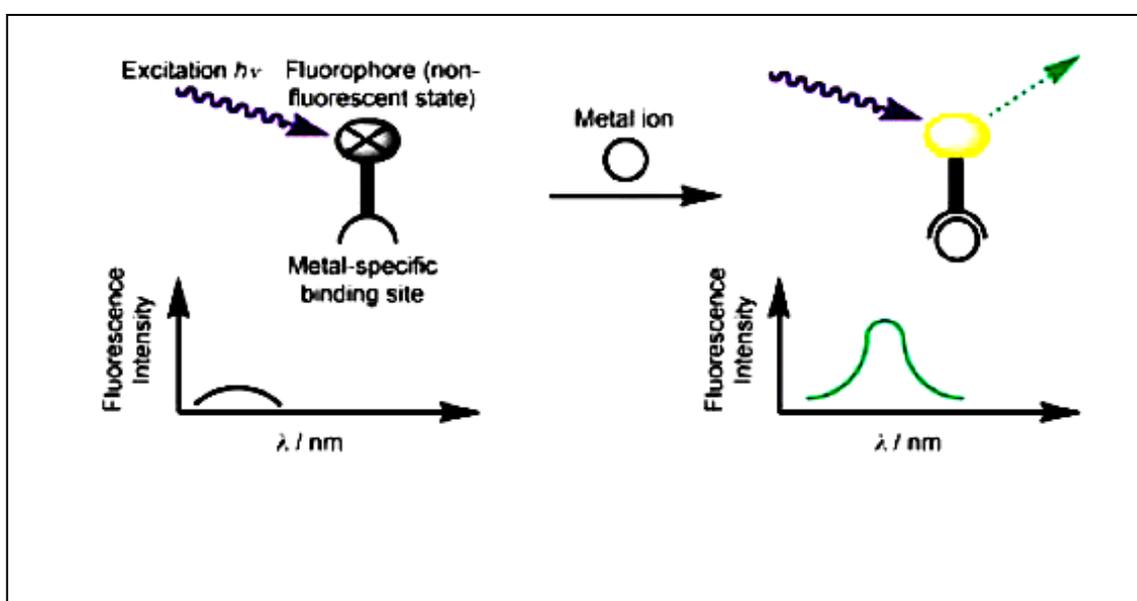
Como qualquer fármaco a questão da busca de novas entidades química está relacionada à questão da biodisponibilidade e efeitos colaterais dos fármacos supra citados (VISALLI, 2003).

## 12. IMAGENS DE SISTEMAS BIOLÓGICOS.

Imagens biológicas de moléculas específicas podem fornecer informações diretas de funções moleculares em sistemas vivos (LIM, et al., 2006). O mais importante neste campo do conhecimento científico é a criação de seletivas e sensíveis ferramentas de imagem (JIANG et al., 2004). Um reconhecido desenvolvimento de indicadores fluorescentes tem sido feito para a detecção de importantes íons metálicos bivalentes, em particular  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  e  $\text{Zn}^{+2}$  (WALKUP et al., 1998). Sensores fluorescentes que permitem a visualização de cátions ou sítios ativos de enzimas em sistemas vivos por microscopia de fluorescência são ferramentas úteis

para o estudo dos vários papéis destes íons em sistemas biológicos (SHULTS et al., 2003).

Um sensor molecular, também chamado de sonda, é uma molécula capaz de transformar uma informação química, como por exemplo, a presença ou concentração de uma determinada espécie ou componente, em um sinal analiticamente útil. Um quimiosensor compreende um íon metálico que reconhece um determinado sítio e um domínio de transdução de sinal (ligante) que está ligado ao metal. Normalmente os ligantes não são fluorescentes, mas sua fluorescência é consideravelmente aumentada ao se complexar ao metal (GLUSKER et al., 1999), **Figura 1**.

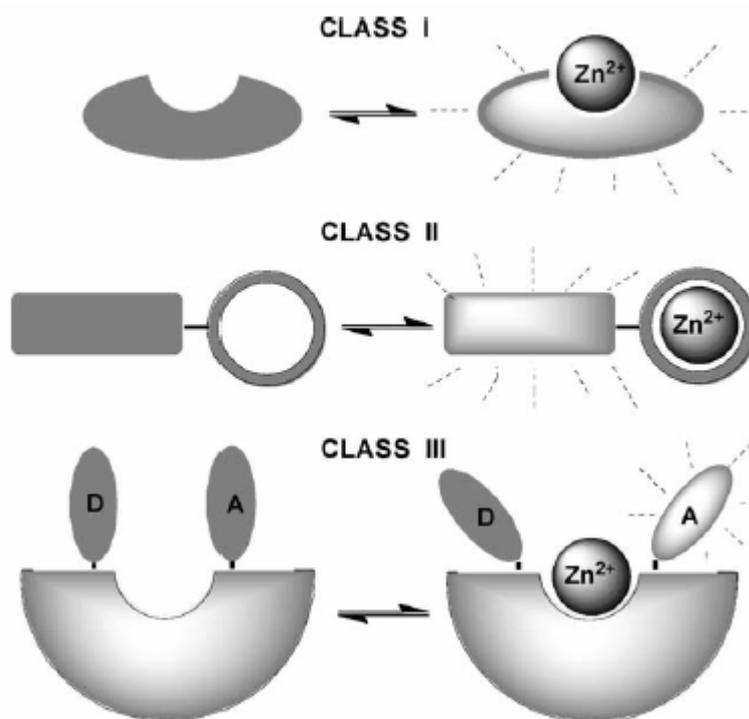


**Figura 1.** Representação esquemática da fluorescência de sensores metálicos (JIANG et al, 2004).

A escolha de um sensor está baseada em alguns critérios como, por exemplo: (1) estabilidade, (2) seletividade, (3) afinidade, (4) transdução de sinal, (5) fluorescência, (6) cinética, (7) facilidade de liberação e (8) biodisponibilidade.

Sensores fluorescentes podem ser classificados em quimiosensores e biosensores. Estes sensores também podem ser divididos em três classes, baseados nos seus diferentes mecanismos de ação sequestrante. Por exemplo, classe I que são os agentes quelantes (fluorgênicos), classe II que são os fluorionóforos, com fluoróforo e ionóforo separados por um espaçador, onde fluoróforo é o grupo funcional responsável pela emissão da fluorescência, enquanto que o ionóforo se refere ao grupo receptor para o reconhecimento do íon. Na classe III têm-se os sensores

fluorescentes baseados na ressonância de transferência energética (RET ou EET), figura 2. Fluoróforos da classe II são os amplamente empregados na avaliação de metais em tecidos celulares (JIANG et al. 2004).



**Figura 2.** Classificação das sondas fluorescentes de zinco. Classe I – agentes quelantes fluorogênicos; Classe II, fluoroionóforos; Classe III, (D: doador, A:ceptor). (JIANG et al. 2004).

## 7. A DOENÇA DE ALZHEIMER.

A doença de Alzheimer (AD) é uma desordem neurodegenerativa crônica e progressiva, caracterizada por uma profunda disfunção mnemônica. Seus sintomas estão associados a alterações ocorridas em certas regiões do cérebro envolvidas nos processos cognitivos. Entre as diversas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas promovidas pela doença, podem-se citar os distúrbios de memória, linguagem, capacidade/desempenho visual, funções motoras, apatia, ansiedade, irritabilidade e alucinações, entre outras (VIEGAS Jr. et al., 2004)

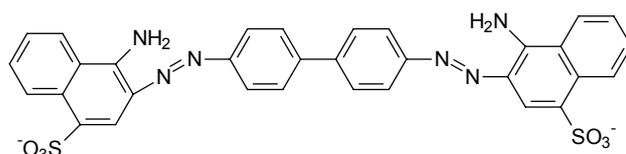
Peptídeos  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) estão envolvidos no desenvolvimento e progressão da AD. Os agregados fibrilares de peptídeos amilóide,  $A\beta_{1-40}$  e  $A\beta_{1-42}$ , encontrados em

---

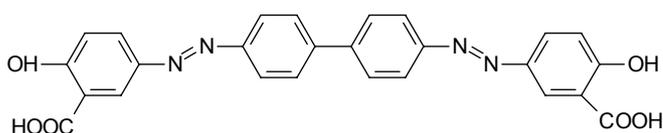
placas senílicas (SPs) e depósitos de amiloide cerebrovascular em pacientes com AD são os maiores produtos metabólicos precursores da proteína amiloide. Prevenção e reversão de formação destas placas A $\beta$  são os principais alvos para o tratamento da doença. Ligantes exibindo uma alta e específica ligação aos agregados de A $\beta$  podem ser úteis para o diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer (BISHOP, et al., 2004).

Desde que a doença de Alzheimer se tornou uma das mais devastadoras doenças crônicas, é urgente a necessidade de melhorar o diagnóstico e tratamento, por isso o desenvolvimento de novos biomarcadores pode ser útil para melhorar a exatidão do diagnóstico da doença no estágio inicial.

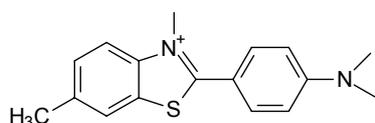
Um biomarcador ideal poderia também ser usado para acompanhar a progressão da doença e avaliar a eficácia dos agentes terapêuticos usados. Ligantes, para visualizar agregados de amiloide, estão baseados em corantes altamente conjugados, tais como Vermelho Congo (CR), Tioflavina T e S, Crisamina G (CG).



**Vermelho Congo (CR)**



**Crisamina G (CG)**



**Tioflavina T**

Os marcadores desenvolvidos a partir de derivados de CG e CR apresentam massa molecular muito grande (> 700), tornando estes, candidatos não desejáveis em função da dificuldade de romper a barreira de penetração hemato-encefálica, sendo então agentes de imagem pouco sutis para detectar agregados fibrilares de A $\beta$  em pacientes com AD. Apesar disso, tioflavinas e CR foram usados como marcadores fluorescentes de placas e emaranhados fibrilares em seções do cérebro de pacientes pós-morte.

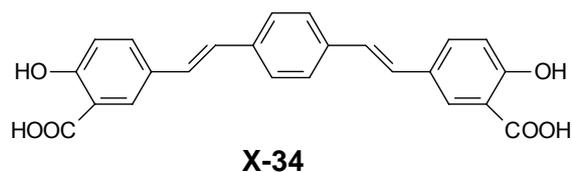
---

Muitas abordagens para desenvolver ligantes específicos para agregados fibrilares da proteína A $\beta$  têm sido descritos na literatura, com o objetivo de produzir agentes de monitoramento de imagem em pacientes com AD de maior eficiência (LIU, et al., 2005). Estes compostos com forte sinal de fluorescência podem ser ferramentas úteis para visualizar agregados de A $\beta$  *in vitro* como biomarcadores.

A única interação entre agregados fibrilares e pequenas moléculas altamente carregadas pode representar uma nova oportunidade para elaborar ligantes específicos para revelar agregados fibrilares de A $\beta$  *in vivo*. Marcadores isotópicos podem ser úteis em tomografia computadorizada de fóton simples (SPECT) para a detecção e eventual quantificação de agregados fibrilares de proteína A $\beta$  em cérebros de pacientes vivos (OPAZO et al., 2006).

As estratégias para o tratamento de AD incluem terapias que avaliam a diminuição de placas senílicas (SP), formação e/ou promoção ou liberação destas mesmas placas, porém o acompanhamento clínico destes tratamentos está limitado à falta de métodos efetivos de monitoramento das mudanças nas placas de pacientes vivos, visto que as placas SP encontram-se em depósitos extracelulares. Portanto, o desenvolvimento de ligantes que cruzem a barreira hemato-encefálica (BBB) e marquem as SPs, tornando possível sua visualização por métodos de monitoramento de imagens, são de grande interesse (ANGEL et al., 2002).

Recentemente, um novo composto, X-34 foi desenvolvido pela troca do grupo diazo do composto CG pelo grupo vinil e a substituição de dois grupos fenilas por apenas um. Esta mudança no composto X-34 mostrou excelente ligação ao agregado fibrilar A $\beta$  em tecido cerebral de pacientes pós-morte. Sua intensidade de fluorescência foi associada com SPs e emaranhados fibrilares (NFTs). Significativamente, esta substituição tem algumas vantagens: (i) diminuição da massa molecular o que acarreta um aumento na extensão de penetração no tecido; (ii) maior estabilidade em testes *in vitro*; e (iii) o fato de que derivados podem ser preparados via esquema de reação versátil, amenizando os impactos para adicionais substituições.

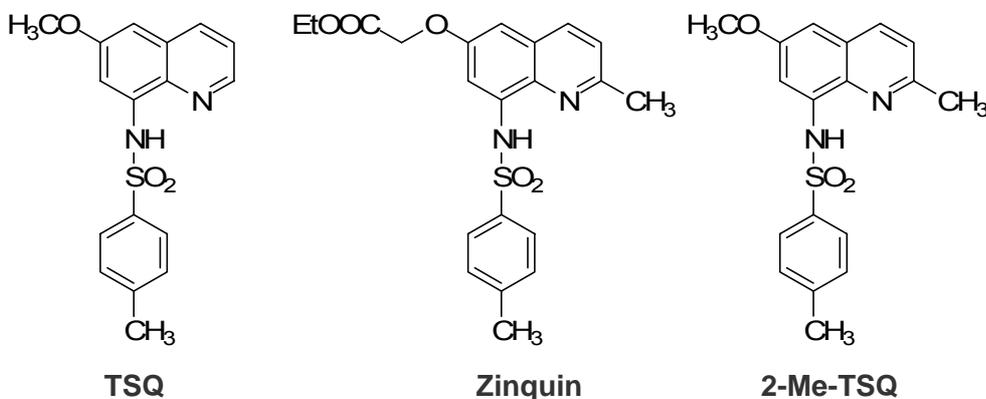


## 7.1 SENSORES BASEADOS NO ANEL QUINOLÍNICO.

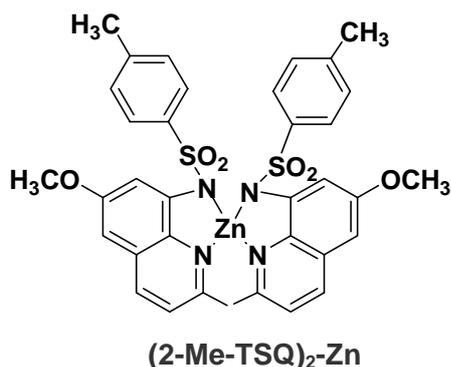
Muitas pesquisas recentes têm evidenciado o envolvimento de íons metálicos em regulação do sinal de transdução, metabolismo, expressão gênica e proliferação de células eucarióticas, bem como na etiopatogênese da Doença de Alzheimer. Portanto, pequenas moléculas capazes de penetrar em compartimentos celulares sem dano a célula são ferramentas úteis para estudar tais mecanismos (MALECKI et al., 2002).

Considerável atenção tem sido dada na localização, fluxo e concentração de cálcio, fazendo-se uso de sondas fluorescentes. Tais ferramentas têm possibilitado fornecer informações acerca do papel deste metal em nível celular, incluindo contração muscular, comunicação nervosa, secreção hormonal e imunoproteção. Por outro lado pouco se sabe, por exemplo, de todas as implicações e funções envolvidas com o papel do zinco neste mesmo ambiente (PEARCE et al., 2001).

Mesmo estando presente em cerca de 300 sítios catalíticos de enzimas, e sendo responsável por funções de ativação e crescimento celular, a quantificação e detecção de zinco tem sido objeto de estudos nos últimos anos (KIMURA et al., 2001). À luz deste desafio, sondas baseadas em derivados 8-aminoquinolino-sulfonamida têm sido investigadas (MAHADEVAN et al., 1996). Um exemplo clássico é o do fluoróforo TSQ (6-metóxi-8-p-toluenosulfonamido-quinolina). Esta sonda foi utilizada para a detecção de zinco em células neuroquímicas e procedimentos de coloração histoquímica (NASIR, et al., 1999). Um derivado esterificado e metilado do TSQ, denominado ZINQUIN, foi aplicado em diferentes estudos. A adição de uma função éster conferiu à molécula maior tempo de retenção celular (SNITSAREV et al., 2001).



As propriedades do complexo 2-metil-6-metóxi-8-p-toluenosulfonamido-quinolina (2-Me-TSQ), foi estabelecida por raios-X, potenciometria e microscopia de fluorescência. Os resultados mostraram a química de coordenação com geometria tetraédrica, estequiometria 2:1, bem como também o papel do grupo éter e do grupo metil, que conferem a molécula alguma restrição conformacional, o que permite o reconhecimento do íon metálico em nível celular (FAHRNI et al., 1999).



A fluorescência do ligante é difícil de ser observada, porém quando ocorre a formação do complexo, sob excitação de luz UV em pH 7,4, o composto emite uma fluorescência em 495 nm (JIANG et al., 2004), conforme **Tabela 1**. Pode-se observar que estes compostos possuem intensidade de fluorescência muito semelhantes, porém o **Zinquin** é o que apresenta a melhor constante de dissociação. Isto é uma característica muito importante para o rompimento da barreira hemato-encefálica.

**Tabela 1.** Propriedade Fluorescente de Complexos de Zinco com ligantes baseados na 8-aminoquinolina

Complexo de Zinco (ligantes)	$\lambda_{ex}$ (nm)	$\lambda_{em}$ (nm)	Log $\beta^a$
(TSQ)	334	495	-
(Zinquin)	370	490	9.65
(TFLZn)	360	498	-
(Danquin)	395	469	6.46
(2-MeTSQ)	362	485	8.43

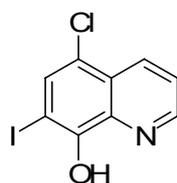
<sup>a</sup> O valor log  $\beta$  significa a constante de associação para o complexo.

---

Estes resultados forneceram indicativos para o entendimento do mecanismo de sondas fluorescentes específicas para o zinco, bem como estabeleceu uma base para o desenvolvimento de novas sondas, onde as limitações de solubilidade e permeabilidade celular possam ser sanadas.

Vários grupos têm mostrado que o aumento da concentração de metais como  $Zn^{+2}$  e  $Cu^{+2}$  no cérebro favorecem o processo de agregação patológico da proteína A $\beta$ -amilóide (LEE et al., 2004; CHERNY et al., 2001). Atwood e colaboradores (2003) descreveram que zinco(II) induz a agregação *in vitro* de A $\beta$ -amilóide solúvel em pH igual a 7,4, e que esta reação é totalmente reversível com o uso de um quelante capaz de se ligar ao zinco. Também foi descrito que cobre(II) favorece a agregação da A $\beta$ -amilóide em pH 6,8, mas este processo é perfeitamente reversível se o metal for removido. Adicionalmente sabe-se que cobre(II) livre é um potencial promotor de oxidação neurotóxica em substratos celulares (HAEFFNER et al., 2005).

A busca intensa por compostos capazes de se ligar seletivamente a metais no metabolismo cerebral levou ao composto (5-cloro-7-iodo-8-hidroxiquinolina), conhecido como **clioquinol** e usado como antiinflamatório, e que tem apresentado promissores testes clínicos em pacientes com AD (REGLAND et al., 2001; RAMAN et al., 2005).



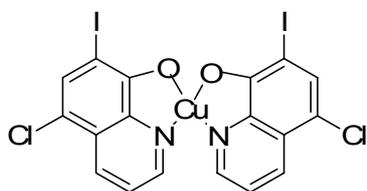
**Clioquinol**

Seu favorável efeito farmacológico está relacionado à sua lipofilicidade e sua capacidade de formar complexos estáveis com zinco(II) e cobre(II). Especificamente, a coordenação com zinco(II) e seu deslocamento de sítios de ligação de baixa afinidade de placas de proteína A $\beta$  no cérebro, podem contribuir para o entendimento de formação das mesmas. Concomitante, a complexação com cobre(II) pode levar a diminuição da concentração deste metal bem como atenuar seu efeito na produção de  $H_2O_2$  neurotóxico (RITCHIE et al., 2003).

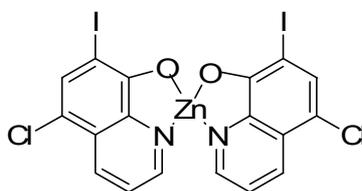
A complexação com zinco(II) e cobre(II) foi recentemente descrita e forneceu informações acerca do seu papel no cérebro. Inicialmente, o clioquinol apresenta uma estequiometria  $ML_2$ , planar, com uma constante de afinidade bastante alta para ambos os metais. Sua alta lipofilicidade pode explicar seu fácil acesso ao tecido cerebral,

---

porém aliado à seletiva quelação favorece ainda mais seu efeito em neuroproteção (DI VAIRA et al., 2004).



**Cu(clioquinol)<sub>2</sub>**



**Zn(clioquinol)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O**

---

## 11. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista o grande impacto causado pelas doenças parasitárias, doenças neurodegenerativas e virais nos dias atuais na expectativa de vida da população, não só brasileira como mundial, faz com que a busca por novos e mais eficientes fármacos seja cada vez mais premente.

O desenvolvimento de novos fármacos, que sejam efetivos contra essas patologias ainda sem tratamento adequado, e que possam substituir os existentes, porém a custos menores e dotados de menores efeitos adversos, tem impulsionado a comunidade científica a novas e incessantes pesquisas nesta área. A síntese orgânica tem contribuído significativamente neste aspecto, sendo responsável por cerca de 75% dos fármacos existentes no mercado farmacêutico. Cabe ressaltar, porém, que muitos destes fármacos são oriundos de compostos-modelos selecionados a partir de intensa triagem em vários laboratórios espalhados pelo mundo.

O aparecimento de parasitos resistentes aos quimoterápicos disponíveis, têm sido evidenciado em várias partes do mundo e vem ocorrido de forma rápida, enquanto o desenvolvimento de novos fármacos e/ou potenciais novas vacinas têm sido moroso. Embora a necessidade por novas alternativas terapêuticas para doenças parasitárias seja urgente, a resposta a esta demanda por parte da indústria farmacêutica têm sido inadequada.

Por outro lado, intensos esforços estão sendo feitos para o desenvolvimento de novos heterociclos com o intuito de investigar a ligação às placas de proteína A $\beta$ . Estes compostos podem ser então candidatos promissores para penetrar de forma efetiva e intacta a barreira hemato-encefálica, assim detectar agregados fibrilares de proteína A $\beta$  em pacientes com Alzheimer.

Além disso, o impacto sócio-econômico da doença, os cuidados com o efeito crônico que imobiliza os pacientes e as conseqüências para os familiares, serão objeto de discussão social e financeira nas próximas décadas.

Assim, com o intuito de contribuir para a pesquisa de novos agentes terapêuticos que possam tornar-se modelos na busca de fármacos antivirais e antiparasitários, o presente trabalho visa à síntese e avaliação da potencial atividade antiparasitária e antiviral de heterociclos, nominalmente naftiridinas, derivados tiazóis e tiadiazóis. Bem como a síntese de novos derivados quinolínicos que possam ser usados como sondas fluorescentes capazes de servirem como agentes de imagem em doenças neurodegenerativas.

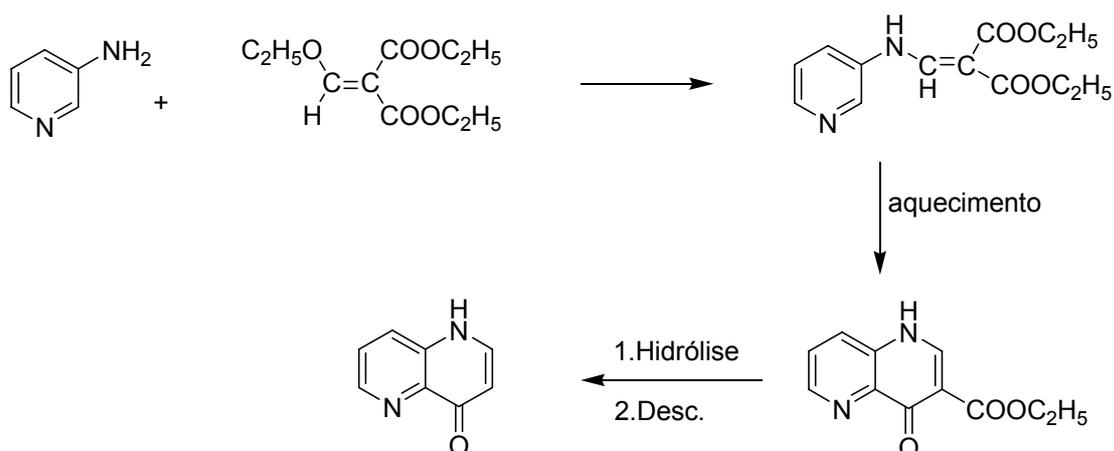
---

## 9 OBJETIVOS

- ✓ Investigar a termólise dos adutos do ácido de Meldrum com arilaminas;
- ✓ Preparar naftiridinas isoméricas clorossustituídas;
- ✓ Preparar derivados tiazapirimidinona e tiadiazolopirimidinona;
- ✓ Analisar as características estruturais e químicas dos compostos preparados visando sua utilização como protótipos na preparação de, antivirais, antichagássicos e leshimanicidas;
- ✓ Efetivar a síntese de heterociclos aromáticos selecionados atendendo às exigências estruturais de novos quimioterápicos com atividade antiparasitária e antiviral;
- ✓ Estudar o comportamento *in vitro* dos compostos sintetizados selecionados bem como avaliar sua toxicidade.
- ✓ Sintetizar heterociclos contendo nitrogênio e usá-los convenientemente como agentes de imagem para detectar agregados fibrilares de proteína A $\beta$  em pacientes com doença de Alzheimer.
- ✓ Realizar o estudo qualitativo de correlações estrutura-atividade, a fim de propor novas modificações moleculares, objetivando obter análogos mais potentes.

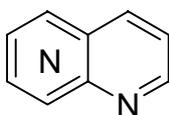
## 10 METODOLOGIA

Conforme descrito na literatura (ADAMS et al., 1946), para a síntese de naftiridinonas, Etoximetilenomalonato de dietila (EMME) e aminopiridinas são comumente empregadas reagindo segundo um mecanismo de adição/eliminação, com ciclização térmica para a formação do éster que é posteriormente convertido à naftiridinona livre na posição 3 por hidrólise e descarboxilação (**Esquema 18**).



**Esquema 18**

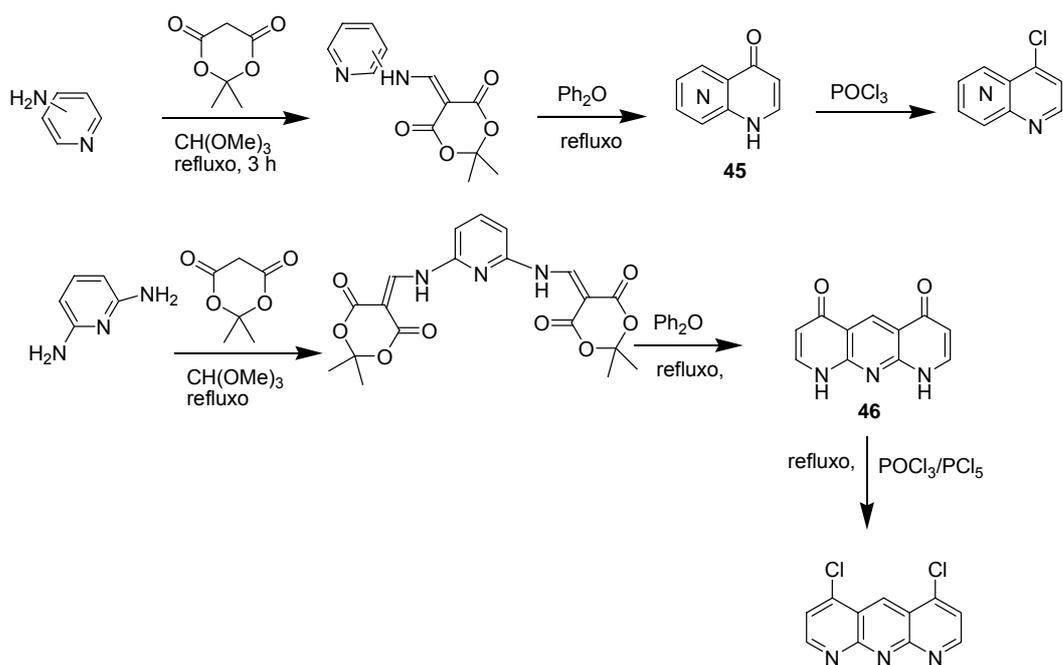
Uma modificação desta proposta, utilizada neste trabalho foi o emprego do derivado 5-metoximetilênico do ácido de Meldrum (**40**) como precursor chave para a formação de naftiridinas. A presente pesquisa tem como foco a preparação de núcleos naftiridínicos do tipo (**44**).



**44**

As aminopiridinas, em função do isômero empregado e padrão de substituição, formarão naftiridinas isoméricas 1,5; 1,6; 1,7 e 1,8 (**45**) bem como ao núcleo 1,9,10-antiridina (**46**) (**Esquema 19**).

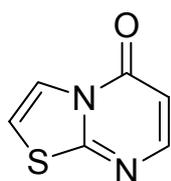
A ciclização térmica dos derivados piridilaminometilênicos do ácido de Meldrum, preparados a partir de aminopiridinas, nos permite desenvolver uma metodologia geral de construção de sistemas heterocíclicos, exemplificados abaixo pelos núcleos naftiridínico (**45**) e antiridínico (**46**).



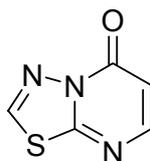
**Esquema 19**

A reação das naftiridinonas (45) e antiridinonas (46) com cloreto de fosforila ( $\text{POCl}_3$ ) dará origem a derivados halogenados de maior solubilidade. O acesso a esses derivados nos propiciará o estudo de propriedades quimioterápicas. Entendendo-se por quimioterapia a terapia onde agentes naturais, sintéticos ou ainda semi-sintéticos, são utilizados para destruir agentes infecciosos e/ou inibir a multiplicação de células malignas no corpo. Os agentes responsáveis por inibir o crescimento destas células são denominados quimioterápicos antineoplásicos, enquanto fármacos utilizados para destruição de microorganismos ou mesmo a inibição de sua reprodução são denominados quimioterápicos anti-infecciosos (TAVARES, 1996).

Tiazóis e pirimidina constituem-se no núcleo básico de várias moléculas bioativas. Em geral, heterociclos onde o núcleo pirimidínico está presente, têm apresentado amplo espectro de aplicações na área terapêutica (WADE et al., 1983). Assim, como já mencionado anteriormente, heterociclos fundidos a partir de aminoazóis como tiazol e tiadiazol propiciam um atrativo para exploração da diversidade química. Portanto, como uma extensão de nossa metodologia, efetuaremos a preparação dos núcleos tiazolopirimidinona (48) e tiadiazolopirimidinona (49).



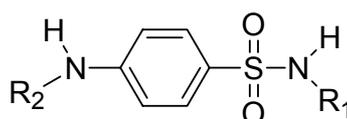
48



49

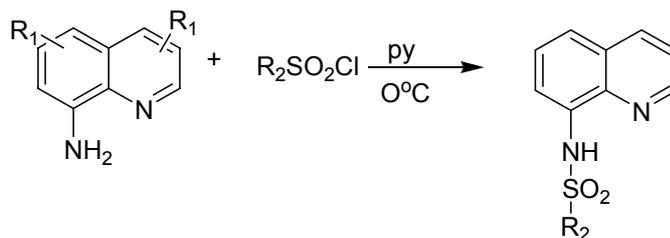
A sulfonamida é o grupo farmacofórico de muitos fármacos que estão disponíveis para uso clínico com destaque para os antibacterianos (DREW, 2000), antitumorais (OWA, et al., 2000), diuréticos (PRANDOTA, 2002), antiparasitários (CHIIBALE et al., 2003), antivirais (SUPURAN et al., 1998) e inibidores da anidrase carbônica (ZIMMERMANN et al., 2004).

A análise de sulfonamidas presentes na terapêutica sugere que os substituintes em  $R_1$  mais promissores para a potencialização da atividade biológica sejam núcleos heterocíclicos nitrogenados. O forte caráter retirador de elétrons do grupo  $SO_2$  nas sulfonamidas torna o nitrogênio amídico parcialmente eletropositivo. Isto ocasiona um aumento na acidez do átomo de hidrogênio. Essa acidez caracteriza a solubilidade e a potencialidade de efeitos como menor solubilidade em água e acúmulo no organismo. Assim a substituição em  $R_1$  com grupamentos retiradores de elétrons são interessantes do ponto de vista terapêutico. Além disso, o fato das naftiridinas possuírem uma boa solubilidade em água contribui para a execução dos ensaios. Portanto, as naftiridinas bem como os compostos tiazapirimidinona e quinolinas apresentam-se como candidatos promissores como substituintes em  $R_1$  nas sulfonamidas (50).



Núcleo Fundamental das Sulfas (50)

O acesso aos núcleos quinolinosulfonamídicos do tipo (51) se dará pela reação de derivados 8-aminoquinolínicos com os respectivos cloretos de sulfonila em piridina (BHATTACHARYA et al., 2004), conforme abaixo.



$R_1 = CH_3, OCH_3, Br, Cl$  ;  $R_2 = -C_6H_5$

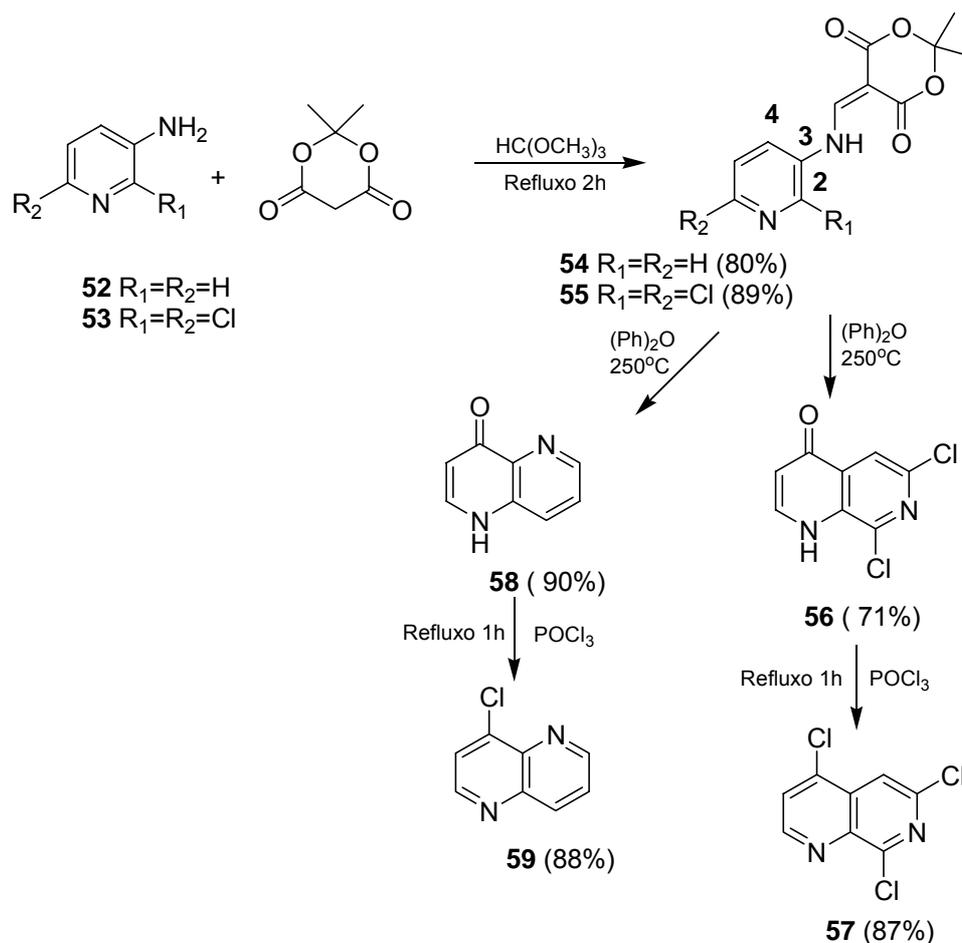
51

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 11 Síntese de Heterociclos

#### 11.1 Síntese de Naftiridinas

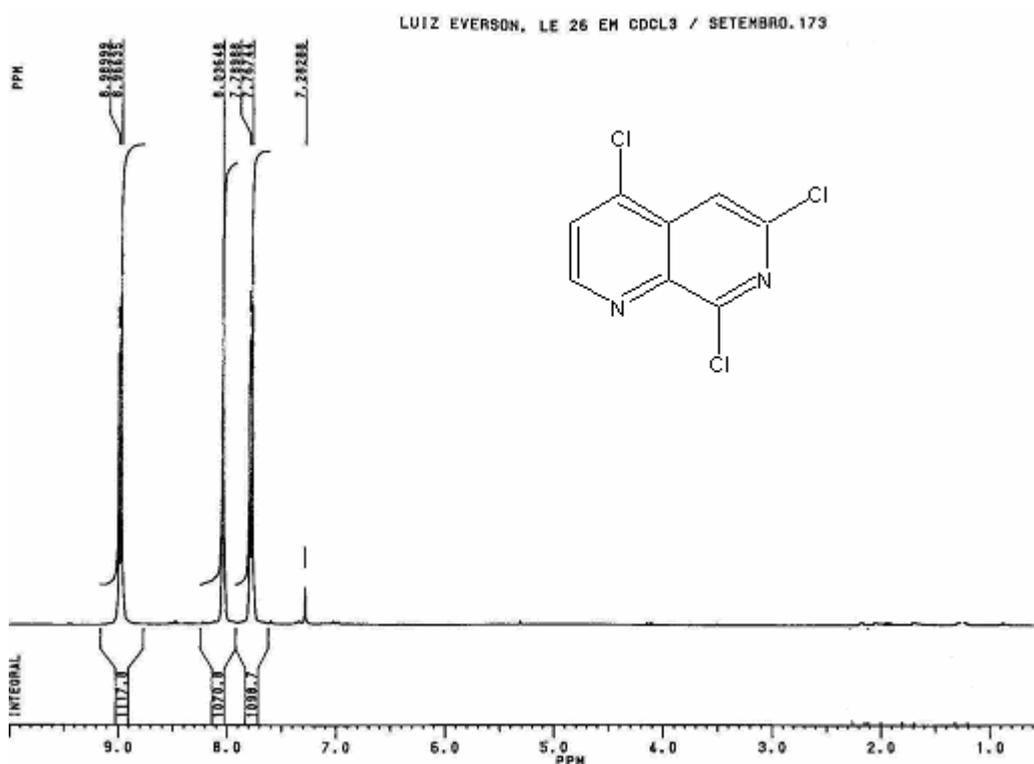
A utilização do 5-metoximetilênico do ácido de Meldrum pelo nosso grupo na síntese de 1,5 e 1,6-halonaftiridinas (BREHMER, 2002) e na preparação de diazatriciclos (GRAF et al., 2002), possibilitou estendermos este protocolo na obtenção de 1,7 e 1,8-naftiridinas. Assim, iniciamos nossa investigação pela reação da 3-aminopiridina (**52**) com o 5-metoximetileno do ácido de Meldrum (**40**) (**Esquema 17**). O aduto formado (**54**) foi termociclizado em éter difenílico, gerando exclusivamente a 1,5-naftiridinona (**58**) em bom rendimento (**Esquema 20**). Este resultado pode ser atribuído ao fato do carbono da posição 2 estar mais favorecido em relação ao carbono da posição 4.



Esquema 20

Por outro lado, quando a 2,6-dicloro-3-aminopiridina (**53**) foi submetida à mesma seqüência de reações, o produto obtido foi a 1,7-naftiridinona (**56**). Estudos anteriores mostraram que quando a posição 2 está bloqueada, apenas um isômero é formado (PAUDLER et al., 1970). O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **56** mostrou dois singletos em 7,93 ppm (próton aromático) e 12,7 ppm (NH) o qual troca com  $\text{D}_2\text{O}$ , dois dubletos em 6,33 e 8,01 ppm ( $J= 5,7\text{Hz}$ ) relativos ao sistema piridinona.

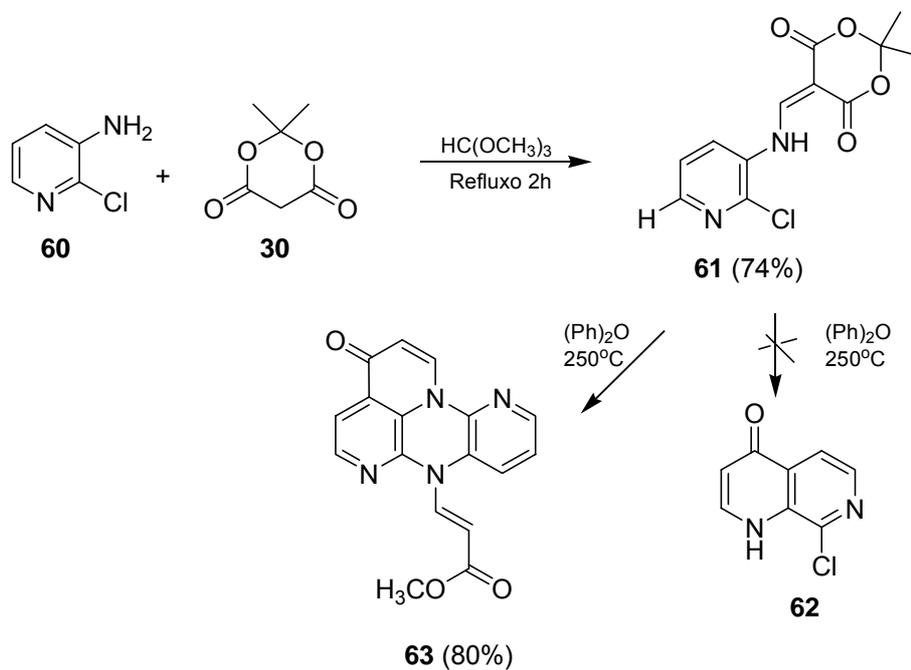
A reação de (**56**) com  $\text{POCl}_3$  levou ao derivado triclorado (**57**) em 87% de rendimento. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrou três sinais característicos: dois dubletos em 7,77 e 8,97 ppm ( $J= 4,5\text{ Hz}$ ) e um singlete em 8,03 ppm, em concordância com a estrutura proposta (**Figura 3**).



**Figura 3.** RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) – 4,6,8-Tricloro-1,7-naftiridinona (**57**).

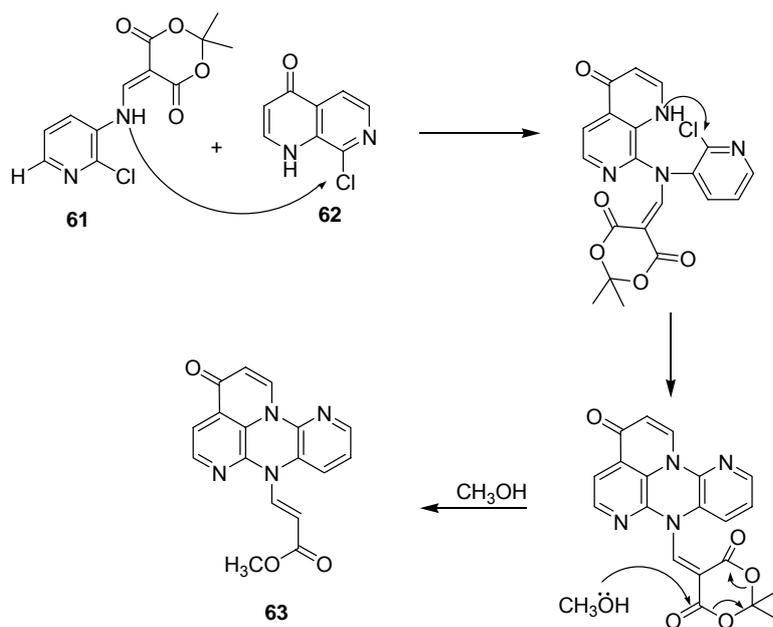
Porém, ao submetermos o aduto (**61**) à termólise, obtemos um sólido fluorescente. O composto apresentou uma relativa solubilidade em solventes mais polares, o que não é característico desse tipo de sistema, pois as naftiridinonas são de baixa solubilidade. O espectro de RMN de hidrogênio também apresentou sinais indicando não se tratar do composto (**62**). A recristalização em DMSO/metanol levou a obtenção de cristais com qualidade suficiente para a resolução da estrutura por

difração de raios-X. Para nossa surpresa, a termólise do derivado aduto (**61**), forneceu o tetraciclo (**63**) e não o produto esperado (**62**) (**Esquema 21**).



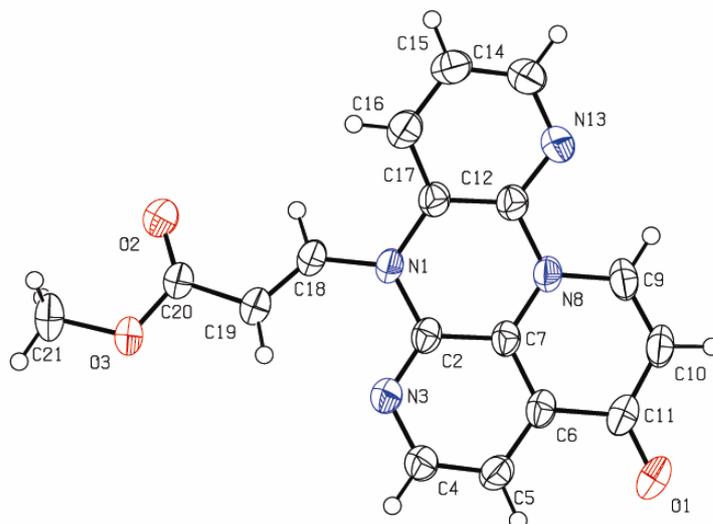
**Esquema 21**

Tal fato pode ser atribuído a uma reação Tandem. Onde ocorreu primeiramente a eletrociclicação com a formação de **62** e duas reações consecutivas de substituição aromática nucleofílica sobre o cloro do aduto presente sob as condições reacionais utilizadas. A recristalização em metanol possibilitou a abertura do anel e conduziu ao tetraciclo derivado **63** (**Esquema 22**).



**Esquema 22**

A estrutura de **63** foi estabelecida por difração de raio-X de monocristal (**Figura 4**).

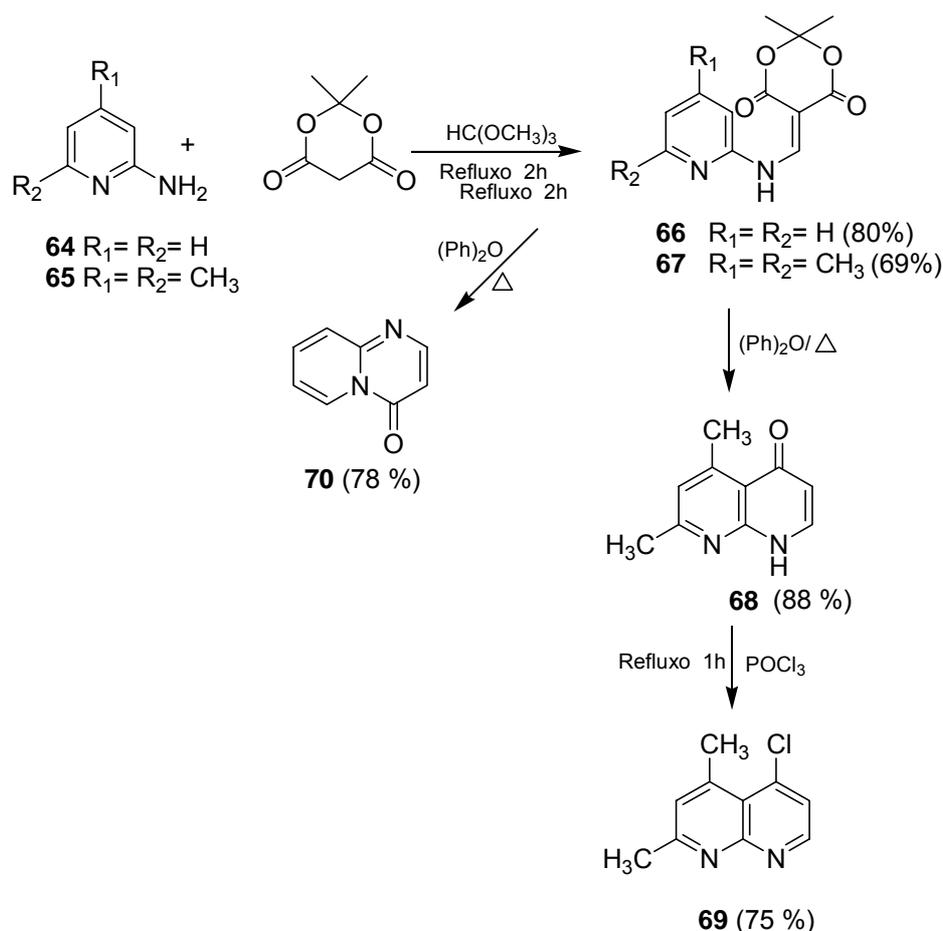


**Figura 4.** Estrutura de raios-X do composto (**63**).

Como destacado anteriormente, 1,8-naftiridinas apresentam um amplo espectro de atividades biológicas. Assim decidimos também investigar o acesso a esse núcleo. A literatura relata que o material de partida comumente empregado na preparação de 1,8-naftiridinas é a 2-aminopiridina. Embora freqüentemente usada, a ciclização de seus derivados são complicadas, pois há uma competição entre a *N*-

ciclização e a C-ciclização. Porém, estudos comprovam que a presença de grupos elétron-doadores (CH<sub>3</sub>, OEt, NH<sub>2</sub>) na posição 6 da 2-aminopiridina favorecem preferencialmente a C-ciclização (PAUDLER et al., 1970).

Desta forma, tal comportamento foi observado para a reação do derivado 4,6-dimetil-2-aminopiridina (**65**). A ciclização do 4,6-dimetilderivado (**67**) resultou na formação exclusiva da 5,7-dimetil-1,8-naftiridin-4(1*H*)-ona (**68**) (**Esquema 23**).



**Esquema 23**

A conversão de (**68**) no seu respectivo cloroderivado (**69**) foi efetivada pelo tratamento com POCl<sub>3</sub> sob refluxo por 1 h (BOWIE et al., 1972). Contudo, a ciclização do aduto (**66**) forneceu o composto pirido[1,2-*a*]-pirimidin-4-ona (**70**) (SLIWA et al., 1989). (**Esquema 23**). O espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (**68**) mostrou singletos em 2,41 e 2,69 ppm referentes às metilas. Além disso, dois singletos em 6,95 e 11,80 ppm referentes ao próton aromático e ao NH. Em 6,09 ppm observa-se um dubleto e em

7,73 ppm um tripleto, respectivamente, tipicamente associado ao sistema piridinona (Figura 5).

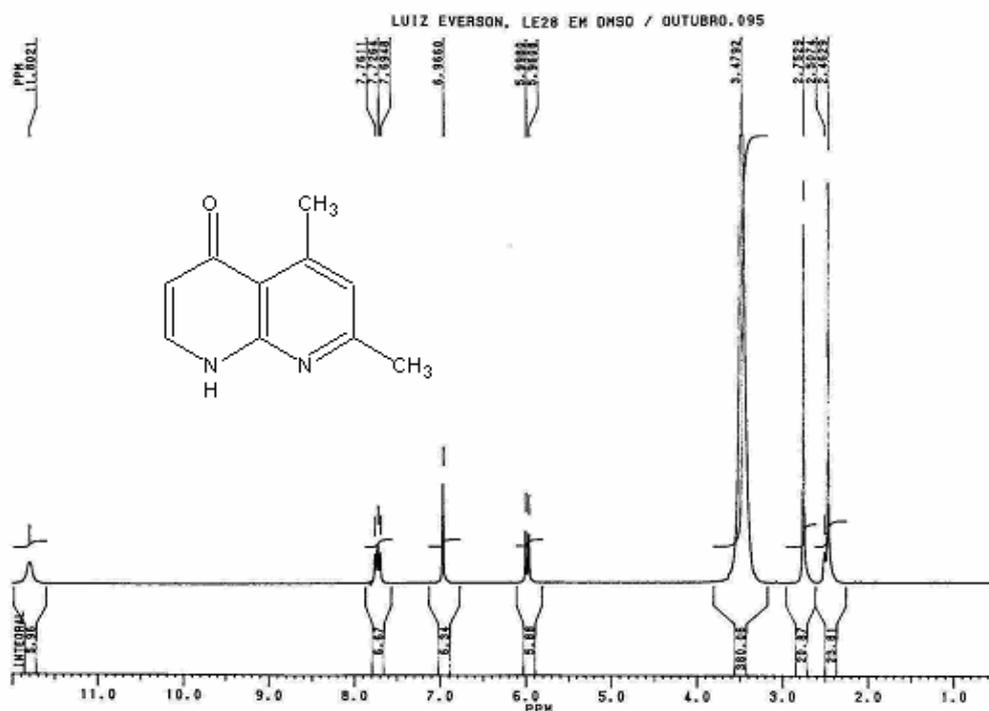
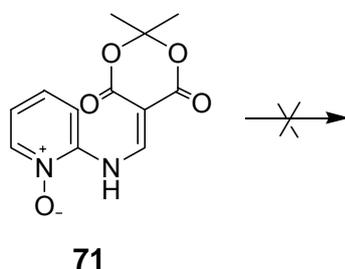


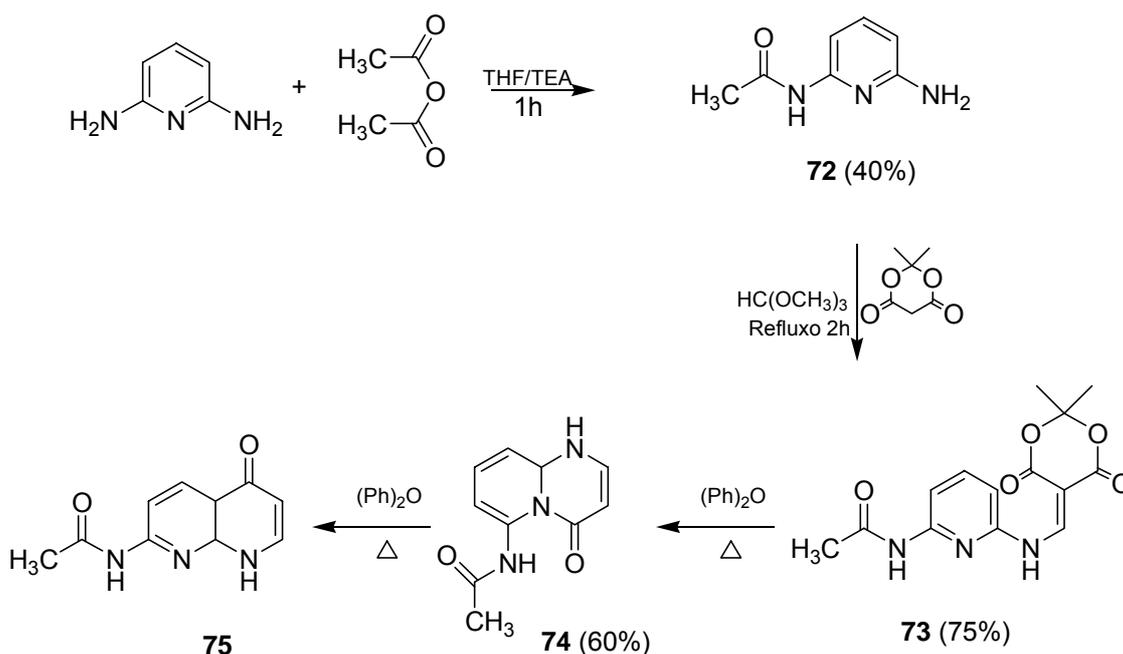
Figura 5. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO) – 5,7-dimetil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (**68**).

Como pode ser observado, a ausência de grupos elétron-doadores na posição 6 do aduto (**66**) levou a formação exclusiva do composto (**70**) (*N*-ciclização). Uma das alternativas que poderia favorecer a *C*-ciclização seria a proteção do nitrogênio piridínico. Desta forma, preparamos o aduto (**71**) na forma de *N*-óxido (ADAMS et al., 1954). O composto (**71**) mostrou-se inerte sob várias condições de termólise. Tal fato é atribuído à desativação da posição 3 em relação às posições 2 e 4 do anel piridínico.



Optou-se então, em promover a ativação da posição 3 através da reação do 5-metoximetilênico do ácido de Meldrum (**40**) com a 2,6-diaminopiridina. Efetuou-se,

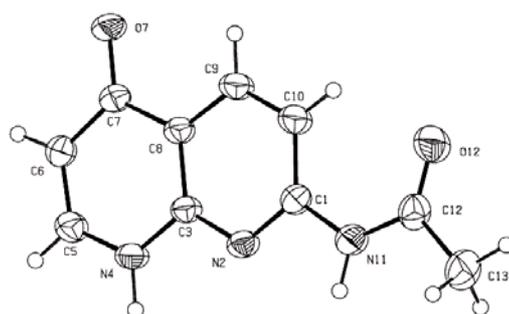
inicialmente, a proteção de um dos grupos NH<sub>2</sub> na forma de acetamida, utilizando-se anidrido acético. O monoacetil derivado (**72**) foi condensado com o 5-metoximetilênico do ácido de Meldrum (**40**), gerado *in situ* pela reação com ortoformato de trimetila (CASSIS et al., 1985). A termólise do aduto (**73**) levou novamente a um produto de N-ciclização, a pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**74**). Esse resultado mostra que o grupo acetamida não ativa a posição 3 do anel piridínico (**Esquema 24**).



**Esquema 24**

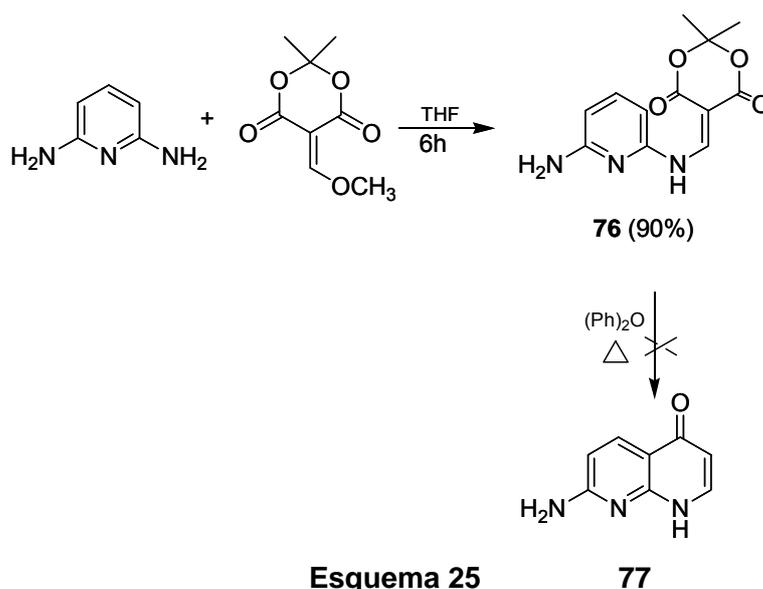
Extensivos estudos de termólise tanto com o aduto (**73**) quanto com o biciclo (**74**), evidenciaram a possibilidade de formação da 1,8-naftiridinona (**75**). A termólise de (**73**) em condições mais brandas (cerca de 150°C) conduziu, inicialmente, ao composto (**74**) que é o produto cinético e precipitou no meio reacional como um sólido cristalino amarelo. O prolongamento do aquecimento por cerca de 10 minutos, levou a reisomerização de (**74**), com a formação de (**75**), que é o produto termodinâmico, e precipitou no meio reacional como um pó amorfo marrom. Por outro lado, o aquecimento em condições enérgicas de (**73**) conduziu diretamente ao composto (**75**). A migração 1-->3N --> C, já foi observada em estudo anteriores, utilizando-se solventes como Downtherm e uma mistura PPA-POCl<sub>3</sub> (HERMECZ et al., 1977).

A estrutura do composto **75** foi estabelecida por difração de raios-X de monocristal (**Figura 6**).

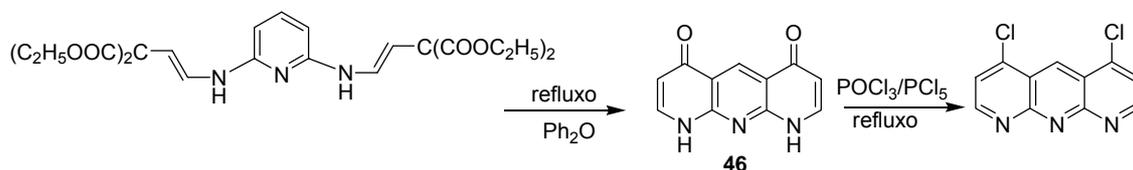


**Figura 6:** Visão em perspectiva da estrutura molecular do *N*-(1,4-diidro-4-oxo-1,8-naftiridin-7-il)acetamida (**75**).

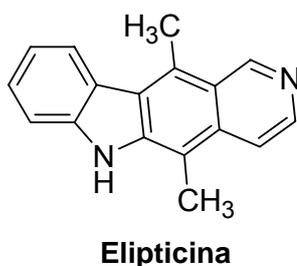
Como foi possível efetuar a monoacetilação da 2,6-diaminopiridina, utilizou-se esta mesma metodologia na preparação do monoadduto (**76**) pela reação da 2,6-diaminopiridina com o 5-metoximetilênico do ácido de Meldrum previamente isolado na relação 1:1 em THF por 6h. O composto (**76**) foi obtido em 90% de rendimento. Desejávamos, através desse procedimento, a obtenção do grupo NH<sub>2</sub> livre na posição 6 e desta forma ativarmos ainda mais o carbono 3 do anel piridínico com o intuito de favorecer a formação do produto de C-ciclização. A termólise de (**76**) nos conduziu a uma mistura complexa de difícil separação devido a sua baixa solubilidade. Tentativas de transformá-lo em um derivado acetilado, para aumentar sua solubilidade, falharam. Acreditamos não se tratar do produto esperado (**77**), pois o composto acetilado é conhecido (FERRARINI et al., 1998) e é preparado pela reação de acetilação da aminonaftiridinona (**77**), com anidrido acético (**Esquema 25**).



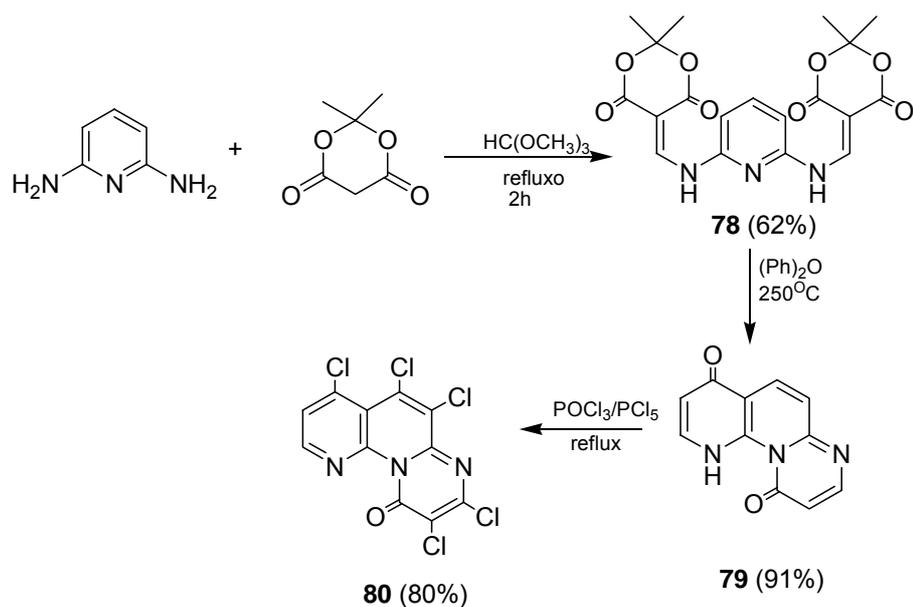
Carboni et al. (1970) efetuaram a ciclização térmica do aduto de EMME com 2,6-diaminopiridina a fim de obter antiridinas do tipo **(46)**. Tal classe de compostos pode ser investigada quanto à atividade antitumoral.



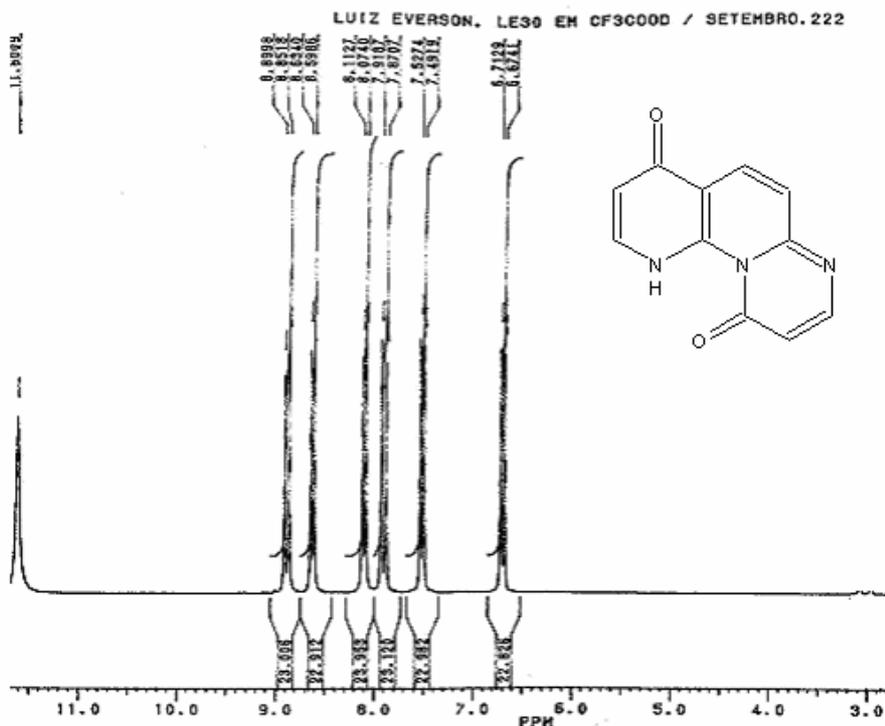
A atividade antitumoral fundamenta-se na estrutura planar das moléculas alvo, pois representa um dos requisitos básicos para fármacos que possam efetivamente se intercalar na dupla fita do DNA como é o caso do alcalóide indólico citotóxico **elipticina** (BUDAVARI, 1996).



O protocolo por nós utilizado para acessar tal classe de compostos, faz uso de 2 equivalentes do 5-metoximetilênico do ácido de Meldrum **(40)** condensado com 1 equivalente de 2,6-diaminopiridina, resultando na formação do bis-aduto **(78)**. Porém, a termociclização de **(78)** levou à formação do composto pirimido[1,2-a]1,8-naftiridinona **(79)** em 56% de rendimento (duas etapas) (**Esquema 26**).



Embora houvesse a possibilidade de formação de dois isômeros, a estrutura do produto angular (**79**) foi elucidada a partir dos dados espectroscópicos. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (**79**) mostrou seis dubletos na região aromática e um singlete do próton NH deslocado para 11,60 ppm (**Figura 7**). Já o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostrou os 11 sinais confirmando a estrutura proposta.

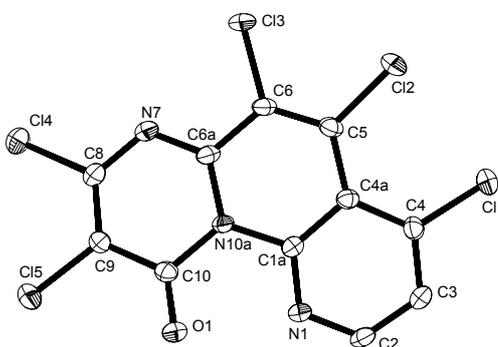


**Figura 7.** RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ) – 4H-pirimido[1,2-a]-1,8-naftiridina-4,10(1H)-diona (**79**).

Este resultado contraria as observações de Carboni et al. (1970), na qual a termociclicação do aduto da 2,6-diaminopiridina com EMME conduziu a dupla C-ciclicação e, portanto à antiridina. Por outro lado, nossos resultados estão em concordância com Harper e Wibberley (1971) que obtiveram o produto angular pirimido[1,2-a]1,8-naftiridínicos a partir de 2-amino-1,8-naftiridina com EMME, porém em modestos rendimentos globais (15%) (PAUDLER et al., 1970).

Como nossa metodologia para a construção de derivados está baseada na preparação de halocompostos, efetuou-se a reação de **(79)** com  $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$  a fim de obter o monoderivado clorado sob as mesmas condições usadas por Carboni et al. (1970). Porém, o tratamento de **(79)** com  $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$  forneceu um produto cujo CHN mostrou ser um composto pentaclorado. O espectro de RMN de hidrogênio apresentou 2 dubletos ( $J= 4,8$  Hz) em 7,65 e 8,63 ppm, indicando claramente que eram hidrogênios vicinais, porém não foi possível definir o padrão de substituição desses átomos de cloros no sistema tricíclico, pois havia três possibilidades de formação de isômeros. Contudo, através da recristalização desse composto em uma mistura 4:1 de acetato/hexano foi possível obter cristais adequados para a análise de raio-X, o qual mostrou tratar-se do composto **(80)**.

O composto **(80)** apresenta fórmula molecular  $\text{C}_{11}\text{H}_2\text{Cl}_5\text{N}_3\text{O}$  com sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1/c$ . As dimensões da célula unitária são  $a = 16.453(3)$   $b = 7.1730(10)$  Å,  $\beta = 107.26(2)^\circ$ ,  $c = 22.368(3)$  Å. O volume é  $2520,9(7)$  Å<sup>3</sup> e  $Z=8$ . Os índices de discordâncias finais encontrados foram:  $R_1=0,0353$  e  $wR_2=0,1113$ . O desenho ORTEP de **(80)** é mostrado na **Figura 8** (a numeração dos átomos é arbitrária).

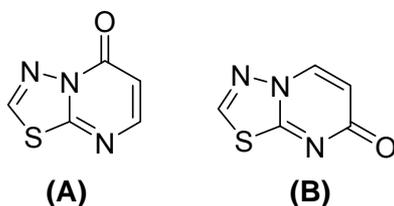


**Figura 8:** Visão em perspectiva da estrutura molecular do 4,5,6,8,9-Pentacoloro-10-oxo-pirimido[1,2-a]1,8-naftiridina **(80)**.

---

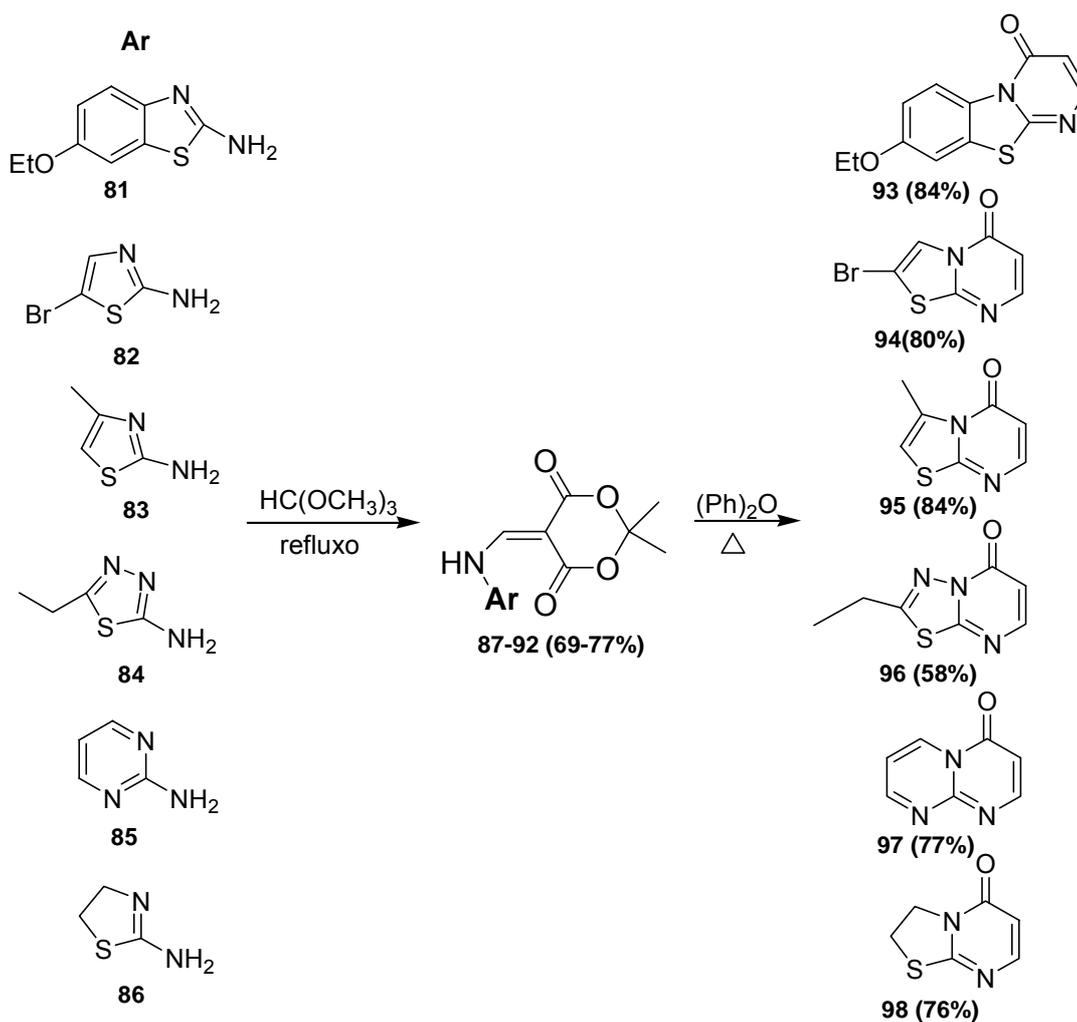
## 11.2 Síntese de Tiazapirimidinonas

Uma série de protocolos sintéticos são descritos para o acesso aos núcleos tiazolopirimidinona e pirimidopirimidinona. Destacam-se o emprego de 2-aminotiazóis ou 2-aminotiadiazóis em uma reação de condensação com  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -clorovinilcetonas e aldeídos, acetais de  $\beta$ -ceto aldeídos e aldeído malônico formando seus respectivos adutos (KORNIS, 1982). A posterior ciclização ocorre comumente em ácido polifosfórico (PPA),  $\text{POCl}_3$ , trifluoreto de Boro ou anidrido acético na presença de ácido sulfúrico (EL-ASHMAWY et al., 1991), que conduz aos derivados do tipo **A** e **B**.



Assim, decidiu-se investigar a formação de tais núcleos com o uso do 5-metoximetileno do ácido de Meldrum (**40**) e observar o comportamento dos referidos adutos em reações de termólise com éter difenílico.

Os aminoazóis (**81-86**) foram submetidos à reação de condensação com o 5-metoximetilênico do ácido de Meldrum (**40**) formando os adutos (**87-92**) em 69- 78% de rendimento. Os adutos foram termociclizados em éter difenílico em diferentes temperaturas gerando os derivados aza - e tiapirimidinona (**93-98**) em 58-77% de rendimento (**Esquema 27**).



### Esquema 27

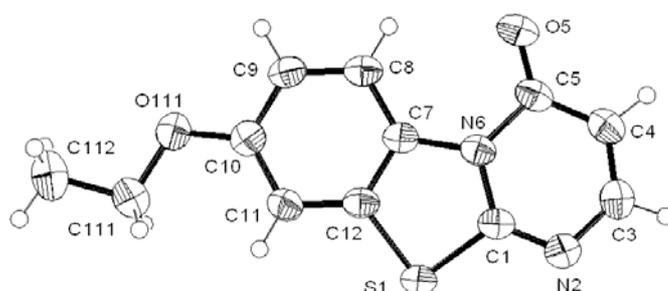
Observou-se que a condição padrão de termólise, quando se usa éter difenílico como solvente (250°C) na preparação de naphtridinas, não pôde ser empregada para todos os substratos utilizados, visto que em alguns casos conduzia à completa carbonização do produto. Os dados são sumarizados na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Condições reacionais e rendimentos obtidos na Termólise dos Adutos **87-92**.

Adutos	Rendimento (%)	Condições da Termólise (°C)	Rendimento Termólise (°C)
87	69	220	66
88	75	150	62
89	74	150	74
90	75	250	58
91	77	250	77
92	78	200	63

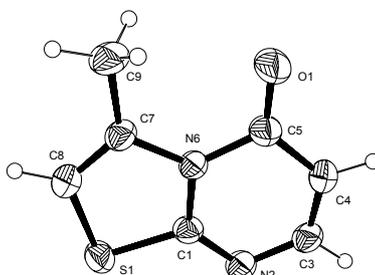
Por outro lado, administrando-se as condições de termólise foi possível obter derivados tiazapirimidinona e tiadiazapirimidinona como sólidos cristalinos adequados à resolução por difração de raios-X de monocristal. Ou seja, os cristais foram formados no meio reacional imediatamente após a termólise, sem necessidade de recristalização. Assim, a estrutura dos compostos **(93, 95 e 96)** foi estabelecida pela análise de raios-X de monocristal.

O composto **(93)** apresenta fórmula molecular  $C_{12}H_{10}N_2O_2S$  em um sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P 2 1/C$ . Os índices de discordâncias finais encontrados foram:  $R_1=0,0420$  e  $wR_2= 0,1042$ . O Desenho ORTEP é mostrado na **Figura 9** (a numeração dos átomos é arbitrária).



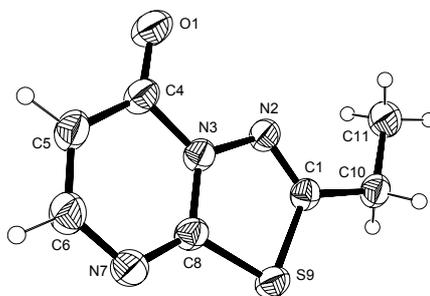
**Figura 9:** Visão em perspectiva da estrutura molecular do composto 8-Etóxi-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-4-ona **(93)**.

O derivado tiazapirimidinona **(95)** apresenta fórmula molecular  $C_7H_6N_2OS$  com sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial  $Pbca$ . Os índices de discordâncias finais encontrados foram:  $R_1=0,0482$  e  $wR_2= 0,1457$ . O desenho ORTEP de **(95)** é mostrado na **Figura 10** (a numeração dos átomos é arbitrária). Por tratar-se de um análogo do composto **(18)** pode ser considerado um potencial candidato para aplicações terapêuticas.



**Figura 10:** Visão em perspectiva da estrutura molecular do 3-Metil-5H-[1,3,4]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona **(95)**.

O derivado tiadiazapirimidinona (**96**) apresenta fórmula molecular  $C_7H_7N_3OS$  em um sistema cristalino trigonal e grupo espacial R-3. Os índices de discordâncias finais encontrados foram:  $R_1=0,0405$  e  $wR_2= 0,1187$ . O desenho ORTEP de (**96**) é mostrado na **Figura 11** (a numeração dos átomos é arbitrária).

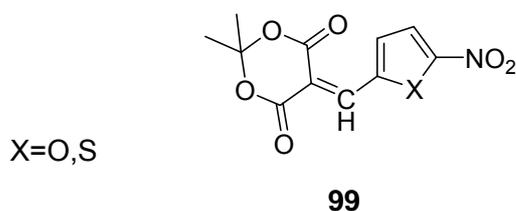


**Figura 11:** Visão em perspectiva da estrutura molecular do 2-Etil-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**96**).

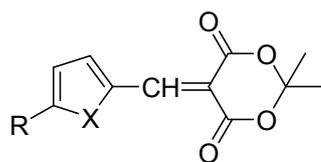
### 11.3 Síntese de derivados 5-aminometilênicos do ácido de Meldrum

Muitos derivados heterocíclicos do ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) têm sido preparados e bem estudados do ponto de vista sintético e estrutural (CHEN, 1991), contudo, suas propriedades biológicas são pouco exploradas.

A literatura relata a preparação de derivados 5-arilideno do ácido de Meldrum do tipo (**99**) pela condensação de 2-furano e 2-tiofeno-carbaldeídos para estudos de suas propriedades antimicrobiana e antibacteriana (HERZOG, REINSHAGEN, 1976).



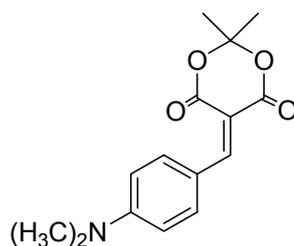
A atividade psicotrópica e citotóxica de alquilgermânio e alquilsilício derivados furanil e tienil (**100**) foi recentemente descrita. Neste estudo, observou-se que na série do furano, compostos com germânio apresentam uma toxicidade 11,5 vezes menor que análogos de carbono e 4 vezes menor que análogos de silício. Além disso, o composto (**100**) contendo  $R= Et_3Si$  e  $X= O$ , apresentou atividade neurotrópica e citotóxica (LUKEVICS et al., 2003).



**100**

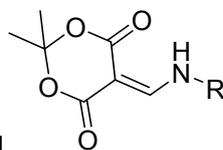
**R= H, Me, Et, Me<sub>3</sub>C, Me<sub>3</sub>Si, Et<sub>3</sub>Si, Me<sub>3</sub>Ge e X= O,S**

Recentemente, Flores et al. (2004) empregaram o composto **(101)** como indicador de polaridade do meio. O composto apresenta solvatocromismo positivo, sendo sensível para o binômio dipolaridade-polarizabilidade e acidez do meio.



**101**

A busca por algum estudo que demonstrasse a atividade biológica com derivados 5-aminometilenos do ácido de Meldrum, nos levou a uma patente de 1965 (STERLING, 1965). O experimento com compostos do tipo **(102)** foi executado nas doses de 400 e 200 mg/kg/dia a ratos infectados com o vírus da vaccina. A patente relata que ocorreu um tempo de sobrevivência 30 vezes maior em camundongos tratados em comparação com os não tratados e levou a cura cerca de 80% dos animais testados.



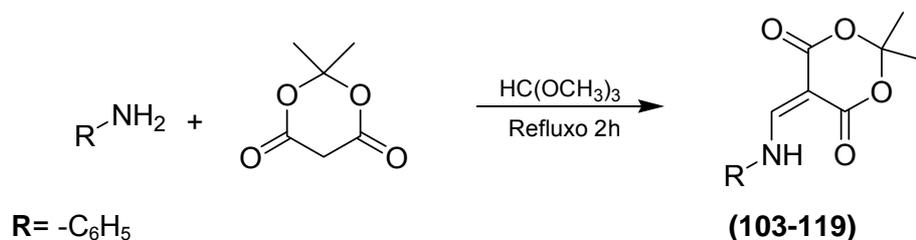
**R= naftil,piridil,pirimidinil,pirazinil**

**102**

Como pode ser constatado nos relatos da literatura, existem ainda algumas possibilidades de exploração seja do ponto de vista farmacológico ou analítico, para compostos baseados no ácido de Meldrum. Como isso em mente, optou-se pela síntese de uma pequena biblioteca de derivados arilaminometilênicos do ácido de Meldrum com o intuito de explorar a aplicação biológica dos mesmos. Tais resultados serviram de base para triagem de protótipos baseados nesta classe de compostos.

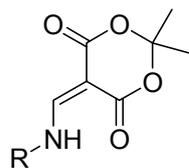
---

Como relatado anteriormente, o derivado aminometilênico pode ser obtido pela condensação de uma arilamina com o composto 5-(metoximetileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**40**), gerado *in situ* a partir da reação de (**30**) com ortoformato de trimetila (CASSIS et al., 1985) (**Esquema 28**).



**Esquema 28**

Assim, preparou-se derivados aminometilênicos do ácido de Meldrum, explorando a reatividade química de diferentes núcleos heterocíclicos com o objetivo de avaliar o potencial biológico dos mesmos (**Esquema 28**) e **Tabela 3**.

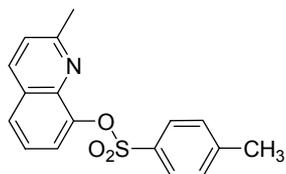


**Tabela 3 : Adutos do Ácido de Meldrum**

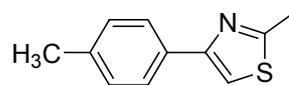
Composto	Substituinte (R)	Composto	Substituinte (R)
103		111	
104		112	
105		113	
106		114	
107		115	
108		116	
109		117	

---

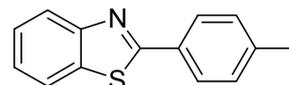
110



118

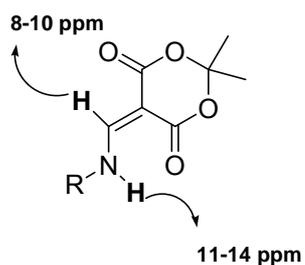


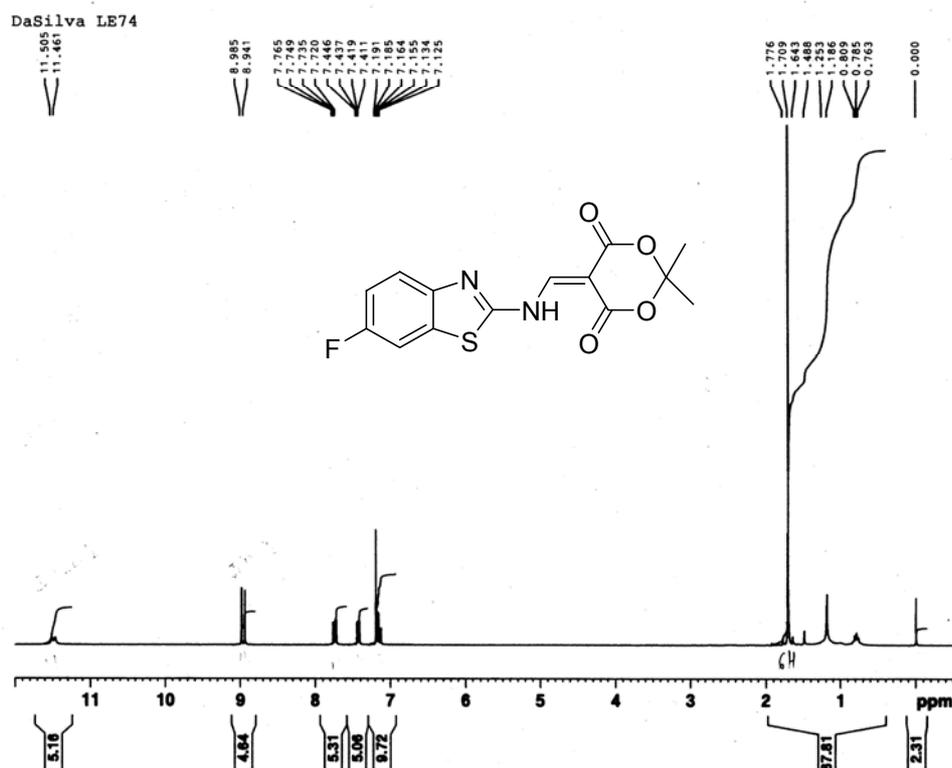
119



---

Os compostos foram caracterizados por RMN de hidrogênio, onde se observa dois dubletos com constante de acoplamento de aproximadamente ( $J = 13,5$  Hz). Estes sinais referem-se aos prótons amínico e olefínico, característicos do sistema vinílico de amida secundária. O sinal das metilas aparece em 1,76 ppm aproximadamente como um singleto, indicando que as mesmas encontram-se no mesmo ambiente químico como pode ser observado no espectro de hidrogênio (**Figura 12**).



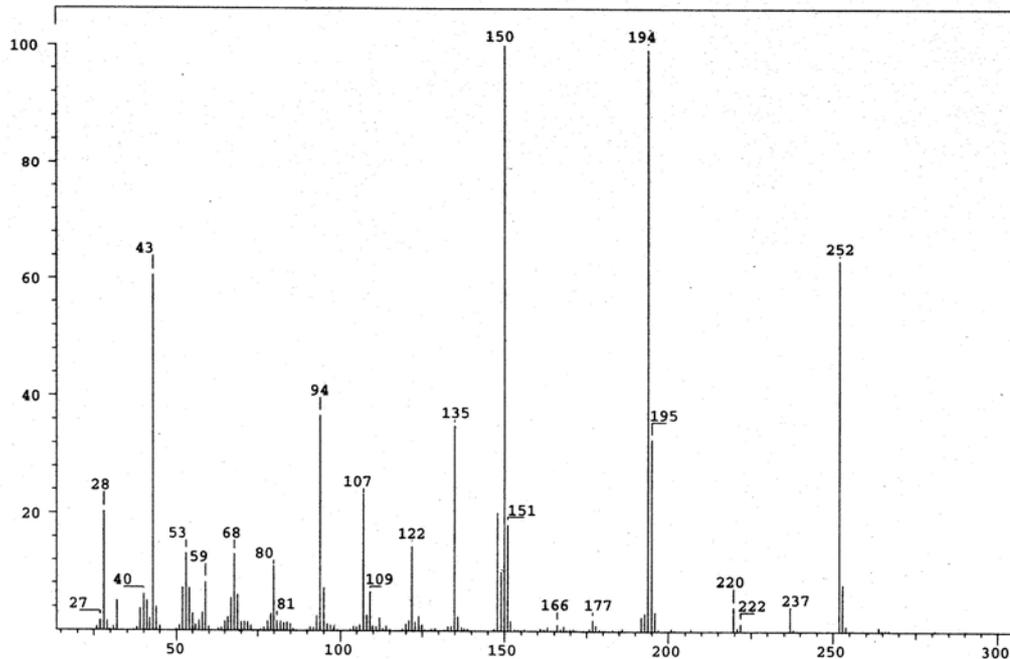


**Figura 12:** RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) – 5-((6-Fluorbenzotiazol-2-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**111**).

O espectro de massas de derivados aminometilênicos do ácido de Meldrum apresentam comportamentos semelhantes de fragmentação. Para o composto (**113**) o maior fragmento do íon molecular é perda de acetona (M-58, pico base). A perda de  $\text{CO}_2$  leva a formação do íon em  $m/e=150$  (**Figura 13**).

SPEC: 60819  
 Samp: LE 88  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: Rudolph Client: Da Silva  
 Base: 149.9 Inten: 3681765  
 Norm: 149.9 RIC: 28046176  
 Peak: 1000.00 mmu  
 Data: +/37>59

15-Nov-05 REG: 01:10.3 #9  
 Start: 12:53:18 59  
 Study:  
 Inlet:  
 Masses: 20 > 800  
 #peaks: 283



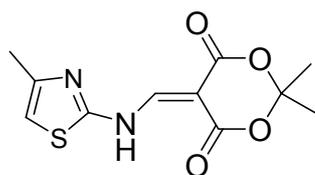
**Figura 13:** Espectro de massa do composto 5-((5-Metilisoxazol-3-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**113**).

O espectro de IV destes adutos, mostra bandas em  $3225\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{N-H}}$ ),  $2994\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-H}}$  alifático) e um conjunto de três bandas em  $1738, 1696$  e  $1686\text{ cm}^{-1}$ , referentes ao sistema  $-\text{N}=\text{C}=\text{C}-(\text{C}=\text{O})_2$  vinílico de amida.

A obtenção de derivados aminometilênicos do ácido de Meldrum, possibilitou a observação, através da resolução de raio-X de monocristal, de interessantes características conformacionais.

É bem descrito na literatura que a atividade biológica, bem como a geometria das moléculas são influenciadas por ligações de hidrogênio intramolecular (KUCSMAN; KAPOVITS, 1985). Além disso, tal assunto é objeto de pesquisa corrente em química, devido à influência dessas interações no desenho de novos protótipos de substâncias biologicamente ativas, bem como no suporte para o entendimento de propriedades em nível local, as quais governam a formação de agregados ou cristais, muito úteis em química supramolecular (BERNSTEIN et al., 1995).

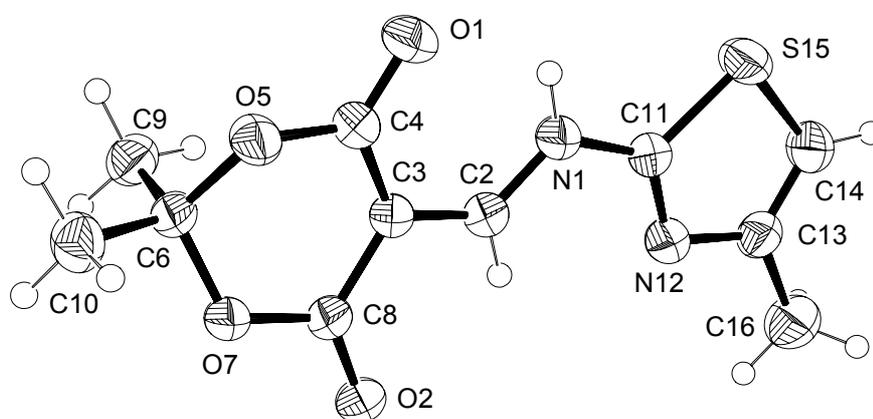
Assim, a análise estrutural do composto (**89**) forneceu indicativos em termos de distância e ângulos de ligação em relação a outros derivados do ácido de Meldrum (BLAKE et al., 1994).



89

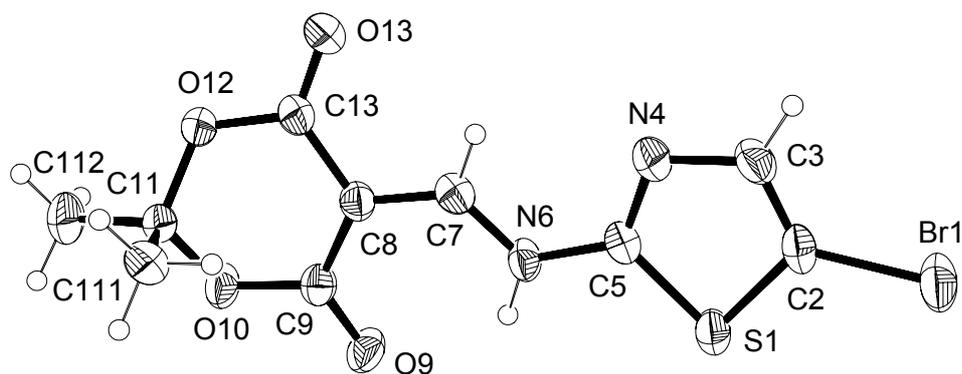
Trata-se de um composto quase planar, no qual o anel 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona exibe uma conformação “half chair” (meia cadeira). Ademais, o NH apresenta uma ligação de hidrogênio intramolecular com o oxigênio carbonílico **N1-H1---O1** de 2,16 Å, formando um anel de seis membros. Uma outra ligação de hidrogênio intermolecular **N1-H1---O1'**, com uma distância **H---O** de 2,16 Å é também observada.

O composto (**89**) apresenta fórmula molecular  $C_{11}H_{12}N_2O_4S$  com sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2\ 1/c$ . As dimensões da célula unitária são  $a = 5.6384(6)$   $b = 18.562(4)$  Å,  $\beta = 103.140(11)^\circ$ ,  $c = 11.920(2)$  Å. O volume é  $1214.9(3)$  Å<sup>3</sup> e  $Z=4$ . Os índices de discordâncias finais encontrados foram:  $R_1 = 0,0418$  e  $wR_2 = 0,1246$ . O desenho ORTEP de (**89**) é mostrado na **Figura 14** (a numeração dos átomos é arbitrária).

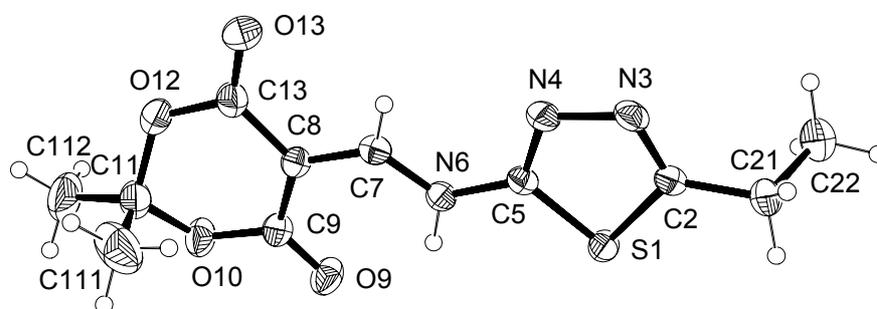


**Figura 14:** Visão em perspectiva da estrutura molecular do 2,2-Dimetil-5((4-metil-tiazol-2-ilamino-metileno))-1,3-dioxano-4,6-diona (**89**).

Comparativamente, pôde-se verificar comportamento semelhante na análise de raios-X dos compostos (**88**) e (**90**) (**Figura 15 e 16**). A deslocalização do par de elétrons livre do átomo de nitrogênio através do anel (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) pode ser favorecida em direção a um dos dois grupos carbonílicos, induzindo à ligação de hidrogênio intramolecular **N6-H6---O9**, o que resulta na formação do anel de seis membros (BLAKE et al., 2003).



**Figura 15:** Visão em perspectiva da estrutura molecular do 5-(5-Bromotiazol-2-ilamino-metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**88**).

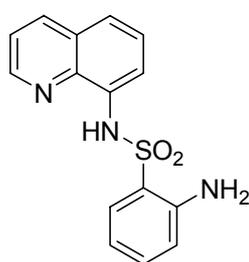


**Figura 16:** Visão em perspectiva da estrutura molecular do 5-(5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino-metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**90**).

Por analogia, ligações de hidrogênio do tipo **C-H...O** são bem conhecidas, porém apenas recentemente têm recebido mais atenção. O reconhecimento de que tais interações não são apenas uma consequência do empacotamento cristalino, mas sim, que as mesmas contribuem por vezes decisivamente nesse empacotamento, contribuiu para um extenso estudo dessa classe de interações fracas na química supramolecular e na química medicinal, em especial no que tange aos aspectos responsáveis pelo reconhecimento substrato-receptor no desenho de novos fármacos. Assim, interações do tipo **C-H...O** são estimadas, pela avaliação de seus ângulos e distâncias. Por extensão, até que ponto as interações **N-H...O** podem influenciar de fato na possível atividade biológica dos compostos a serem preparados, ainda não sabemos, mas sem sombra de dúvidas é um fator que merece uma atenção cuidadosa.

#### 11.4 Síntese de Quinolinas

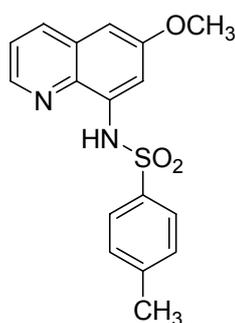
Derivados quinolínicos são de reconhecida importância sintética e de relevância farmacológica pronunciada. Recentemente, Kim e colaboradores, selecionaram o composto 2-amino-*N*-quinolin-8-il-benzenosulfonamida (**120**) como “composto modelo” de destacada ação citotóxica. Este derivado sulfonamídico foi usado com sucesso no processo de apoptose, induzindo à morte células leucêmicas e células cancerígenas com IC<sub>50</sub> na faixa de 0,005-10μM (KIM et al., 2005).



**120**

Como anteriormente destacado, o desenvolvimento de sensores fluorescentes para a detecção de espécies iônicas tem sido o foco de muitos pesquisadores em anos recentes (PRODI et al., 2000). Assim, a busca por fluoróforos metal-específicos é de importância no entendimento do papel neurobiológico destes metais no cérebro (ZHENG et al. 2005).

Como exemplo clássico, tem-se o composto 6-metóxi-8-(*p*-toluenosulfonamido)-quinolina (TSQ) (**121**) que é um dos mais utilizados fluoróforos para a detecção de zinco em sistemas vivos (HENDRICKSON et al., 2003). Além disso, estudos recentes têm evidenciado que a terapia com metais quelados, tais como zinco e cobre, pode contribuir para a agregação do peptídeo β-amilóide (Aβ) e a deposição de placas senílicas. Tais interações entre Aβ e estes metais podem beneficiar pacientes com mal de Alzheimer (CARDOSO et al., 2005).

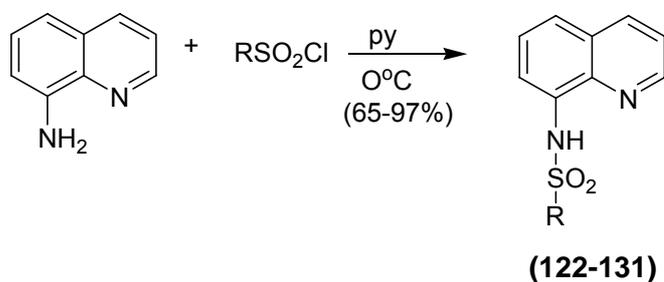


**121**

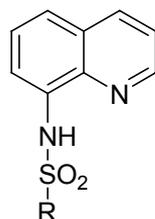
---

Com isso em mente, postulou-se a síntese de uma série de derivados 8-aminoquinolinossulfonamídicos e a formação de complexos de zinco e cobre no intuito de avaliar o comportamento frente à proteína A $\beta$  (OPAZO et al., 2006).

Inicialmente, submeteu-se a 8-aminoquinolina (PRICE et al., 1949), comercialmente disponível, a uma reação com diferentes clorosulfonil-derivados em piridina (FAHRNI et al., 1998), conforme **Esquema 29** e **Tabela 4**. Os derivados sulfonamídicos foram facilmente isolados pela adição de água no meio reacional o que levou a precipitação do material. As respectivas sulfonamidas foram obtidas em bons rendimentos e recristalizadas em uma mistura metanol/diclorometano (1:1).



**Esquema 29**

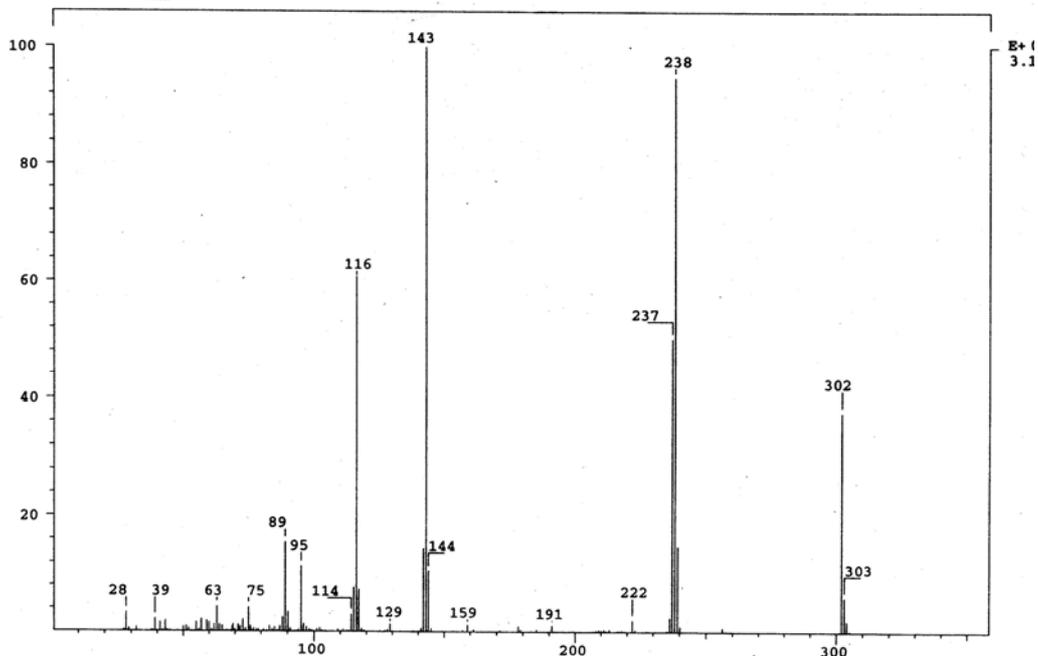


**Tabela 4 : Derivados 8-arilsulfonamídicos**

Composto	Substituinte (R)	Composto	Substituinte (R)
122		127	
123		128	
124		129	
125		130	
126		131	

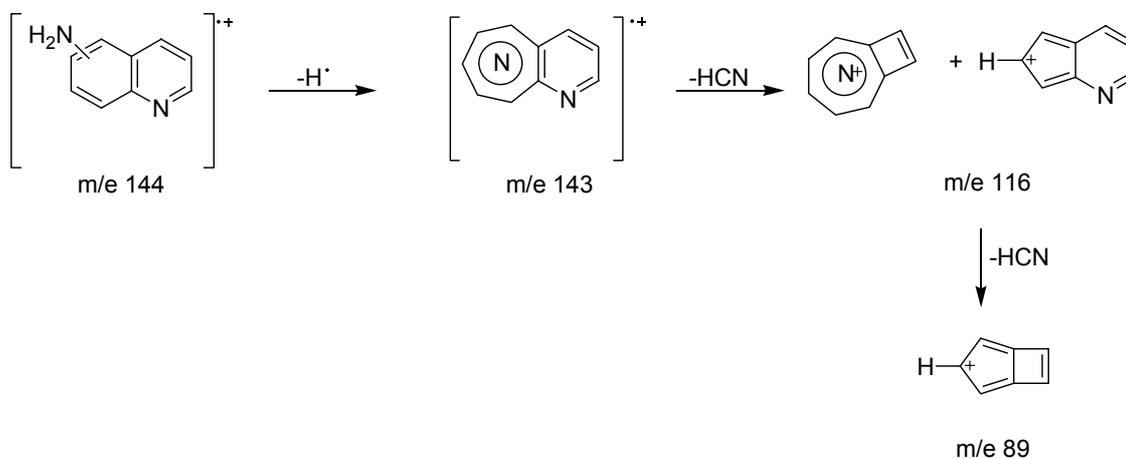
Os compostos foram caracterizados por RMN de hidrogênios e espectrometria de massas bem como por HPLC a fim de avaliar a pureza. O espectro de massas desses derivados apresentou um fragmento em comum em  $m/e=143$  (pico base) referente à perda da porção sulfonamídica, **Figura 17**.

SPEC: 60422 25-Jul-05 Elapse: 01:00.3 15  
 Samp: LE 32 Start : 12:11:08 26  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: Rudolph Client: Da Silva Inlet :  
 Base: 143.1 Inten : 3148314 Masses: 20 > 1030  
 Norm: 143.1 RIC : 16260886 #peaks: 181  
 Peak: 1000.00 mmu



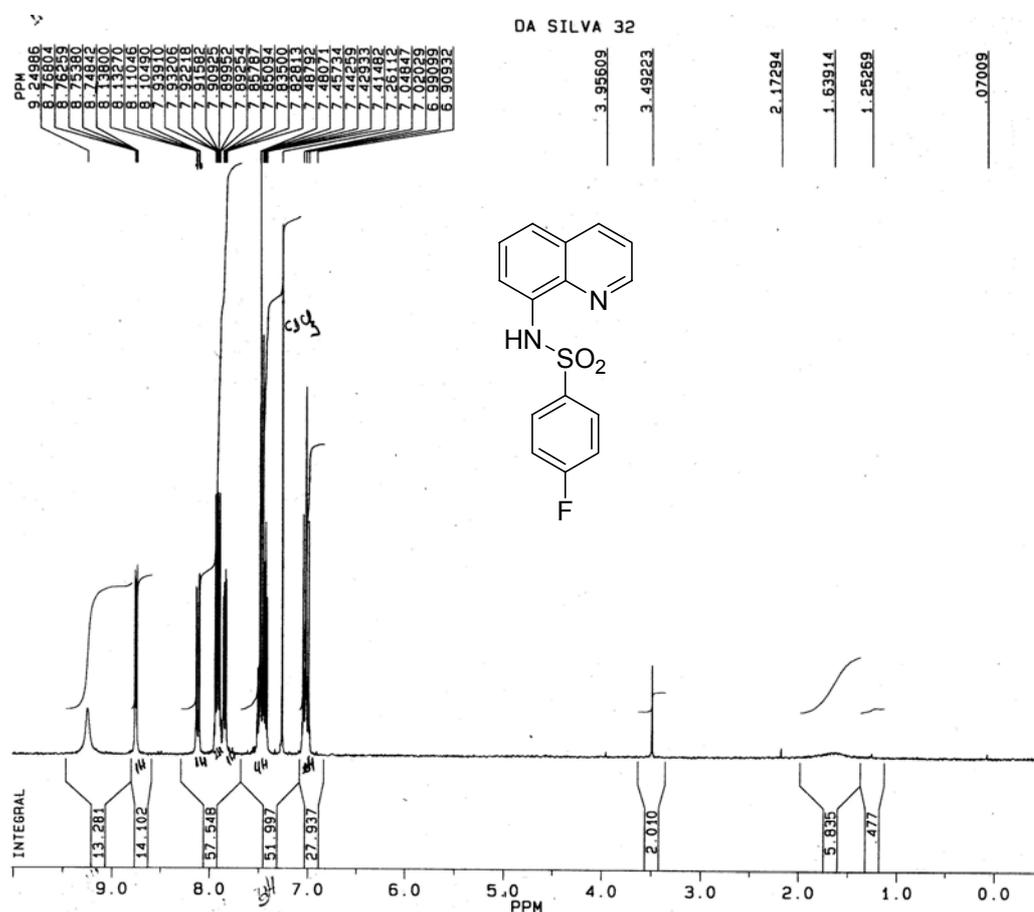
**Figura 17:** Espectro de massas do composto 4-Fluoro-*N*-(quinolin-8-il) benzenosulfonamida (**124**).

Para o caso de aminoquinolinas, com grupamento amino na porção benzenóide da molécula, este fragmento também pode ser atribuído à eliminação de hidrogênio com expansão do anel (BROWN et al., 1970) (**Esquema 30**). A perda consecutiva de HCN leva ao fragmento  $m/e=116$  e 89, como pode ser evidenciado no espectro de massas do composto **124** (**Figura 17**).



**Esquema 30**

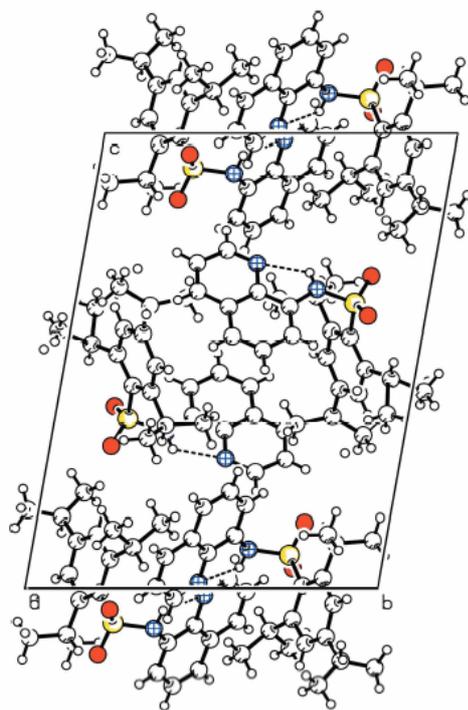
O espectro de RMN de hidrogênio contribui para a elucidação das estruturas propostas pela presença de um singlete em  $\delta$  9,24 ppm, referente ao hidrogênio imídico NH (**Figura 18**).



**Figura 18:** RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) – 4-Fluoro-N-(quinolin-8-il) benzenosulfonamida (**124**).

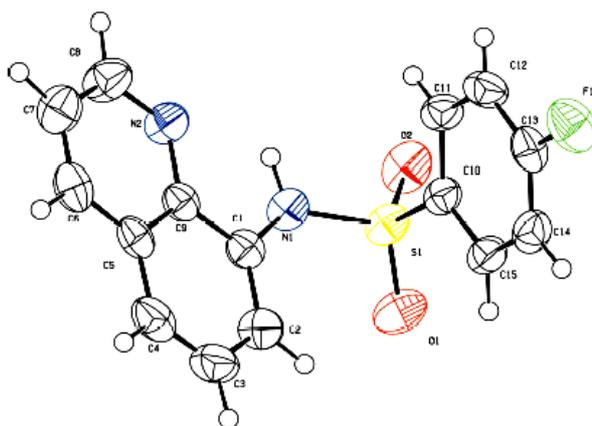
A presença de uma banda em  $3250\text{ cm}^{-1}$  no espectro de IV relativa ao estiramento N-H da porção sulfonamídica também contribui para a identificação do composto (KIMBER et al., 2000).

A análise de raios-X dos compostos (**123**) e (**124**) revela interessantes características. O composto (**123**) apresenta duas moléculas independentes na unidade assimétrica, com ângulo diedro entre o anel quinolínico e a porção benzenóide de  $66,5$  e  $-61,2^\circ$  respectivamente. Além disso, é possível observar uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio amídico (NH) e o nitrogênio quinolínico com distâncias de  $2,30$  e  $2,13\text{ \AA}$ , conforme **Figura 19**.



**Figura 19:** Empacotamento molecular do composto 2,4,6-Triisopropil-*N*-(8-quinolil)benzenosulfonamida (**123**), com as ligações de hidrogênio mostradas como linhas tracejadas.

No composto (**124**) (**Figura 20**) o ângulo de torção C1—N1—S1—C10 entre o anel quinolínico e o anel benzenóide é de  $-59^\circ$ . Por outro lado, novamente o hidrogênio amídico apresenta uma ligação de hidrogênio intramolecular bifurcada tanto com o nitrogênio quinolínico quanto com o oxigênio sulfonílico (**Tabela 5**).

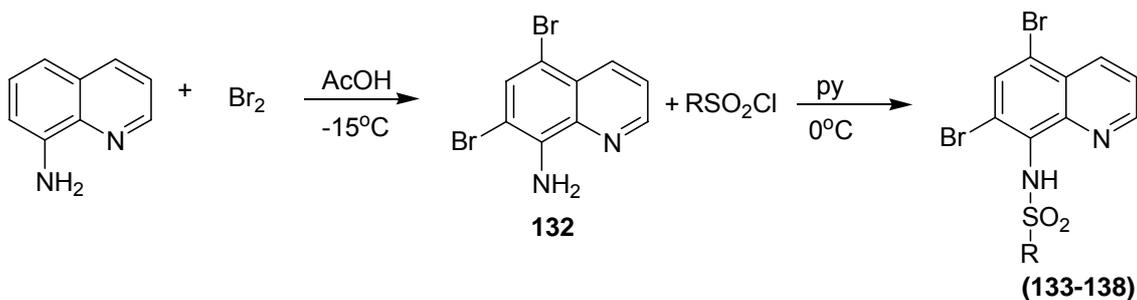


**Figura 20:** Estrutura molecular do composto 4-Fluor-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamida (**124**), a numeração é arbitrária.

**Tabela 5.** Comprimento (Å) e ângulo (°) das ligações de hidrogênio (**124**).

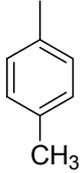
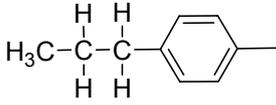
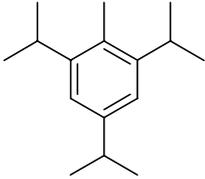
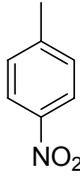
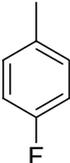
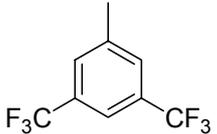
D-H---A	D-A	H---A	D---A	D-H---A
N1-H1N---N2	0,89	2,258	2,682	109
N1-H1N---O2	8,89	2,53	3,330	150
C8-H8---F1	1,01	2,48	3,413	154

A possibilidade de estendermos a metodologia aplicada na síntese destes derivados nos conduziu à preparação de compostos com substituintes na porção quinolínica. Assim, pelo tratamento do composto 8-aminoquinolina com bromo em ácido acético, obteve-se o composto dibromado (**132**) (ELDERFIELD; CLAFLIN, 1952). A reação de (**132**) com diferentes cloretos de sulfonila forneceram os derivados sulfonamídicos (**133-138**) em bons rendimentos (50-82%) (**Esquema 31**) e **Tabela 6**.

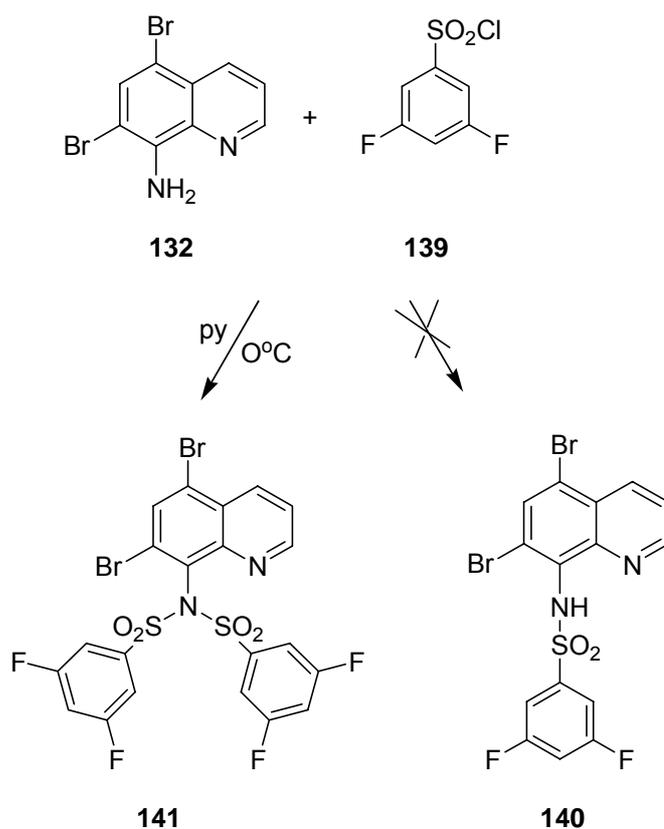


**Esquema 31**

**Tabela 6 : Derivados 5,7-Dibromo-8-arilsulfonamídicos**

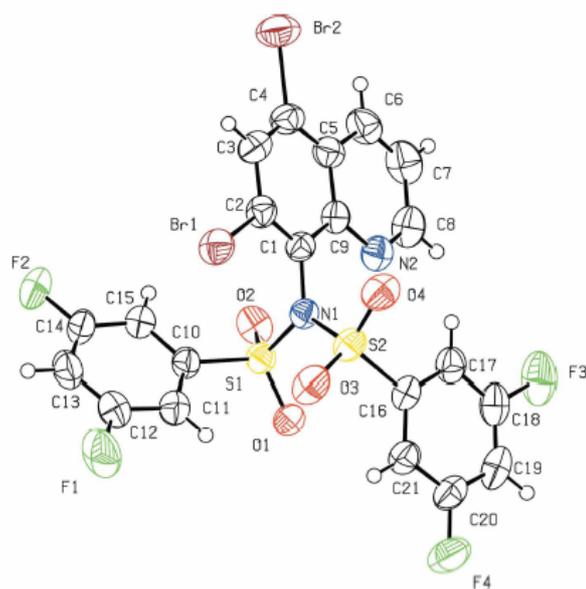
Composto	Substituinte (R)	Composto	Substituinte (R)
133		136	
134		137	
135		138	

O tratamento de **(132)** com o cloreto derivado **(139)** não conduziu ao composto desejado **(140)**. O acompanhamento da reação através de CCD indicava ainda, após 2 dias de reação, uma grande quantidade de material de partida. Porém, com a adição de um excesso de **(139)**, houve o aparecimento de uma nova mancha na CCD. O composto foi isolado pela adição de água, o que levou à precipitação de um sólido amorfo. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  deste sólido amorfo indicou a ausência do próton N-H em campo baixo, indicando tratar-se de um produto dissubstituído no nitrogênio amídico. Isto pôde ser confirmado pela análise da estrutura de raios-X (**Esquema 32**).



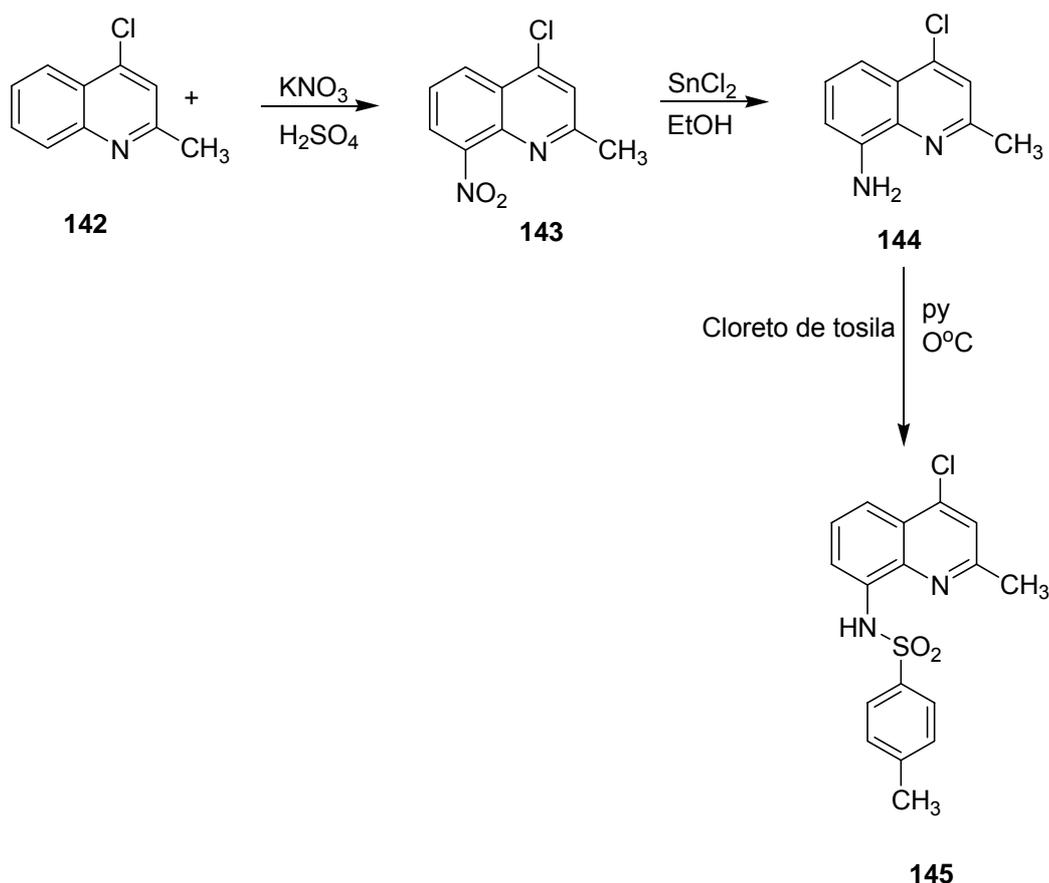
**Esquema 32**

A estrutura do composto (**141**) foi inequivocadamente estabelecida por difração de raios-X de monocristal (**Figura 21**).



**Figura 21:** Estrutura molecular do composto *N*-(5,7-Dibromo-8-quinolil)-bis-3,5-difluorbenzenosulfonamida (**141**), a numeração é arbitrária.

Dando prosseguimento à obtenção de derivados 8-aminoquinolinosulfonâmicos, preparou-se então o composto **(145)**, a partir do comercialmente disponível 2-metil-4-cloro-quinolina **(142)**. O nitro derivado **(143)** foi obtido em 48% de rendimento pelo tratamento com ácido sulfúrico e nitrato de potássio conforme procedimento descrito na literatura (KIMBER et al., 2003). O composto foi isolado após cromatografia com SiO<sub>2</sub> utilizando uma mistura de diclorometano/hexano (9:1) como eluente. O outro produto isolado foi identificado como sendo o isômero 5-nitro através da comparação com ponto de fusão da literatura (KIMBER et al. 2003). A redução do grupo nitro foi efetuada com cloreto de estanho (II) em etanol (BELLAMY; OU, 1984). O amino derivado foi imediatamente submetido à reação com o cloreto de tosila fornecendo o derivado sulfonâmico **(145)** (70%) (**Esquema 33**).

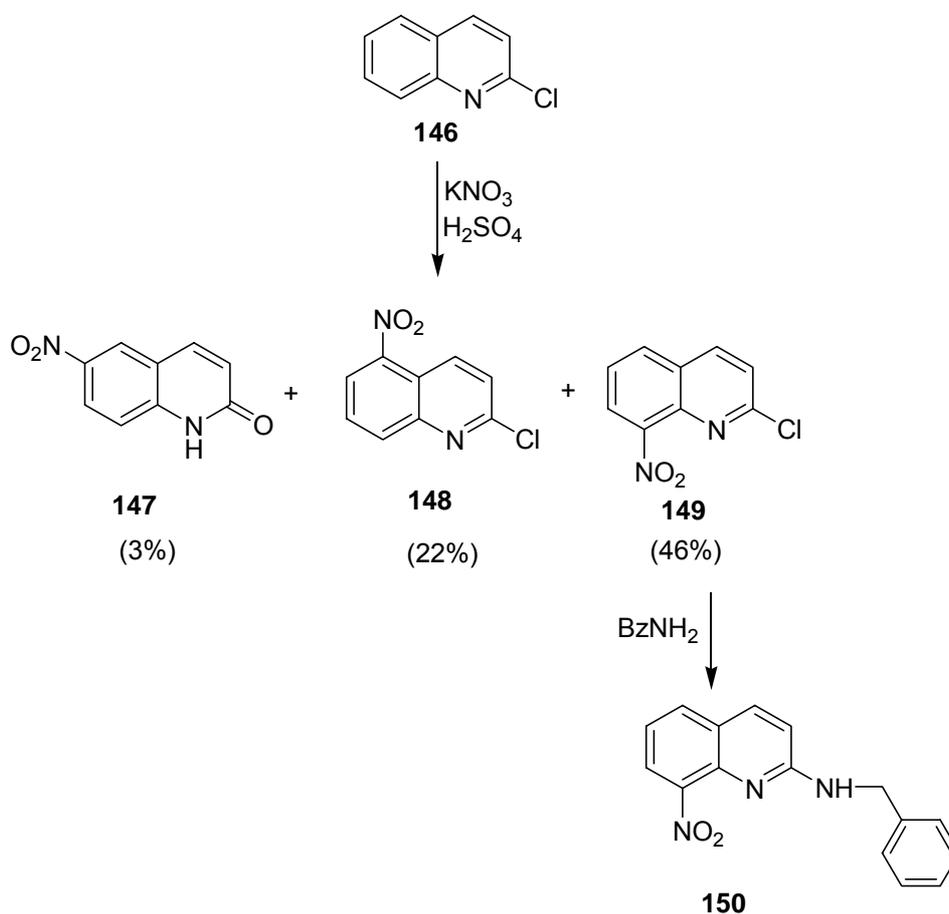


**Esquema 33**

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **(145)** mostrou sinais característicos inerentes à estrutura proposta tais como: dois singletos em 2,53 e 2,86 ppm relativos às 2 metilas e um singlete assinalado em 9,44 ppm relativo ao grupo NH da sulfonamida e que

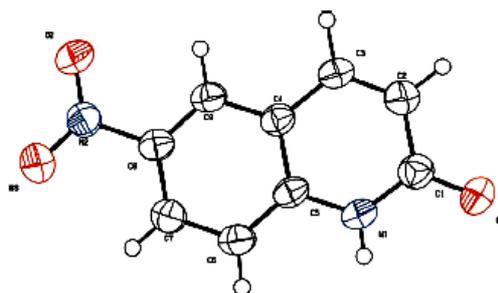
desaparece na presença de D<sub>2</sub>O. Além do mais, o espectro de massas apresentou o pico do íon molecular em 346 e o pico base em 191, referente à perda da molécula do grupo -SO<sub>2</sub>RCH<sub>3</sub>.

A fim de estender a metodologia à preparação de outros derivados, o análogo 2-cloroquinolina (**146**) (BACHMANN et al., 1944) foi escolhido nesta investigação por possibilitar reações de substituição sobre o átomo de cloro (DEINET et al., 1946; MARTÍNEZ-GRUEIRO et al., 2005). Assim, o tratamento de (**146**) com uma mistura de ácido sulfúrico e nitrato de potássio, levou à obtenção dos nitro-derivados (**147-149**) após separação cromatográfica em sílica, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1) como eluente (**Esquema 34**).



**Esquema 34**

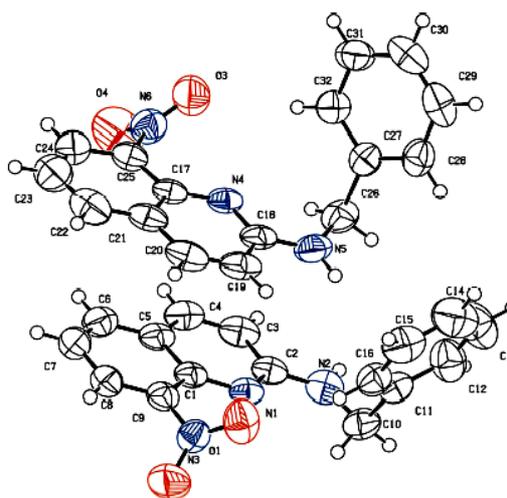
O composto minoritário (**147**) foi obtido em apenas 3% de rendimento e teve sua estrutura estabelecida por difração de raios-X de monocristal (**Figura 22**).



**Figura 22:** Estrutura molecular do composto 6-Nitroquinolin-2(1H)-ona (**147**), a numeração é arbitrária.

O tratamento do derivado (149) com benzilamina em excesso sob aquecimento (FOX et al., 1951), conduziu ao derivado *N*-benzil-substituído (150) em 84% de rendimento. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrou um singlete em 4,49 ppm referente ao grupo  $\text{CH}_2$ , um singlete em 5,30 ppm do grupo NH (troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), como sinais característicos da porção *N*-benzil. Contudo, tentativas de redução de (150) e posterior conversão no derivado sulfonamídico falharam. Estudos com esse composto estão em andamento.

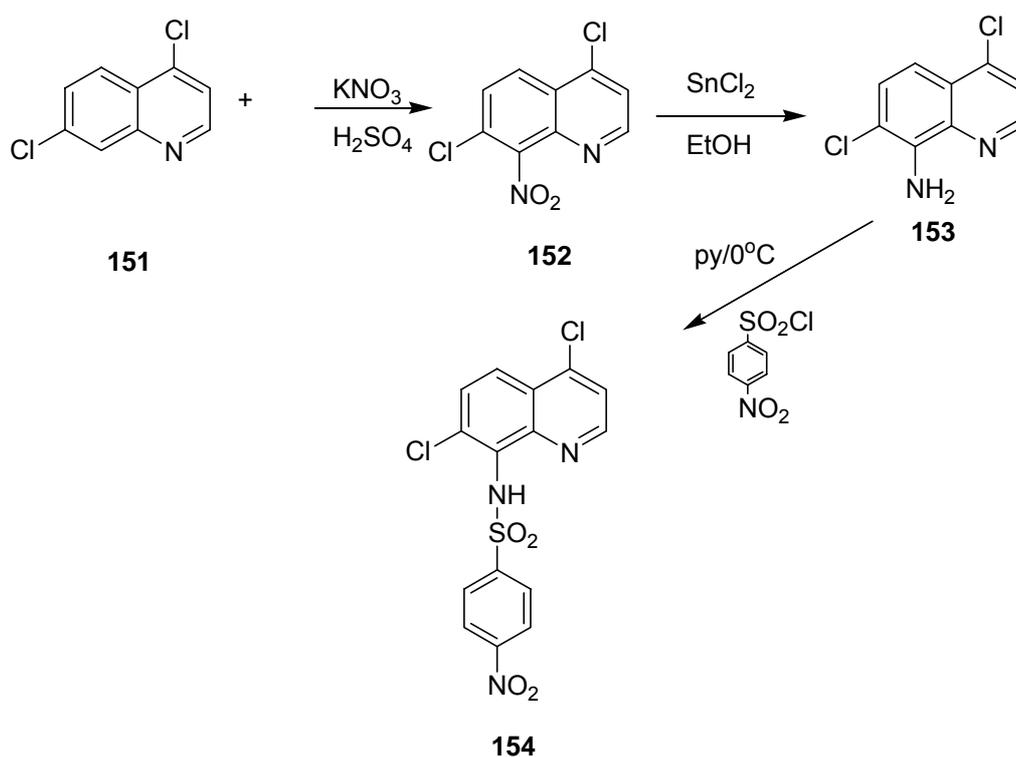
Além disso, a estrutura do composto 150 foi estabelecida por difração de raios-X de monocristal. O composto cristaliza no grupo espacial *Pc* com duas moléculas independentes na unidade assimétrica. O ângulo de diedro entre os planos do anel benzênico e a quinolina é 74,3 angstrom para a molécula A e 80,83 para a molécula B. O ângulo de torção nas duas moléculas  $\text{C2—N2—C10—C11}$  é igual a  $-86,1^\circ$  em A e  $\text{C18—N5—C26—C27}$  é igual a  $79,1^\circ$  em B.



**Figura 23:** Estrutura molecular do composto *N*-Benzil-8-nitroquinolin-2-amina (**150**), a numeração é arbitrária.

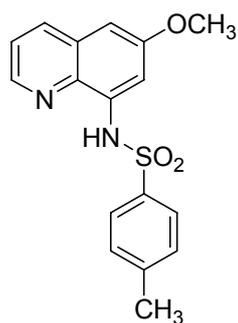
A mesma seqüência de reações foi empregada para a preparação do composto (154) contendo dois grupamentos cloro nas posições 4 e 7 do anel quinolínico (PRICE et al., 1949). Assim, a nitração da quinolina (151) forneceu o nitro composto (152) (SURREY et al., 1946), que por sua vez foi reduzido com cloreto de estanho (II) em etanol ao correspondente aminoderivado (153), este foi submetido à reação com cloreto de *p*-nitrobenzenosulfonila, levando ao derivado (154) em 40% de rendimento (Esquema 35).

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrou um dubleto em 7,49 ppm e um duplo dubleto em 8,24 ppm com  $J=4,5$  Hz referente aos prótons  $\alpha$  aos grupamentos cloro. Entre  $\delta$  8,33 -7,50, há dois dubletos integrando dois hidrogênios cada um, referentes aos hidrogênios aromáticos, característicos de anéis *para* substituídos. Além do singlete do próton amídico NH em 9,87 ppm.



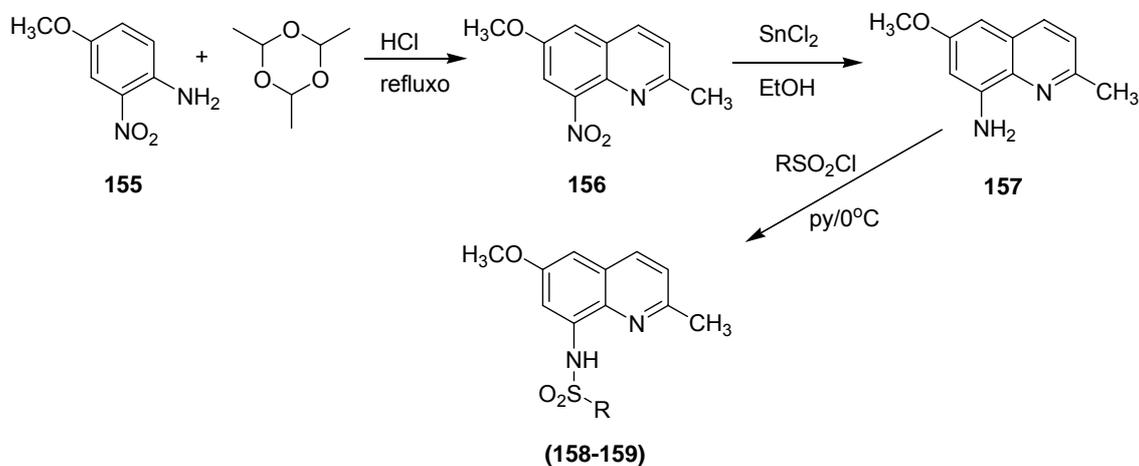
**Esquema 35**

Estudos de relação estrutura-atividade para o incremento da atividade de análogos do zinquin (**121**) (KIMBER et al., 2000) mostram a importância da presença do grupo metila na posição 2 do anel quinolínico no aumento da seletividade fluorofórica para a detecção de zinco em sistemas vivos.



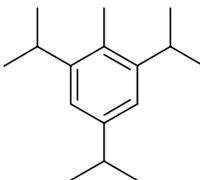
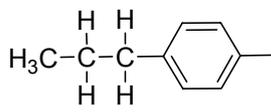
**121**

Assim postulou-se a síntese de dois novos derivados não só com o metil-substituinte na posição 2 do anel quinolínico, mas também com ramificações alquílicas no anel benzênico, objetivando incrementar mais ainda os requisitos exigidos pelos estudos de SAR. Dessa forma, a anilina (**155**) foi convertida na quinolina (**157**), utilizando-se paraldeído, sob as condições da reação de Skraup (KIMBER et al., 2001). A conversão no 8-aminoderivado foi possível novamente pelo uso de cloreto de estanho (II) em etanol e finalmente, a reação com os respectivos cloretos de sulfonila conduziu aos derivados sulfonamídicos (**158-159**) (Esquema 36) e Tabela 7.



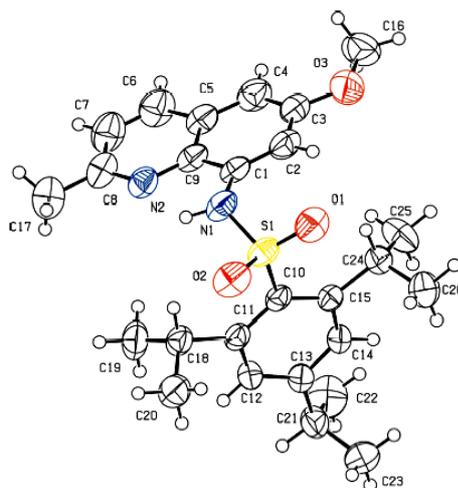
**Esquema 36**

**Tabela 7 : Derivados 2-Metil-6-metóxi-8-arilsulfonamídicos**

Composto	Substituinte (R)	Composto	Substituinte (R)
<b>158</b>		<b>159</b>	

Os dois compostos (**158-159**) foram também caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e espectrometria de massas e confirmados pela análise de difração de raios-X de monocristal.

As principais características da estrutura molecular de (**158**) é o ângulo de torção de  $62,3^\circ$  entre os átomos C1—N1—S1—C10, que ilustra a não-planaridade da molécula e a ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio sulfonamídico e o nitrogênio quinolínico (**Figura 24**) e **Tabela 8**.



**Figura 24:** Estrutura molecular do composto 2,4,6-Triisopropil-*N*-(6-metoxi-2-metil-8-quinolil)benzenosulfonamida (**158**), a numeração é arbitrária.

**Tabela 8.** Comprimento (Å) e ângulo ( $^\circ$ ) das ligações de hidrogênio do composto (**158**).

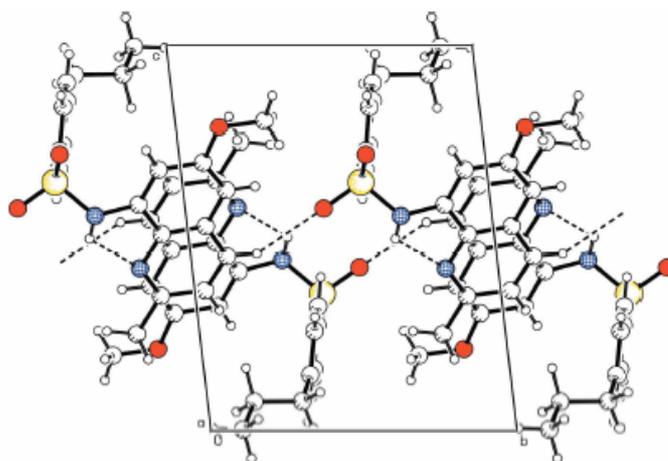
D-H----A	D-A	H---A	D---A	D-H----A
N1-H1N---N2	0,91	2,16	2,667	114

Por outro lado, no composto (**159**) o ângulo de torção é de  $-48,7^\circ$  entre os átomos C1—N1—S1—C10. Observa-se também uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio sulfonamídico e o nitrogênio do anel quinolínico

(Figura 25). Além disso, há uma ligação de hidrogênio intermolecular C—H---O que estabiliza a rede cristalina (Tabela 9).

**Tabela 9.** Comprimento (Å) e ângulo (°) das ligações de hidrogênio do composto (159).

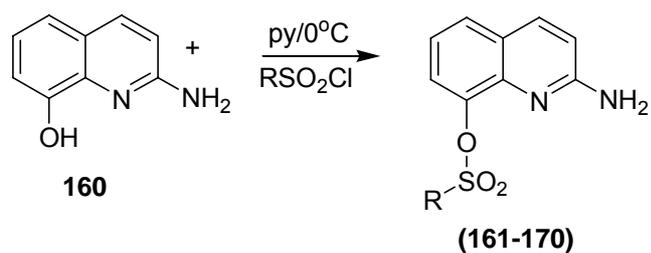
D-H---A	D-A	H---A	D---A	D-H---A
N1-H1N---N2	0,86	2,12	2,639	119
C6-H6---O1	0,95	2,51	3,356	149



**Figura 25:** Empacotamento molecular do composto *N*-(6-metoxi-2-metil-8-quinolil)4-*n*-propilbenzenosulfonamida (159), com as ligações de hidrogênio intermolecular representadas por linhas tracejadas.

As aminoquinolinas são constituintes importantes em uma variedade de compostos de interesse farmacêutico, com destaque para os antimaláricos quinina, cloroquina e derivados (CUNICO et al., 2006). Recentemente, os N/O-alkil derivados tem se tornado interessantes alvos de investigação como inibidores de NO-sintase (GONZÁLEZ-ÁLVAREZ et al., 2005), agentes anti-parasitários (DARDARI et al., 2004), antivirais (FRANCK et al., 2004) e potenciais agentes de proteção em doenças neurodegenerativas (PAPAZIAN et al., 2005), além da aplicação em química analítica como sondas quimioluminescentes para a determinação de metais (JIANG et al., 2002) e dispositivos orgânicos de emissão óptica (OLED) (MISHRA et al., 2004; 2005).

Assim, as 2-sulfonamidas-8-hidroxiquinolinas são candidatos para investigação das atividades acima citadas. Dessa forma, esses compostos poderiam ser facilmente obtidos pela reação da 2-amino-8-hidroxiquinolina **160** (STORZ, 2004), com diferentes cloretos de sulfonila segundo metodologia já empregada anteriormente neste trabalho, **Esquema 37**. Porém, a reação mostrou uma alta quimioseletividade em favor da sulfonilação do oxigênio fenólico em relação ao nitrogênio amínico, **Tabela 10**.

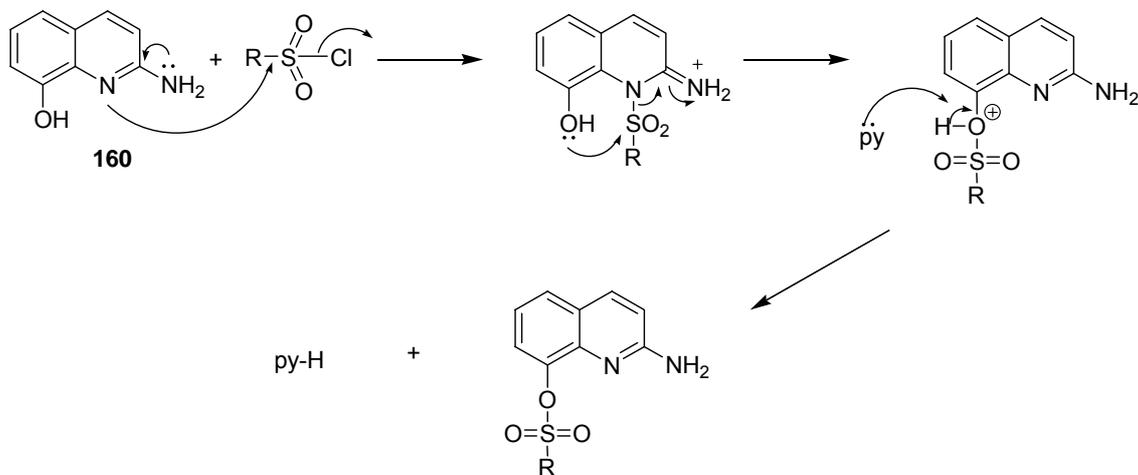


**Esquema 37**

**Tabela 10: Derivados 2-amino-8-arylsulfonatos**

Composto	Substituinte (R)	Composto	Substituinte (R)
161		166	
162		167	
163		168	
164		169	
165		170	

A quimioseletividade na formação dos 8-arylsulfonatos pode ser atribuída à baixa nucleofilicidade do nitrogênio amínico, por estar conjugado diretamente ao anel piridínico  $\pi$ -deficiente, como ilustrado no **Esquema 38**.



**Esquema 38**

Os compostos foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e espectrometria de massas. O sinal característico do grupo  $\text{NH}_2$  foi assinalado na faixa de 5,39-5,83 ppm como um singlete largo, integrando dois prótons. O espectro de massas forneceu dois fragmentos característicos: o pico base 159 referente à perda do grupo  $\text{RSO}_2$  [ $\text{M}^+ - \text{RSO}_2$ ] e pico 131 referente a posterior eliminação de  $\text{HCN}$  com a formação do fragmento  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2]^+$  com  $m/e=131$  (BROWN et al., 1970).

## 12. Síntese de Complexos de Cobre (II).

Os complexos de cobre baseados em fenantrolinas e quinolinas são potenciais inibidores de quimioproteasina proteasomal, além de inibir a atividade do proteasoma em células leucêmicas, induzindo à apoptose (DANIEL et al., 2004; 2005). Além disso, complexos de cobre baseados em sulfonamidas, tem sido investigados como agentes de clivagem de ácidos nucleicos (ALZUET et al., 1999). Sendo assim, a investigação sintética de novos complexos de cobre, torna-se um atrativo com vistas ao estudo de novos modelos para mimetizar sítios ativos de metaloenzimas, entre outros (HILDER, 2002).

Os complexos de cobre (II) (**Tabela 11**) foram obtidos a partir da reação dos ligantes (**122-125 e 133**) com acetato de cobre em metanol (2:1), respectivamente (MACÍAS et al., 2002). As estruturas dos compostos (**172-176**) foram estabelecidas por difração de raios-X de monocristal.

**Tabela 11 : Complexos de Cobre(II)**

Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
171		174	
172		175	
173		176	

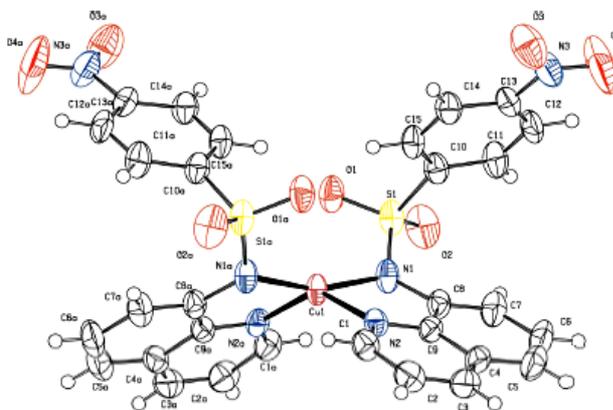
As principais bandas de IV são dadas na **Tabela 12**.

**Tabela 12.** Bandas de IV selecionadas ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos complexos de cobre (II).

COMPOSTOS	$\nu_{\text{as}}\text{-SO}_2^-$	$\nu_{\text{s}}\text{-SO}_2^-$	$\delta\text{-SO}_2^-$	$\nu\text{-S-N}$	$\nu\text{-C-S}$
171	1321	1142	591,567	952	691
172	1323	1140	581,555	948	666
173	1322	1139	580,555	948	665
174	1320	1141	579,552	958	660
175	1322	1142	585,562	958	660

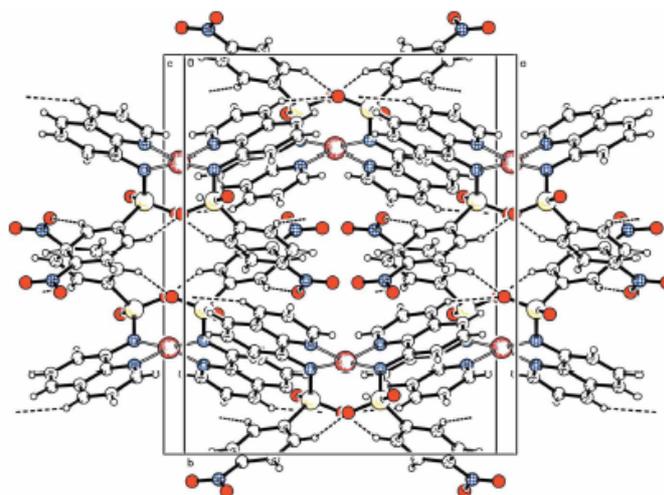
A análise da estrutura dos complexos revelou uma estequiometria **Cu(L)<sub>2</sub>**. Observou-se que mesmo utilizando-se sal de cobre em uma relação (1:1) com o ligante, a proporção **Cu(L)<sub>2</sub>** foi mantida.

A resolução da estrutura por difração de raios-X do composto **172**, mostrou o cobre tetracoordenado pelos nitrogênios do sistema aminoquinolínico e aos dois nitrogênios sulfonamídicos (**Figura 26**).



**Figura 26:** Estrutura molecular do complexo Bis[4-Nitro-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidata- $\kappa^2\text{N,N}'$ ]cobre(II) (**172**), a numeração é arbitrária.

O empacotamento cristalino mostrou a formação de uma estrutura interessante, na qual os oxigênios do grupo nitro, formam ligações de hidrogênio intermolecular, contribuindo para a formação de uma espécie de canal (**Figura 27**). Estudos de ESR serão conduzidos a fim de avaliar com mais profundidade a relação entre esta conformação e as propriedades físico-químicas do complexo (GUILLON et al., 1998).

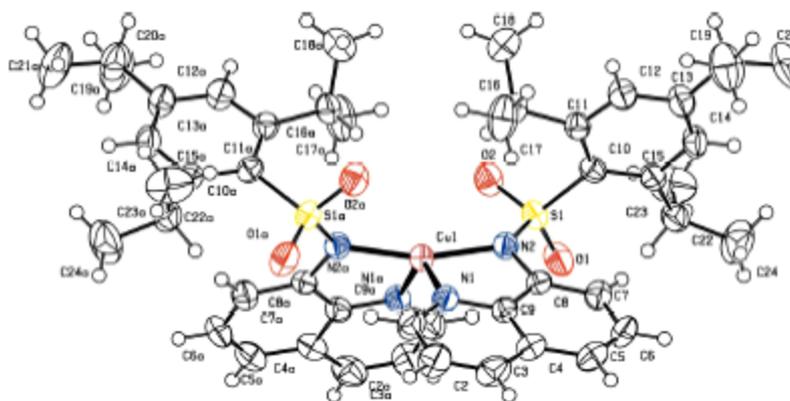


**Figura 27:** Empacotamento molecular do complexo Bis[4-Nitro-*N*-(quinolin-8-il)benzenesulfonamido- $\kappa^2$ N,N']cobre(II) (**172**), com as ligações de hidrogênio intermolecular representadas por linhas tracejadas.

Por outro lado, o complexo (**174**) mostrou uma geometria tetraédrica altamente distorcida, devido a presença dos grupos isopropila, (**Figura 28**). Além disso, as ligações Cu1—N1 são maiores que as ligações Cu1—N2, conforme pode ser observado na **Tabela 13**.

**Tabela 13.** Comprimento (Å) e ângulo (°) das ligações de hidrogênio do composto (**174**).

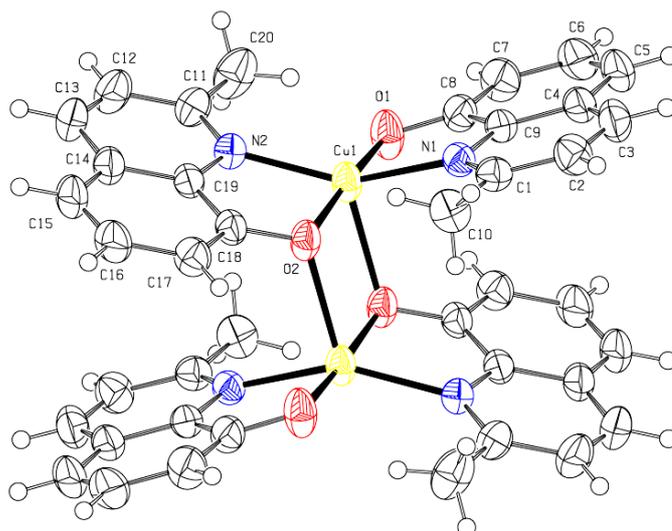
<b>N1-Cu1</b>	2,024	<b>N2-Cu1</b>	1,926
<b>N2-Cu1-N2</b>	163,83	<b>N2-Cu1-N2</b>	82,25
<b>N2-Cu1-N1</b>	105,39	<b>N1-Cu1-N1</b>	124,65



**Figura 28:** Estrutura molecular do complexo Bis[2,4,6-trisopropil-*N*-(quinolin-8-il)benzenesulfonamido- $\kappa^2$ N,N']cobre(II) (**174**), a numeração é arbitrária.

Exceção feita ao composto (**176**), que foi obtido a partir do tratamento do composto 2-metil-8-hidroxiquinolina com acetato de cobre numa relação estequiométrica (2:1) em metanol, mostrou uma geometria  $\text{Cu}_2(\text{L})_4$ . A literatura revelou tratar-se do segundo exemplo de estrutura baseada neste tipo de núcleo (CZUGLER et al., 2001). Porém, a posição 2 está substituída com um radical nonila e o metal coordenado é o zinco.

A estrutura foi confirmada por difração de raios-X de monocristal, revelando um ambiente de coordenação do cobre com geometria pirâmide-quadrada altamente distorcida, (**Figura 29**). Dados da literatura revelam que complexos binucleares de cobre, foram empregados com sucesso na clivagem de DNA (CEJUDO et al., 2006). Portanto, o composto (**176**) apresenta-se como um potencial candidato. Estudos estão sendo conduzidos a fim de avaliar suas propriedades magnéticas, eletrônicas e biológicas (SINHA et al., 1980).



**Figura 29:** Estrutura molecular do complexo Bis( $(\mu_2$ -2-metilquinaldino-N,O,O)-(2-metilquinaldino-N,O)-cobre(II)) (**176**), a numeração é arbitrária.

### 13. Síntese de Complexos de Zinco.

O zinco ocorre como um cátion bivalente em sistemas biológicos, sendo o segundo mais abundante metal de transição. A quantidade total de zinco intracelular é medida por técnicas de análise padrão, entretanto, a simultânea detecção de zinco em uma ampla faixa de sítios intracelulares *in vivo* permanece um desafio (LIM et al., 2005). Tal detecção é feita com fluoróforos que apresentam uma complexação seletiva com zinco(II) (KIKUCHI et al., 2004). Além disso, pesquisas recentes apontam a

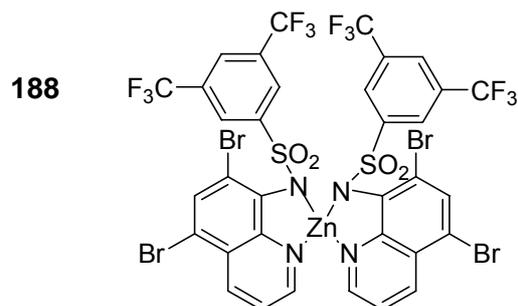
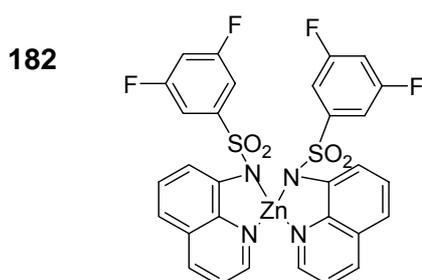
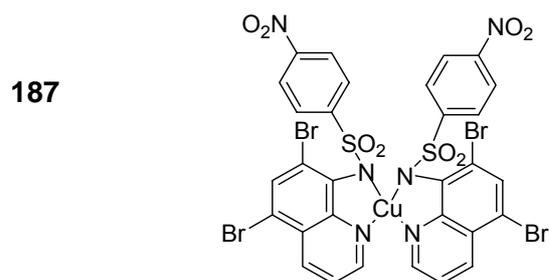
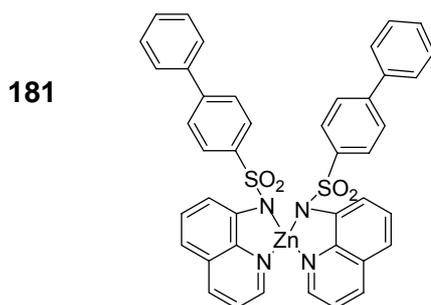
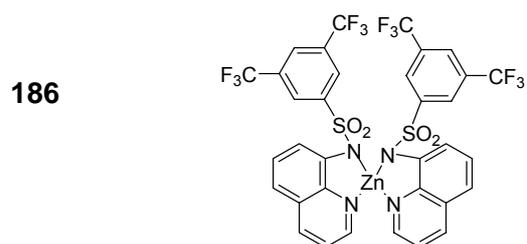
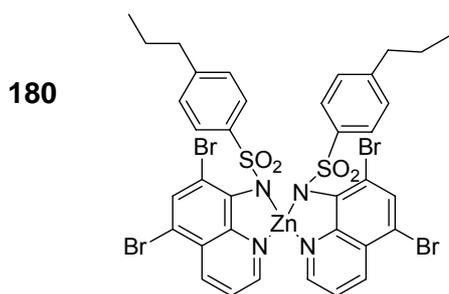
terapia com metais quelados como um possível alvo no tratamento de doenças neurodegenerativas (BUSH, 2002).

Neste contexto, empregou-se os ligantes (**122-125**, **127-130**, **133**, **136-138**) na preparação dos complexos de zinco(II). Os complexos (**177-188**) (**Tabela 14**) foram obtidos a partir da reação dos ligantes com  $ZnCl_2$  (2:1) em metanol (MACÍAS et al., 2003). O material precipitou após um dia na forma de cristais verdes fluorescentes. Os complexos (**177**, **178**, **182**, **183** e **185**) forneceram cristais adequados à resolução da estrutura por difração de raios-X.

A análise da estrutura dos complexos revelou uma estequiometria  $Zn(L)_2$ . Observou-se que mesmo utilizando-se o sal de zinco em uma relação (1:1) com o ligante, a proporção  $Zn(L)_2$  foi mantida.

**Tabela 14 : Complexos de Zinco**

Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
<b>177</b>		<b>183</b>	
<b>178</b>		<b>184</b>	
<b>179</b>		<b>185</b>	



As principais bandas de IV dos complexos de zinco **177-188** são dadas na Tabela 15.

**Tabela 15.** Bandas de IV selecionadas ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos complexos de zinco.

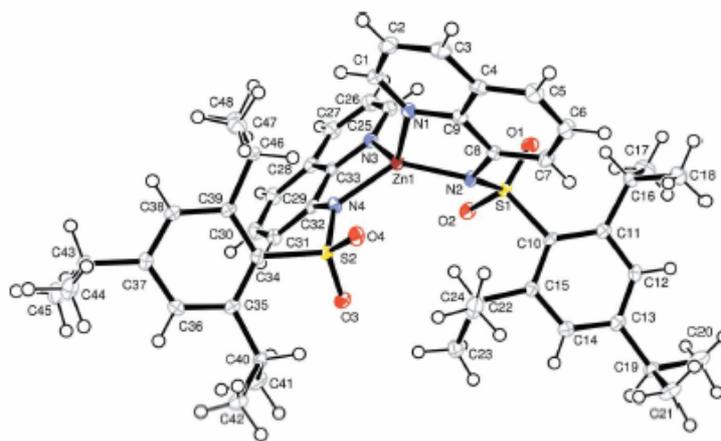
COMPOSTOS	$\nu_{\text{as}}\text{-SO}_2\text{-}$	$\nu_{\text{s}}\text{-SO}_2\text{-}$	$\delta\text{-SO}_2\text{-}$	$\nu\text{-S-N}$	$\nu\text{-C-S}$
<b>177</b>	1323,1279	1143,1117	594,582	961	692
<b>178</b>	1324,1284	1142,1120	569,554	962	656
<b>179</b>	1323,1276	1142,1120	586,574	961	690
<b>180</b>	1325,1286	1142,1129	598,564	961	660
<b>181</b>	1324,1279	1143,1120	588,554	960	656
<b>182</b>	1325,1289	1141,1124	577,549	962	654
<b>183</b>	1323,1276	1142,1121	584,555	962	664
<b>184</b>	1322,1287	1142,1120	585,551	961	684
<b>185</b>	1324,1279	1142,1118	575,552	959	656

<b>186</b>	1322,1281	1142,1121	585,565	962	674
<b>187</b>	1324,1279	1142,1117	577,554	959	684
<b>188</b>	1321,1284	1142,1121	565,549	961	675

A difração de raios-X dos complexos **(177)**, **(178)**, **(182)**, **(183)** e **(185)** forneceu informações interessantes a respeito da geometria, como o complexo **(177)** que se apresenta na forma de um tetraedro altamente distorcido (**Figura 30**). Como observado no complexo **(174)** com o cobre, o comprimento de ligação Zn-N(quinolínico) é maior que o comprimento da ligação Zn-N (sulfonamídico), **Tabela 16**.

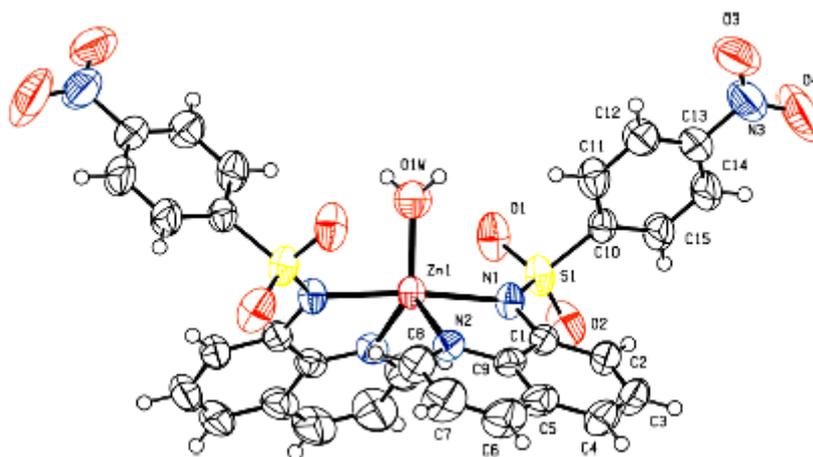
**Tabela 16.** Comprimento (Å) e ângulo (°) das ligações de hidrogênio do composto **(177)**.

<b>N1-Zn1</b>	2,0738	<b>N3-Zn1</b>	2,0487
<b>N2-Zn1</b>	1,9718	<b>N4-Zn1</b>	1,9742
<b>N2-Zn1-N4</b>	131,86	<b>N2-Zn1-N1</b>	82,95
<b>N2-Zn1-N3</b>	122,20	<b>N4-Zn1-N1</b>	119,23
<b>N4-Zn1-N3</b>	82,37	<b>N3-Zn1-N1</b>	123,93

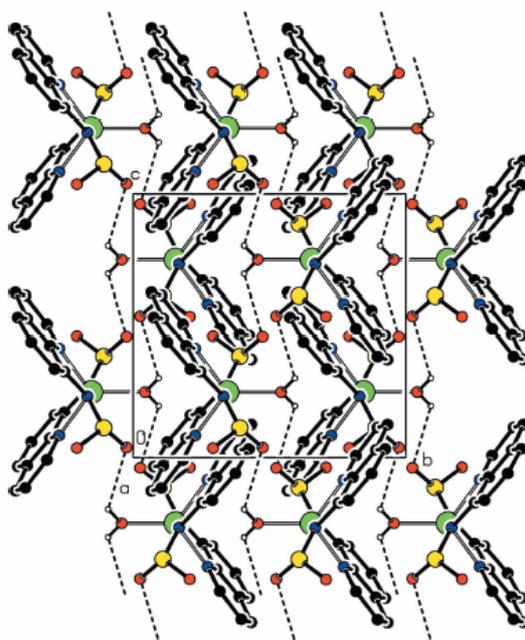


**Figura 30:** Estrutura molecular do complexo Bis[2,4,6-trisopropil-*N*-(quinolin-8-il)benzenesulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']zínco(II) **(177)**, a numeração é arbitrária.

Por outro lado, o complexo **(178)** cristalizou com uma molécula de água coordenada ao átomo de zinco, formando uma geometria trigonal-bipiramidal (**Figura 31**). É interessante notar que os hidrogênios da molécula de água contribuem para a formação de uma cadeia (**Figura 32**).

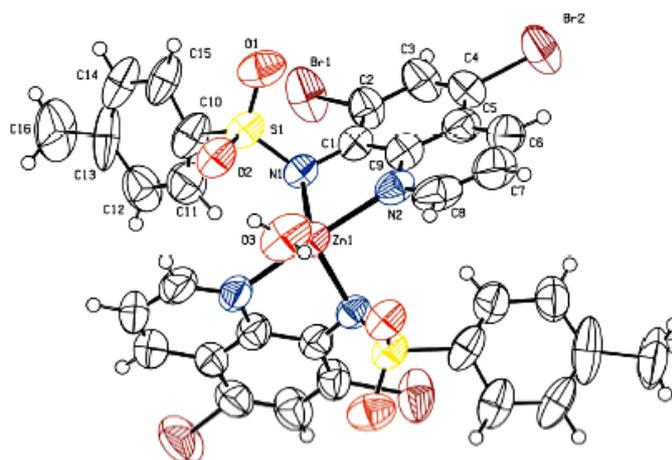


**Figura 31:** Estrutura molecular do complexo Aquabis[4-nitro-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidata- $\kappa^2$ N,N']zinco(II) (**178**), a numeração é arbitrária.



**Figura 32:** Empacotamento molecular do complexo Aquabis[4-Nitro-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidata- $\kappa^2$ N,N']zinco(II) (**178**), com as ligações de hidrogênio intermolecular representadas por linhas tracejadas.

Comportamento semelhante não foi observado para o composto (**185**), mesmo apresentando a molécula de água coordenada ao centro metálico de zinco, gerando uma geometria trigonal-bipiramidal, **Figura 33**. O mesmo tipo de empacotamento não se confirmou em virtude das fracas ligações de hidrogênio (3,126 Å).



**Figura 33:** Estrutura molecular do complexo Aquabis[*N*-(5,7-dibromoquinolin-8-il)4-metilbenzenesulfonamido- $\kappa^2$ N,N']zinco(II) (**185**), a numeração é arbitrária.

## 14. Ensaio Biológicos.

### 16.7 Atividade Antiparasitária.

Os ensaios foram realizados em triplicata, em placas de 96 orifícios, incubando 180  $\mu$ l da suspensão de parasitos, nas formas epimastigota de cultura da cepa Y de *T. cruzi* e promastigota de cultura de *Leishmania amazonensis* e *T. cruzi*, ajustados na concentração de  $5 \times 10^6$  parasitos/ml por 72h a 27°C, com 20  $\mu$ l dos compostos em diferentes concentrações (500 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 50 $\mu$ g e 10 $\mu$ g). Como controles negativos, suspensões de parasitos na ausência de drogas e com DMSO 2% e como controles positivos, Benznidazol (100 $\mu$ g) e Anfotericina B (10 $\mu$ g), respectivamente. A avaliação foi determinada pela contagem em Câmara de Neubauer.

Apresentar-se-á aqui apenas os compostos que apresentaram algum resultado significativo. Partindo assim do pressuposto que os outros compostos foram inativos ou não-testados até o momento.

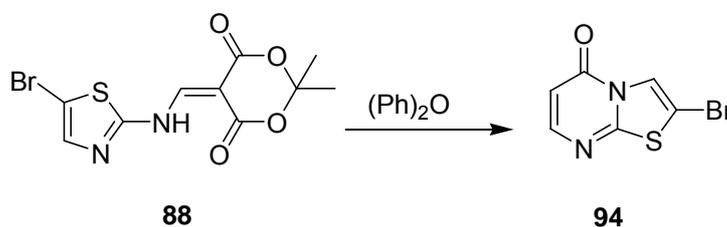
A triagem inicial numa concentração de 500 $\mu$ g e 50 $\mu$ g com os vários heterociclos sintetizados (cerca de 60), revelou um indicativo promissor com os derivados naftiridínicos. Já para os adutos do ácido de Meldrum, apenas o aduto 5-bromotiazolo (**88**) apresentou um potencial de inibição seletivo para a forma promastigota de *Leishmania amazonensis*. Isto pode ser um indicativo de algum

mecanismo de ação diferente, já que o composto mostrou-se inativo frente às formas epimastigotas de *T. cruzi*. Os dados são sumarizados na **Tabela 17**.

**Tabela 17.** Avaliação da atividade antiparasitária contra *L. amazonensis*

COMPOSTOS	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. amazonensis</i>
	(500µM)	(50µM)
<b>57</b>	100%	93%
<b>80</b>	100%	100%
<b>69</b>	100%	100%
<b>88</b>	100%	100%
<b>94</b>	100%	23%

Em relação aos compostos (**88**) e (**94**) verificou-se que o processo de termociclização do aduto (**88**) (**Esquema 39**) levou a uma diminuição da atividade biológica em até 5 vezes. Por outro lado, pode-se destacar que a família de derivados tiazólicos com a incorporação do ácido de Meldrum apresentam uma potencial atividade parasitária, até agora não relatada na literatura.



**Esquema 39**

Em contra partida, o composto (**90**) um derivado tiadiazólico do ácido de Meldrum mostrou uma incipiente atividade contra formas epimastigotas de *T. cruzi*, **Tabela 18**.

**Tabela 18.** Avaliação da atividade antiparasitária contra *T. cruzi*.

COMPOSTOS	<i>T. cruzi</i>	<i>T. cruzi</i>
	( 500µM )	(50µM )
<b>57</b>	100%	51%
<b>80</b>	100%	100%
<b>69</b>	100%	100%
<b>90</b>	100%	5%

Com os compostos mais promissores efetuou-se a  $CI_{50}$  (concentração inibitória de 50 %) dos parasitos. Neste ensaio os compostos-teste são diluídos seriadamente e o resultado é expresso em porcentagens de células vivas em relação aos controles celulares, por análise de regressão.

Submeteram-se também os compostos-teste ao ensaio de citotoxicidade. Os testes de citotoxicidade *in vitro* são importantes para verificar a toxicidade de novos compostos bem como sua segurança no estágio inicial para o desenvolvimento de protótipos de novos fármacos.

Além disso, os testes de citotoxicidade *in vitro* são úteis e necessários para definir a citotoxicidade basal, ou seja, a habilidade intrínseca de um composto em causar alterações e morte celular, como consequência de dano das funções celulares básicas. Esses testes são necessários para definir o limite de concentração para testes *in vitro* posteriores e mais detalhados (WILSON, 2000).

**Tabela 19:** Atividade tripanocida, leishmanicida e citotoxicidade .

Composto	<i>T. cruzi</i> – cepa Y - epimastigotas	<i>L. amazonensis</i> Cepa 575 - promastigotas	$CC_{50}$ ( $\mu$ M) Células Vero
	$CI_{50}$ ( $\mu$ M)	$CI_{50}$ ( $\mu$ M)	
<b>57</b>	61,31 (55,39 – 67,88)	32,83 (32,14 – 33,53)	259,44 (230,60 – 291,88)
<b>80</b>	20,38 (11,62 – 35,75)	8,58 (6,85 – 10,75)	141,34 (72,54 – 275,41)
<b>69</b>	43,86 (15,32 – 125,59)	19,75 (10,05 – 38,11)	93,39 (50,65 – 172,21)
<b>90</b>	219,01 (174,05 – 275,59)	-	> 1000
<b>88</b>	-	32,33 (26,63 – 39,25)	> 1000

Além da seletividade apresentada pelo composto (**88**), aliada aos promissores resultados inibitórios  $CI_{50}$ = 32,33 $\mu$ M, sua toxidez é baixa (**Tabela 19**).

O ensaio em diluições seriadas revelou o composto (**80**) como o mais ativo com  $CI_{50}$ = 8,58 $\mu$ M contra a cepa 575 de *L. amazonensis* e  $CI_{50}$ = 20,38 $\mu$ M contra a cepa Y de *T. cruzi*. Apesar disso mostrou uma alta toxicidade, porém habilita-se como protótipo para futuras modificações estruturais. Como por exemplo, a remoção seletiva dos cloros a fim de avaliar o incremento ou não da atividade inibitória.

Um promissor alvo de modificações estruturais pode ser o composto (**69**), que também mostrou bons resultados inibitórios sendo, além disso, mais tóxico. Este composto com cloro na posição 5 do anel naftiridínico possibilita a funcionalização e

---

obtenção de isómeros de compostos com atividade parasitária já comprovada como é o caso da cloroquina e mefloquina (CUNICO et al., 2006).

Os compostos foram ainda submetidos a ensaio contra formas tripomastigotas (sanguíneo) de *T. cruzi*, (**Tabela 20**).

**Tabela 20:** Percentual de inibição das formas tripomastigotas de *T. cruzi*.

Composto	Percentual de Inibição (%)	
	250 $\mu$ M	50 $\mu$ M
<b>57</b>	s/ inibição	s/ inibição
<b>80</b>	27,63	s/ inibição
<b>69</b>	53,9	s/ inibição
<b>90</b>	88,75	52,63

O composto **90** (derivado tiadiazólico) apresentou resultados promissores. Ao contrário, as cloronaftiridinas (**69**) e (**80**) mostraram atividade parcial contra tripomastigotas sanguíneos.

#### 16.8 Atividade Antiviral.

Apesar do contínuo desenvolvimento de pesquisas na área dos antivirais, poucos fármacos vêm sendo aprovados pelas autoridades governamentais para uso clínico, e a maioria desses compostos tem aplicações limitadas a poucas doenças. A obtenção de novos fármacos antivirais que sejam, ao mesmo tempo, ativos e de baixa toxicidade, aliado ao desenvolvimento de resistência às terapias usuais, se revela um problema de difícil solução. Desta forma, é imperativo que se pesquisem novas alternativas terapêuticas efetivas para doenças virais humanas e veterinárias, à base de compostos com potente atividade, com um mínimo de efeitos colaterais e, preferivelmente, com mecanismos de ação diferentes daqueles dos medicamentos já existentes.

Um agente antiviral ideal deve apresentar um mínimo de toxicidade para a célula hospedeira, e não deve suprimir o processo normal do desenvolvimento da imunidade ativa do indivíduo, também não pode ser suscetível ao desenvolvimento de resistência de variantes virais e este também é o maior problema encontrado em tratamentos de infecções bacterianas com antibióticos.

Programas para testar ao acaso agentes antivirais têm encontrado uma série de dificuldades, pois os pontos de ataque diferencial específico para os vírus são muito pequenos, além disso, a íntima relação intracelular do vírus com a célula

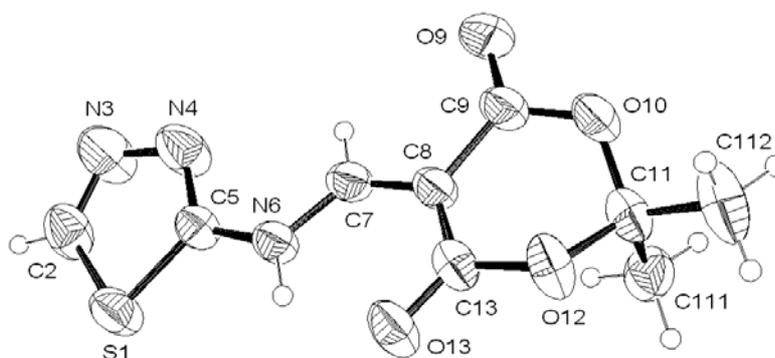
hospedeira torna extremamente difícil encontrar um antiviral específico sem afetar a célula hospedeira.

Assim a quimioterapia antiviral deve ter um caminho mais racional utilizando substâncias naturais provenientes de plantas com valor medicinal e que já são empregadas para tratamento de infecções na farmacopéia popular. O objetivo dos testes antivirais, especialmente o de triagem é empregar uma metodologia que apresenta relativa simplicidade, mas com procedimento confiável e gerar informações úteis sobre o composto ou grupo de compostos em análise, e que possibilite a realização de estudos mais elaborados. O principal enfoque é escolher um composto que reduza ou inative a replicação viral numa concentração que não seja tóxica. As linhagens celulares são as mais empregadas durante os bioensaios de seleção de prováveis substâncias inibidoras pela avaliação de sua efetividade e toxicidade.

Entre os compostos submetidos à triagem, o composto **107**, mostrou-se o mais ativo, com um percentual de inibição da ordem de 96,6% contra o rota vírus cepa 29R. Como mencionado na **página 83** em relação às ligações de hidrogênio intramolecular, algumas considerações podem ser feitas, mesmo que preliminarmente. A análise de raios-X do composto (**107**) mostrou novamente uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio amínico e um dos oxigênios do anel 1,3-dioxano-4,6-diona de 2,07 Å (**Tabela 25 e Figura 34**).

**Tabela 21.** Comprimento (Å) e ângulo (°) das ligações de hidrogênio do composto (**107**).

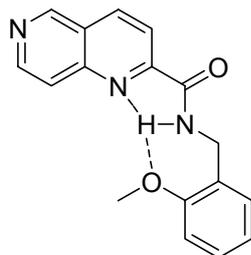
D-H---A	D-A	H---A	D---A	D-H---A
N6-H6---O13	0,93	2,07	2,770	130,7
N6-H6---O13#1	0,93	2,18	2,988	144,4



**Figura 34:** Estrutura molecular do composto 5-((1,3,4-Tiadiazolo-2-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**107**), a numeração é arbitrária.

---

Acreditamos que essa ligação ajude a manter o composto em uma conformação ativa, e desta forma contribua na atividade biológica. Nossas aproximações estão baseadas em estudos recentes conduzidos com derivados 1,6-naftiridínicos do tipo **(189)**, no qual a análise de correlação estrutura-atividade evidenciou tal teoria (CHAN et al., 2001; ZHUANG et al., 2003).



**189**

O aprofundamento da investigação da atividade anti-herpética do composto **(107)** é parte integrante da tese de doutorado da acadêmica Carla Regina Andrighetti-Fröhner e os estudos estão em andamento no grupo do Professor Tomas Bergström do Departamento de Virologia na Universidade de Göteborg na Suécia.

A avaliação da atividade neuroprotetora dos derivados quinolínicos bem como de seus complexos estão sendo feitos no grupo do Professor Gerd Multhaupt na Universidade Livre de Berlin.

### **14.3. Clivagem de DNA**

O complexo  $[\text{Cu}(1,10\text{-fenantrolina})_2]^+$  foi o primeiro complexo metálico a apresentar uma atividade nucleolítica eficiente. Esta atividade foi descoberta enquanto se estudava o mecanismo de inibição da enzima DNA polimerase I de *E. coli* por 1,10-fenantrolina. Inicialmente, presumiu-se que a inibição por esta molécula seria devido à presença de um íon de zinco cataliticamente essencial no sítio ativo da enzima. Entretanto, estudos subsequentes estabeleceram que a inibição é resultado de uma reação nucleolítica surpreendentemente eficiente envolvendo o complexo  $[\text{Cu}(1,10\text{-fenantrolina})_2]^+$  e peróxido de hidrogênio, como um co-reagente (SIGMAN, 1986).

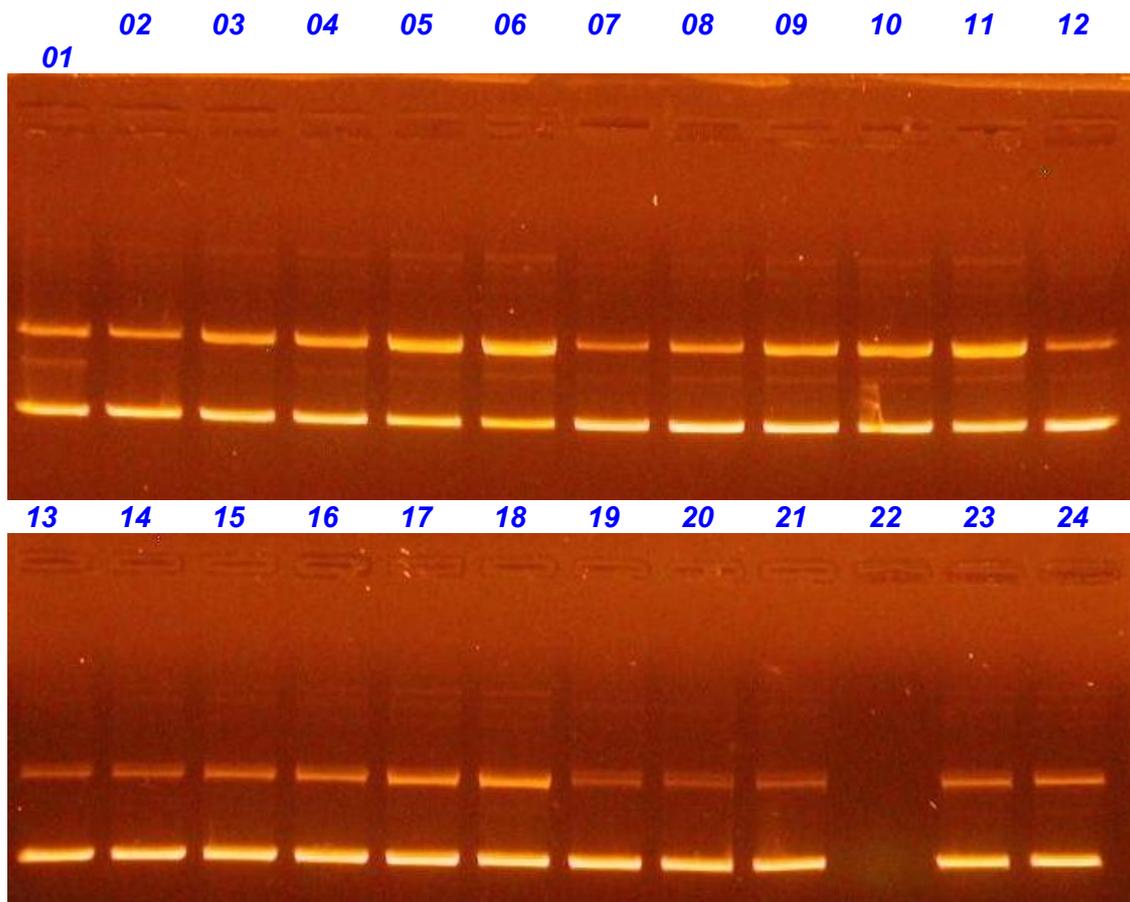
Desde então, inúmeros complexos metálicos têm sido descritos com atividade na clivagem de moléculas de DNA, tanto por mecanismos hidrolíticos como por oxidativos. O grande interesse nesta linha de pesquisa pode ser notado, inclusive, pelo número de artigos de revisões sobre reconhecimento e hidrólise de DNA por

complexos metálicos mono, bi e multinucleares que foram publicados recentemente (COWAN, 2001; LIU, 2004).

Nesse contexto, ensaios preliminares com o composto **(80)** e o complexo **(177)** foram feitos a fim de avaliar a eficiência na clivagem de DNA. Os resultados são apresentados nas **Tabelas 26 e 27 e Figuras 35 e 36**.

**Tabela 22.** Variação das condições da atividade de clivagem do DNA Plasmidial pelo composto **80**.

Canaletas	Concentrações do composto <b>80</b>				
	10 $\mu$ M	100 $\mu$ M	200 $\mu$ M	400 $\mu$ M	1,0 mM
01					
02	5,0 $\mu$ L				
03		5,0 $\mu$ L			
04			5,0 $\mu$ L		
05				5,0 $\mu$ L	
06					5,0 $\mu$ L
07					
08	5,0 $\mu$ L				
09		5,0 $\mu$ L			
10			5,0 $\mu$ L		
11				5,0 $\mu$ L	
12					5,0 $\mu$ L
13					
14	5,0 $\mu$ L				
15		5,0 $\mu$ L			
16			5,0 $\mu$ L		
17				5,0 $\mu$ L	
18					5,0 $\mu$ L
19					
20	5,0 $\mu$ L				
21		5,0 $\mu$ L			
22			5,0 $\mu$ L		
23				5,0 $\mu$ L	
24					5,0 $\mu$ L

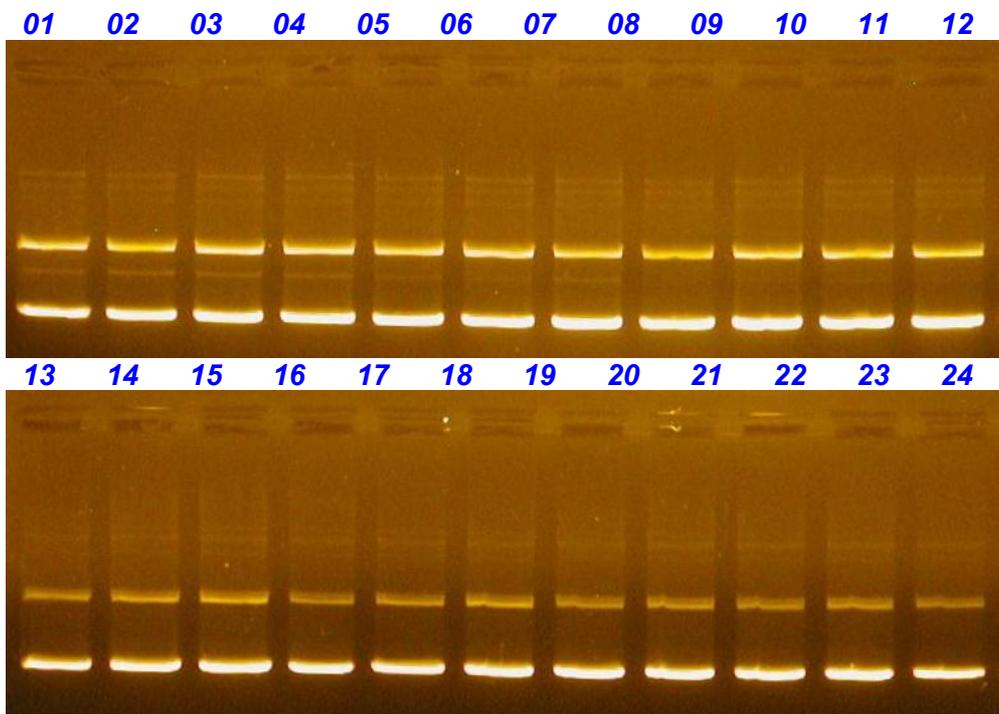


**Figura 35:** Clivagem do DNA com o composto **80**.

Observa-se que o composto é mais ativo em pH 6,1, sendo que a atividade aumenta com o aumento da concentração.

**Tabela 23.** Variação das condições da atividade de clivagem do DNA Plasmidial pelo composto 177.

Canaletas	Concentrações do complexo 177				
	10 $\mu$ M	100 $\mu$ M	200 $\mu$ M	400 $\mu$ M	1,0 mM
01					
02	5,0 $\mu$ L				
03		5,0 $\mu$ L			
04			5,0 $\mu$ L		
05				5,0 $\mu$ L	
06					5,0 $\mu$ L
07					
08	5,0 $\mu$ L				
09		5,0 $\mu$ L			
10			5,0 $\mu$ L		
11				5,0 $\mu$ L	
12					5,0 $\mu$ L
13					
14	5,0 $\mu$ L				
15		5,0 $\mu$ L			
16			5,0 $\mu$ L		
17				5,0 $\mu$ L	
18					5,0 $\mu$ L
19					
20	5,0 $\mu$ L				
21		5,0 $\mu$ L			
22			5,0 $\mu$ L		
23				5,0 $\mu$ L	
24					5,0 $\mu$ L



**Figura 36:** Clivagem do DNA com o composto 177.

Observou-se que o composto é pouco ativo nas concentrações e pHs testados. Os ensaios deverão ser estendidos aos demais complexos preparados.

---

## 17 CONSIDERAÇÕES FINAIS.

A metodologia empregada na preparação das 1,7- e 1,8-naftiridinas utilizando o 5-metoximetilênico do ácido de Meldrum em substituição ao EMME, mostrou ser mais eficiente e menos laboriosa, devido a eliminação de duas etapas reacionais de hidrólise e descarboxilação. Esta metodologia pôde ser estendida com sucesso na preparação de outros heterociclos relacionados, nominalmente tiazapirimidinona e tiadiazapirimidinona em rendimentos satisfatórios.

A reação de termólise dos referidos adutos (**54-55**, **66-67**, **73**, **78**, **87-92**) demonstrou ser a etapa-chave para a obtenção dos produtos, visto que o controle de temperatura favorece a obtenção dos heterociclos desejados em rendimentos mais elevados.

Os derivados arilaminometilênicos do ácido de Meldrum apresentaram interessantes propriedades antiparasitárias quando testados contra cepas de *Leishmania amazonensis* e *T.cruzi*. Porém, o mais promissor resultado com esta classe de compostos, foi obtido com o derivado 1,3,4-tiadiazólico (**107**) que inibiu a replicação do herpes vírus cepa 29R (resistente ao aciclovir) em 93%, em média. Este resultado demonstra que o composto (**107**) pode ser considerado potencial candidato à utilização como antiherpético.

Por outro lado, os derivados clorados da 1,7-naftiridina (**57**) e 1,8-naftiridina (**69**) mostraram boa atividade antiparasitária. Os resultados mostram que existe uma correlação entre a inibição observada e a presença de átomos de cloro na molécula. O resultado obtido com o composto (**80**)  $CI_{50} = 8,58 \mu M$  (*Leishmania amazonensis*) e  $CI_{50} = 20,38 \mu M$  (*T.cruzi*), leva a essa conclusão.

Os derivados quinolinossulfonamídicos foram preparados em rendimentos satisfatórios (50-90%). A caracterização inequívoca dos correspondentes complexos de cobre e zinco pôde ser confirmada, na sua maioria, por difração de raios-X de monocristal.

A tentativa de preparar derivados 8-Hidróxi-2-benzenossulfonamidoquinolínicos falharam. Os dados espectrais mostram a formação quimiosseletiva de derivados 8-arilsulfonatos-2-aminoquinolina (**122-131**). Estes compostos apresentam-se como atraentes alvos para a obtenção de estruturas mais complexas.

O emprego de quinolinas como agentes de proteção em doenças neurodegenerativas requer ainda a continuidade da pesquisa a fim de avaliar a exata

---

correlação entre a atividade biológica e a estrutura química como base no composto modelo **Clioquinol**.

Os ensaios de clivagem de DNA com os compostos **80** e **177** mostraram modestos resultados, porém a vasta aplicação de complexos de cobre e zinco justifica a avaliação mais profunda de suas características físico-químicas através de ensaios potenciométricos, ESR, medidas magnéticas, entre outras.

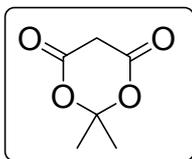
Em suma, dada à importância dos heterociclos na história da química medicinal e na vida das pessoas nos países em desenvolvimento, a contínua busca por moléculas que sejam de acesso fácil com destacada atividade biológica, permanece na vanguarda, visto que a elevação de padrões de vida da população economicamente carente passa por pesquisa em áreas negligenciadas pela maioria das grandes companhias farmacêuticas, e este desenvolvimento só ocorrerá com intensas pesquisas em doenças que tenham efetivo impacto na saúde da população.

---

## 16. Seção experimental

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho com estágio de aquecimento Kofler (Microquímica APF-301), não sendo corrigidos. Cada amostra de Análise Elementar foi confirmada ser homogênea através da cromatografia em camada delgada (CCD), efetuada em placas de sílica gel (Kieselgel 60 F 254-Merck), com a observação sendo feita sob luz-ultravioleta ou com vapor de iodo. Cromatografia "flash" foi executada utilizando-se sílica gel 60 Merck (230-400 mesh). Os espectros de infravermelho foram obtidos com um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 16 PC-FTIR. Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um instrumento Bruker AW-200 (200 MHz e 50,3 MHz) e Bruker AC-300 (300 MHz e 75 MHz) bem como em equipamento Varian AS-400 (400 MHz e 100 MHz), tendo-se tetrametilsilano como padrão interno e sendo relatados em ppm. Os espectros de massa foram obtidos em equipamento Bruker-Franzen. Os resultados de análise elementar encontram-se dentro da faixa de  $\pm 0,4\%$  em relação aos valores teóricos, tendo sido determinados em um instrumento Carlo Erba EA 1110.

### 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (30)



A uma suspensão de ácido malônico (0,25 mol) em anidrido acético (0,30 mol), sob agitação, adicionou-se ácido sulfúrico (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 a 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 transparentes 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.

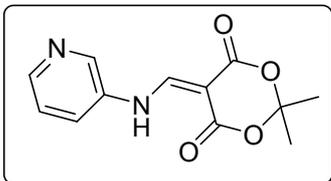
**Ponto de Fusão:** 94-95 °C – Lit.91-92 °C (DAVIDSON et al., 1948)

**Rendimento:** 62%

#### 16.1 Procedimento Geral para a Síntese de derivados arilaminometilênicos do Ácido de Meldrum.

Uma solução de ácido de Meldrum (36mmol) em ortoformato de trimetila (50mL) foi aquecida sob refluxo por 2h. A esta solução, adicionou-se a correspondente arilamina (30mmol). O refluxo foi prolongado por mais 30 minutos. O material formado foi filtrado e lavado com metanol, fornecendo os adutos abaixo.

#### 2,2-Dimetil-5-(piridin-3-ilamino)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (54)



Sólido cristalino: (80%). pf: 155-156°C. Lit.155-158°C. (STERLING, 1966).

IV(KBr): 3420, 3209, 3062, 2972, 1730, 1682, 1605, 1427, 1274, 1212, 1006, 929, 801 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1,68 (s, 6H); 7,46 (dd, *J*= 4,7 e 8,4 Hz, 1H); 8,05 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H); 8,45 (d, *J*= 4,5 Hz, 1H); 8,58 (d, *J*= 14 Hz, 1H); 8,80 (s, 1H); 11,29 (d, *J*= 14 Hz, 1H).

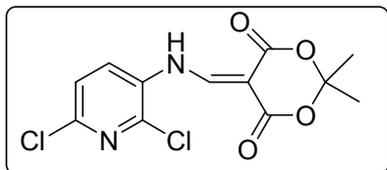
Análise Elementar:

Calculado, para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 58,06; H, 4,87; N, 11,28.

Encontrado: C, 57,97; H, 4,87; N, 11,43.

EM m/z (intensidade relativa): 249 (M<sup>+</sup>); 190 (90); 145 (100); 118 (60); 78 (45).

**2,2-dimetil-5-[(2,6-dicloro-3-piridil)amino]metileno]-1,3-dioxano-4,6-diona (55).**



Sólido cristalino: (89%). p.f: 192-193 °C.

IV (KBr): 3422, 3156, 3059, 1699, 1664, 1627, 1399, 1270, 1147, 1004, 919, 811 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,77 (s, 6H); 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H); 8,57 (d, J=13,6 Hz, 1H); 11,61 (d, J= 13,6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ= 27,94; 91,30; 106,51; 125,01; 127,06; 132,09; 141,01; 147,13; 151,68; 163,52; 165,69.

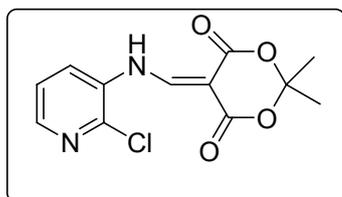
Análise Elementar:

Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 45,44; H, 3,17; N, 8,83.

Encontrado: C, 45,64; H, 3,48; N, 8,80.

EM m/z (intensidade relativa): 319 (M<sup>+</sup> +2); 258 (30); 179 (100).

**5-((2-cloropiridin-3-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (61).**



Sólido cristalino transparente: (74%).

p.f: 160-161°C (Rec.Etanol).

IV (KBr): 3438, 1724, 1694, 1400, 1285, 1066, 799 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,83 (s, 6H); 7,42 (dd, J= 3,4 e 8 Hz, 1H); 7,79 (dd, J= 1,4 e 8,3 Hz, 1H); 8,35 (t, J= 4,5 Hz, 1H); 8,67 (d, J= 13 Hz, 1H); 11,67 (d, J=,13 Hz, 1H).

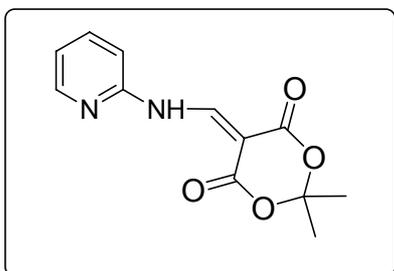
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ= 27,11; 90,12; 105,52; 123,56; 124,97; 132,13; 141,58; 146,24; 151,27; 162,86; 164,91.

Análise Elementar:

Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 50,97; H, 3,92; N, 9,91.

Encontrado: C, 50,75; H, 4,01; N, 9,80.

## 2,2-Dimetil-5-(2-piridil-aminometileno)-[1,3]dioxan-4,6-diona (66)



Sólido laranja cristalino: (89%). p.f: 172,8-174°C.

IV (KBr): 1285, 1342, 1688, 1736, 3261, 3404  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,75 (s, 6H), 7,06(d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (t,  $J^1$  = 5,1 Hz,  $J^2$  = 7,00 Hz, 1H), 7,76 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 8,42 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H), 9,41 (d,  $J$  = 13,5, 1H), 11,30 (d,  $J$  = 13,5, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =

27,54, 89,09, 105,50, 113,28, 121,96, 139,47, 149,47, 149,72, 152,06, 163,59, 166,04.

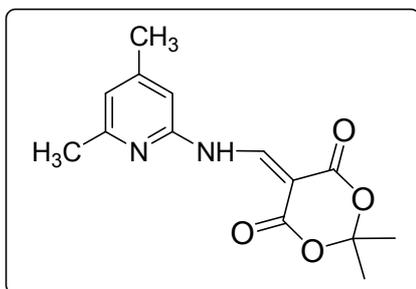
Análise Elementar:

Calculado, para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 58,06; H, 4,87; N, 11,28.

Encontrado: C, 58,26; H, 4,86; N, 11,27.

EM m/z (intensidade relativa): 248 ( $\text{M}^+$ ; 25); 146 (90); 118 (65); 78 (100).

## 5-[(4,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona (67)



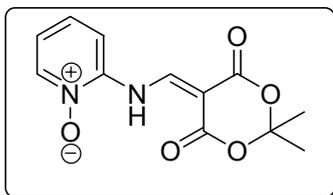
Sólido cristalino:(73%).pf:183-184°C. Lit. 181-182°C. (STERLING, 1966).

IV (KBr): 3264, 3062, 2959, 1700, 1675, 1632, 1555, 1403, 1260, 1020, 914, 821  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  1,75 (s, 6H); 2,33 (s, 3H); 2,47 (s, 3H); 6,65 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 9,42 (d,  $J$  =

13 Hz, 1H) 11,21 (d,  $J$  = 13 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  20,88; 27,02; 23,96; 87,99; 105,00; 110,29; 122,19; 148,52; 150,60; 151,90; 158,33; 163,40; 165,57; 172,33. Análise Elementar: Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 60,85; H, 5,83; N, 10,14. Encontrado: C, 60,58; H, 5,81; N, 10,03.

EM m/z (intensidade relativa): 276 ( $\text{M}^+$ ); 172 (100); 200 (30); 146 (45).

**5-[(1-Oxo-piridin-2-ilamino)-metileno-2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-4,6-diona (71)  
(DEADY, 1977).**



Sólido cinza cristalino: (80%). pf: 230°C decomposição.

IV (KBr): 1670, 1730, 3160  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,76 (s, 6H); 7,15 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H);  
7,42 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1H); 8,34 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 1H); 8,63 (d,  $J$

=14 Hz, 1H); 12,6 (d,  $J$  = 14 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 26,64; 90,69; 104,92;  
112,31; 121,42; 127,62; 137,97; 143,56; 150,93; 162,14; 163,78.

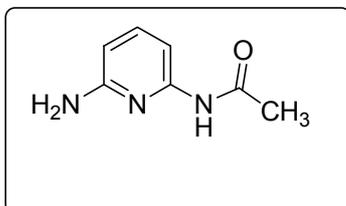
Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 54,54; H, 4,57; N, 10,60.

Encontrado: C, 54,58; H, 4,66; N, 10,54.

EM m/z (intensidade relativa): 264( $\text{M}^+$ ); 206 (25); 145 (55); 78 (100).

**N-(6-aminopiridin-2-il)acetamida (72).**



A uma solução de 3,3g de 2,6-diaminopiridina (0,03 mol) em 30 ml de THF foi adicionado 2,35 g (0,03 mol – 2,15 mL) ( $d=1,1$  g/mL) de cloreto de acetila e 4,2 mL (0,03 mol) de trietilamina. A mistura foi agitada por 1 hora sendo monitorada por CCD. O solvente foi removido sob

vácuo e o resíduo foi redissolvido em uma mistura THF/hexano (3:1) e cromatografado em  $\text{SiO}_2$ , eluindo-se como uma mistura hexano/ $\text{AcOEt}$  (1:1), para fornecer 1,8 g (40%) do monoacetil derivado como um sólido branco.

p.f.: 157-159°C.

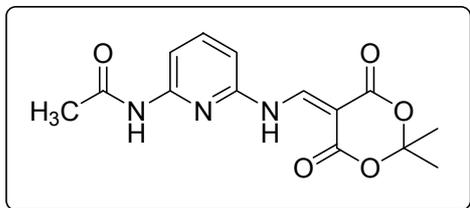
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2,02 (s, 3H); 5,70 (s, 2H); 6,15 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H); 7,25 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H); 7,31 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H); 9,85 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200 MHz, 50 MHz) 23,94; 118,3; 100,83; 103,25; 138,83; 150,50; 158,42; 168,81.

Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ : C, 55,62; H, 6,00; N, 27,80.

Encontrado: C, 55,47 ; H, 6,02; N, 27,80.

**N-{6-[(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-ilidenometil)-amino]-piridin-2-il}-acetamida (73).**



Sólido transparente cristalino: (85%).

pf: 230-232°C.

IV (nujol): 3426, 3242, 3077, 3008, 1728, 1686, 1640 cm<sup>-1</sup>.

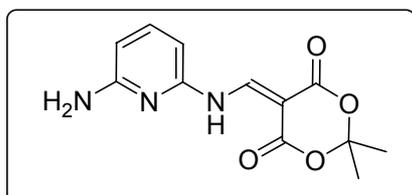
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1,78 (s, 6H); 2,34 (s, 3H); 7,31 (d,  $J$ = 7,5 Hz, 1H); 7,86 (t,  $J$ = 7,9 Hz, 1H); 7,95 (d,  $J$ = 8,2 Hz, 1H); 9,21 (d,  $J$ = 13,2 Hz, 1H); 10,64 (s, 1H); 11,33 (d,  $J$ = 13,2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 22,4 MHz)  $\delta$  23,96; 26,57; 88,04; 104,38; 108,70; 110,57; 139,86; 141,34, 148,06; 150,62; 151,04; 161,92; 169,28; 169,59.

Análise Elementar:

Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 56,56; H, 5,05; N, 14,14.

Encontrado: C, 56,08; H, 5,06; N, 13,97.

**5-[(6-Amino-piridin-2-ilamino)-metileno]-2,2-dimetil-[1,3] dioxano-4,6-diona (76).**



0,82 g (7,55 mmol) de 2,6-diaminopiridina foi dissolvido em 40 mL de THF. A esta solução, adicionou-se 1,10g (7,55 mmol) do derivado 5-metóximetilênico do ácido de Meldrum, mantendo-se a mistura reacional em agitação por 6h. O

solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi cromatografado em SiO<sub>2</sub>, eluindo-se com uma mistura hexano: AcOEt (1:1), fornecendo 0,70g (90%) de um sólido amarelo.pf: 200-202°C.

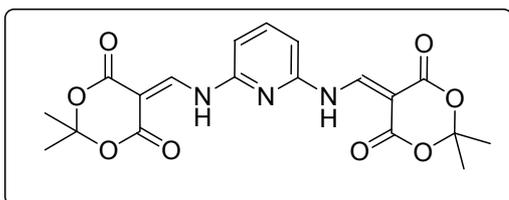
IV (nujol): 3430, 3364, 3240, 3106, 2990, 1730, 1684, 1636, 1563, 1442, 1283, 1004, 919, 820 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1,66 (s, 6H); 4,86 (d,  $J$ = 5,2 Hz, 2H); 6,33 (d,  $J$ = 7,2 Hz, 1H); 6,64 (d,  $J$ = 7,5 Hz, 1H); 7,46 (t,  $J$ = 7,8 Hz, 1H); 9,15 (d,  $J$ =14 Hz, 1H), 11,11 (d,  $J$ =14 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 22,4 MHz)  $\delta$  26,54; 86,87; 100,47; 104,26; 106,13; 139,80; 147,80; 150,17; 159,19; 163,08; 163,75.

Análise Elementar:

Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 54,75; H, 4,98; N, 15,96.

Encontrado: C, 54,73; H, 4,47; N, 15,87.

### 2,6-Bis-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5-ilidenometil) amino]piridina (78).



Sólido amarelo cristalino: (78%).

pf: 289°C. Rec. DMF

IV (KBr): 3404,3261, 1736, 1688, 1342,1285 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CF<sub>3</sub>COOD): δ= 1,90 (s, 12H); 7,32

(d, J= 8 Hz, 2H); 8,05 (t, J= 8 Hz, 2H); 9,72 (s, 2H); 11,72 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (CF<sub>3</sub>COOD): δ= 25,80; 28,48; 28,71; 29,10; 29,49; 91,22; 93,31; 100,35; 101,70; 109,46; 110,11; 142,12; 146,81; 153,44; 154,34; 166,78; 172,08; 173,78; 220,61.

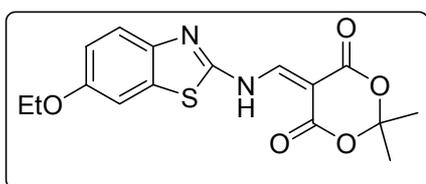
Análise Elementar:

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: C, 54,67; H, 4,58; N, 10,06.

Encontrado: C, 54,47; H, 4,58; N, 10,06.

EM m/z (intensidade relativa): 315g/mol (M<sup>+</sup> -102); 213 (25); 58 (30); 43 (100).

### 5-[(6-etoxi-benzotiazol-2-ilamino)-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (87)



Sólido verde: (70%). pf: 215-216°C.

IV (KBr): 3418, 3150, 2982, 2932, 1731, 1699, 1584, 1462, 1266, 1199, 1059, 811 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1,43 (t, J= 7,2 Hz,

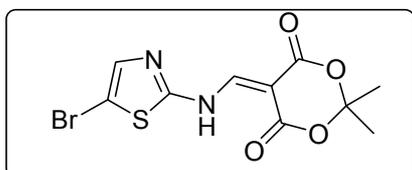
3H); 1,77 (s, 6H); 3,11 (q, J= 7,2 Hz, 2H); 7,09 (d, J=9,0 Hz, 1H) 7,29 (s, 1H); 7,73 (d, J=9,0 Hz, 1H); 8,98 (d, J= 13 Hz, 1H); 11,52 (d, J= 13 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ= 0,66; 15,46; 27,94; 64,91; 91,37; 106,03; 106,37; 117,11; 123,67; 134,18; 145,39; 152,45; 156,26; 157,82; 163,00;

Análise Elementar: Calculado, para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 55,16; H, 4,63; N, 8,04; S, 18,

Encontrado: C, 54,28 ; H, 4,68 ; N, 7,90; S, 8,54.

EM m/z (intensidade relativa): 348 (M<sup>+</sup>); 290 (25); 246 (30); 218 (100); 190 (80); 44 (90).

### 5-[(5-bromo-tiazol-2-ilamino)metileno]-1,3-dioxan-4,6-diona (88)



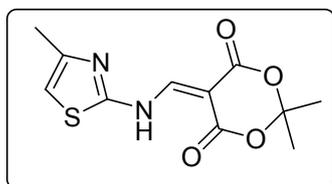
Sólido verde pálido: (75%). pf: 194-195°C.

IV(KBr): 3418, 3241, 3094, 2980, 1687, 1601, 1496, 1276, 1118, 793  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1,76 (s, 6H); 7,41 (s, 1H); 8,96 (d,  $J=13$  Hz, 1H); 11,54 (d,  $J=13$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  23,99; 26,57; 88,04; 108,70; 110,57; 148,06; 150,62; 151,04; 169,28; 169,59.

EM m/z (intensidade relativa): 334 ( $\text{M}^+$ ); 232 (100); 204 (50); 43 (80).

### 2,2-dimetil-5-[(metil-tiazol-2-ilamino)-metileno]-1,3-dioxano-4,6-diona (89)



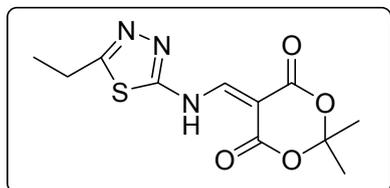
Sólido amarelo cristalino: (64%). pf: 195-197°C.

IV (KBr): 3416, 3233, 2973, 2935, 1730, 1692, 1610, 1276, 921, 806  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,75$  (s, 6H); 2,36 (s, 3H); 6,63 (s, 1H); 8,93 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 11,50 (d,  $J = 13$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 16,88$ ; 26,60; 88,84; 104,34; 111,64; 148,62; 150,13; 159,24; 162,32; 162,91. Análise Elementar: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 49,24; H, 4,51; N, 10,44; S, 11,95. Encontrado: C, 49,80; H, 4,42; N, 10,56; S, 12,06.

EM m/z (intensidade relativa): 268( $\text{M}^+$ ); 192 (80); 43 (100).

### 5-[(5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (90)



Sólido verde cristalino: (75%). pf: 175-177°C.

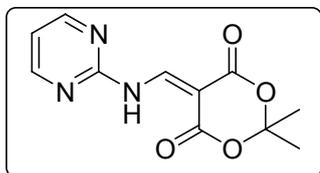
IV (KBr): 3135, 2940, 1737, 1698, 1589, 1461, 1269, 1002, 933, 828, 730  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1,43 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H); 1,76 (s, 6H); 3,11 (q,  $J=7,5$  Hz, 2H); 8,84 (d,  $J=13$  Hz, 1H) 11,55 (d,  $J=13$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  13,90; 24,18; 27,29; 91,41; 105,81; 152,68; 161,09; 161,93; 164,88; 168,70.

Análise Elementar: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : C, 46,64; H, 4,62; N, 14,83; S, 11,29. Encontrado: C, 46,94 ; H, 4,27 ; N, 14,83; S, 10,57.

EM m/z (intensidade relativa): 283(M<sup>+</sup>); 181 (90); 98 (100).

**2,2-dimetil-5-[[2-pirimidil]amino]metileno]-1,3-dioxano-4,6-diona (91).**



Sólido amarelo cristalino: (77%). pf: 208-209°C. Lit.206-208.(STERLING, 1966).

IV (KBr): 3285, 3123, 3084, 2979, 1730, 1694, 1587, 1403, 1270, 1212, 928, 801 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,76 (s, 6H); 7,17(t, J= 4,8 Hz, 1H); 8,64 (d, J = 4,8 Hz, 2H); 9,4 (d, J=13,6 Hz, 1H); 11,24(d, =13,6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ= 27,25; 90,45; 105,30; 118,24; 151,99; 156,12; 158,78; 162,90; 164,68.

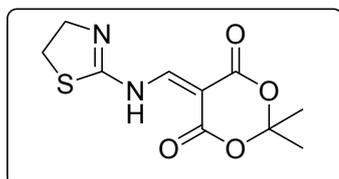
Análise Elementar:

Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 53,00; H, 4,44; N, 16,86.

Encontrado: C, 53,25; H, 4,41; N, 16,83.

EM m/z (intensidade relativa): 249(M<sup>+</sup>); 147(90); 119(100).

**5-((4,5-diidrotiazol-2-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (92).**



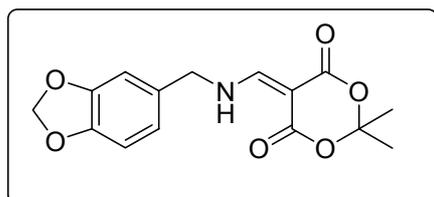
Sólido cristalino laranja: (78 %). p.f: 208-209°C.

IV (KBr): 3218, 1665, 1485, 1470 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CF<sub>3</sub>COOD): δ =1,79 (s, 6H); 3,57 (t, 2H, J= 5Hz); 4,82 (t, 2H, J= 5Hz); 8,81 (s,1H); 11,59 (s, 1H); <sup>13</sup>C

RMN (CF<sub>3</sub>COOD): δ= 30,83; 32,16; 50,51; 52,83; 107,67; 112,48; 118,94; 124,58; 151,20; 175,64.

**5-((benzo[1,3]dioxol-6-il)metilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103).**



Sólido cristalino laranja: (78%). p.f: 178-179°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,79 (s, 6H); 4,52 (d, J = 6 Hz, 2H); 5,99 (s, 2H); 6,74 (d, J= 5,3 Hz, 1H); 6,79 (s, 1H); 6,83(d, J= 5,3 Hz, 1H); 8,22 (d, J= 14 Hz,

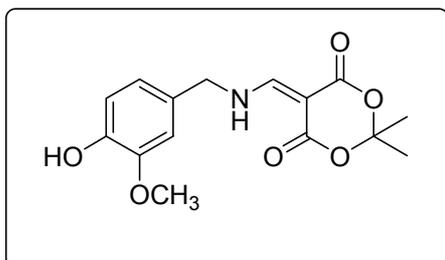
1H); 9,71 (d, J= 14 Hz, 1H).

Análise Elementar:

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>: C, 59,01; H, 4,95; N, 4,59.

Encontrado: C, 58,96; H, 4,94; N, 4,49.

**5-((4-Hidróxi-3-metóxi)metilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (104).**



Sólido cristalino branco: (92%). p.f: 198-199°C.

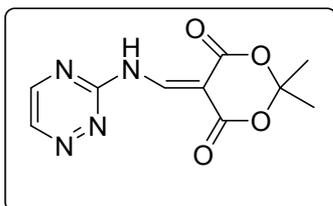
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,58 (s, 6H); 3,75 (s, 3H); 4,54 (d, *J* = 6 Hz, 2H); 6,99 (s, 1H); 8,27 (d, *J* = 14 Hz, 1H); 9,07 (s, 1H); 10 (d, *J* = 14 Hz, 1H).

Análise Elementar:

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>: C, 58,63; H, 5,58; N, 4,56.

Encontrado: C, 58,66; H, 5,54; N, 4,48.

**5-((1,2,4-triazin-3-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (105).**



Sólido cristalino marron: (61%). p.f: 185-186°C.

IV (KBr): 3403, 3263, 1736, 1691, 1609, 1380, 1272, 1202, cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,71 (s, 6H); 9,87 (d, *J* = 2.32 Hz, 1H); 9,04 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H); 9,34 (d, *J* = 2.32 Hz, 1H);

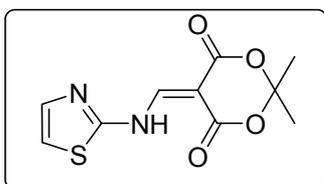
11,28 (*J* = 13,6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 26,67; 91,40; 105,36; 148,03; 150,72; 151,49; 156,71; 161,97; 163,95. Análise Elementar:

Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 48,00; H, 4,00; N, 22,40.

Encontrado: C, 47,00; H, 4,04; N, 21,99.

**2,2-dimetil-5-((tiazol-2-ilamino)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (106).**



Sólido cristalino amarelo: (82%). p.f: 141-143°C.

IV (KBr): 3447, 3250, 3094, 1736, 1680, 1603, 1270, 1199, 930 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,76 (s, 6H); 7,11 (s, 1H); 7,51 (s, 1H);

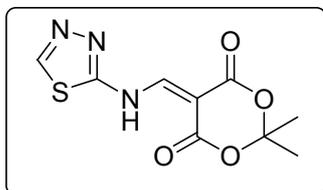
8,96 (d, 1H,  $J=14$  Hz); 11,59 (d, 1H,  $J=14$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=27,15; 89,86; 105,47; 115,41; 140,53; 151,92; 155,96; 162,45; 164,97$ .

Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 47,24; H, 3,93; N, 11,02; S, 12,59.

Encontrado: C, 46,76; H, 3,91; N, 8,50; S, 12,67.

### 5-((1,3,4-tiadiazol-5-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (107).



Sólido cristalino transparente: (72%). p.f.: 204-206°C.

IR (KBr): 3428, 3233, 3067, 2994, 1738, 1692, 1610, 1455, 1372, 1283, 928  $\text{cm}^{-1}$ .

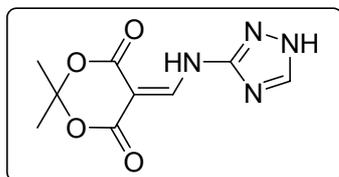
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=1,69$  (s, 6H); 8,92 (s, 1H); 9,29 (s, 1H); 12,23 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=26,69; 90,64; 104,69; 150,87; 152,42; 162,32; 162,61$ .

Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : C, 42,35; H, 3,55; N, 16,46; S, 12,56.

Encontrado: C, 42,53; H, 3,57; N, 16,36; S, 12,67.

### 5((1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (108).

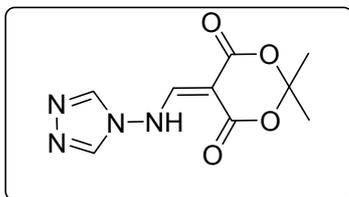


Sólido branco: (58%). p.f.: 211-213°C.

IV (KBr): 3362, 3227, 3125, 2994, 2943, 1734, 1695, 1602, 1415, 1376, 1270, 933,816  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=1,66$  (s, 6H); 4,11 (s, 1H); 8,53 (s,1H); 8,73 (s, 1H); 13,5 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=31,67; 93,10; 109,89; 149,99; 157,61; 161,50; 167,58; 169,09$ .

**5-((4H-1,2,4-triazol-4-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (109)**



Sólido cristalino branco: (64%). p.f: 170-172 °C.

IV (KBr): 3402, 3127, 2992, 2943, 1733, 1698, 1595, 1462, 1381, 1287, 1201, 1057, 930  $\text{cm}^{-1}$ .

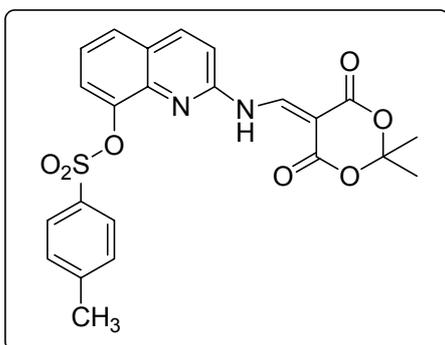
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 1,64(s, 6H); 8,46 (s, 1H); 9,07 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 26,49; 30,72; 84,62; 103,60; 138,69; 141,78; 159,34; 162,57; 165,08.

Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 45,56; H, 3,79; N, 23,52.

Encontrado: C, 45,37; H, 4,21; N, 23,62.

**2,2-Dimetil-5-((quinolin-(8-il-4-metilbenzenosulfonato)-2-ilamino)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (110).**

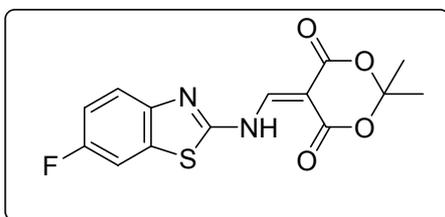


Sólido branco: (71%). p.f.: 223-225°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,73 (s, 6H); 2,29 (s, 3H); 7,15 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H); 7,25 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H); 7,56 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H); 7,69 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H); 7,77 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H); 7,86 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H); 8,13 (d,  $J$  = 13 Hz, 1H); 9,25 (d,  $J$  = 13 Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 468 ( $\text{M}^+$ ); 239 (50); 211 (45); 195 (100); 155 (40); 91 (35).

**5-((6-fluorobenzotiazol-2-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (111)**

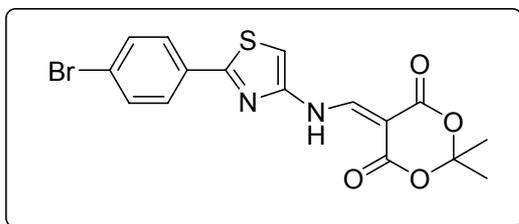


Sólido cristalino branco: (78%). p.f.: 222-224°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,77 (s, 6H); 7,19 (dd,  $J$  = 2 e 8,9, 1H); 7,44 (dd,  $J$  = 2 e 8 Hz, 1H); 7,75 (dd,  $J$  = 4,8 e 8,9 Hz, 1H); 8,96 (d,  $J$  = 13 Hz, 1H); 11,50 (d,  $J$  = 13 Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 322( $\text{M}^+$ ;15); 264 (50); 220 (90); 192 (100).

**5-((2-(4-bromofenil)tiazol-4-ilamino) metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (112).**



Sólido cristalino branco: (81%).

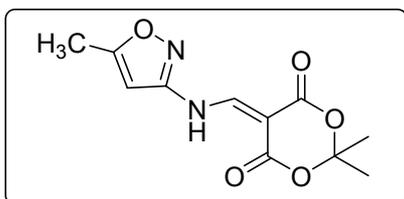
p.f.: 164-165°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,77 (s, 6H); 7,21 (s, 1H); 7,55 (d,  $J= 8,4$  Hz, 2H); 7,74 (d,  $J= 8,8$  Hz, 2H); 9,06 (d,  $J= 13$  Hz, 1H);

12,61 (d,  $J= 13$  Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 410 ( $\text{M}^+ + 1$ ); 350 (50); 279 (100); 277 (90).

**5-((5-metilsoxazol-3-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (113).**



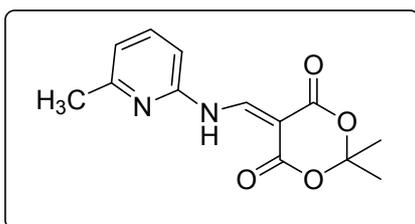
Sólido branco: (62%). p.f.: 202-203°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,75 (s, 6H); 2,39 (s, 3H); 5,98 (s, 1H); 8,55 (d,  $J= 13$  Hz, 1H); 9,23 (d,  $J= 13$  Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 252 ( $\text{M}^+$ ; 60); 194 (90);

150 (100); 135 (35); 94 (38); 43 (60).

**5-((6-metilpiridin-2-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (114)**

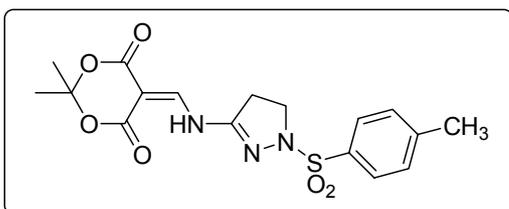


Sólido marron: (60%). p.f.: 160-161°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,65 (s, 6H); 2,45 (s, 3H); 6,73 (d,  $J= 8$  Hz, 1H); 6,94 (d,  $J= 8$  Hz, 1H); 7,54 (t,  $J= 8$  Hz, 1H); 9,35 (d,  $J= 13$  Hz, 1H); 11,20 (d,  $J= 13$  Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 262 ( $\text{M}^+$ ; 20); 186 (45); 158 (100); 132(35); 92 (30).

**5-((4,5-Diidro-1-tosil-1H-pirazol-3-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (115).**

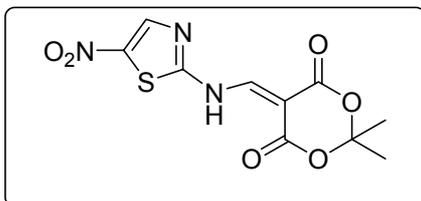


Sólido amarelo: (72%). p.f.: 193°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,65 (s, 6H); 2,37 (s, 3H); 2,90 (t, 2H); 3,71 (t, 2H); 7,20 (d,  $J= 8$  Hz, 2H); 7,28 (d,  $J= 8$  Hz, 2H); 8,15 (d,  $J= 13$  Hz, 1H); 10,90 (d,  $J= 13$  Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 393 ( $\text{M}^+$ ); 163 (100); 136 (20); 91 (25).

**5-((6-Nitrotiazol-2-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (116).**

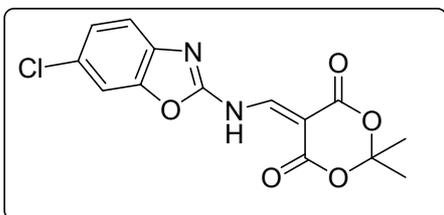


Sólido amarelo: (68%). p.f.: 211-213°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,76 (s, 6H); 8,35 (s, 1H); 9,01 (d,  $J=13$  Hz, 1H); 11,50 (d,  $J=13$  Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 299 ( $\text{M}^+$ ); 241 (35); 197 (100); 124 (30).

**5-((6-clorobenzolxazol-2-ilamino)metileno)- 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (117).**

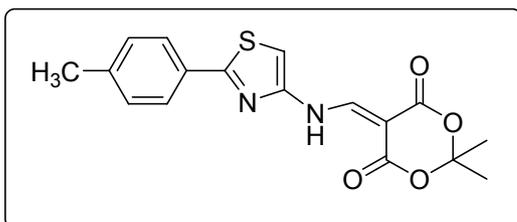


Sólido marron: (72%). p.f.: 178-180°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,76 (s, 6H); 7,23 (d,  $J=2$  Hz, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,46 (d,  $J=13$  Hz, 1H); 7,54 (d,  $J=2$  Hz, 1H); 8,91 (d,  $J=13$  Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 322 ( $\text{M}^+$ ; 15); 264 (40); 220 (100); 192 (78).

**5-((2-*p*-toluilitiazol-4-ilamino) metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (118).**



Sólido cristalino branco: (78%).

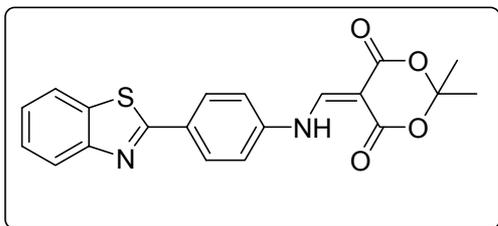
p.f.: 222-224°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,76 (s, 6H); 2,31 (s, 3H); 7,07 (s, 1H); 7,19 (d,  $J=8$  Hz, 2H); 7,70 (d,  $J=8$  Hz, 2H); 9,01 (d,  $J=13$

Hz, 1H); 11,51 (d,  $J=13$  Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 345 ( $\text{M}^+$ ; 18); 286 (58); 242 (55); 214 (75); 213 (100); 147 (25).

**5-((4-benzotiazol-2-il)fenilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (119).**



Sólido cristalino amarelo: (71%). p.f.: 240-242°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,77 (s, 6H); 7,33 (s, 2H); 7,38 (s, 2H); 8,02 (d,  $J=6$  Hz, 1H); 8,05 (d,  $J=6$  Hz, 1H); 7,46 (d,  $J=6$  Hz,

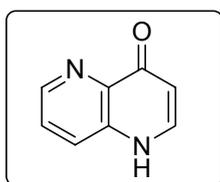
1H); 7,85 (d,  $J=6$  Hz, 1H); 8,67 (d,  $J=15$  Hz, 1H); 11,31 (d,  $J=15$  Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 380 ( $\text{M}^+$ ; 18); 278(60); 250(100).

**16.2 Procedimento geral para a ciclização dos adutos do ácido de Meldrum.**

O correspondente aduto (1mmol) foi refluxado em difeniléter (20 mL) previamente aquecido à 250°C por 5 minutos. A mistura foi resfriada, sendo o produto precipitado sob a adição de hexano ou éter etílico. O produto foi lavado com hexano, fornecendo os heterociclos descritos abaixo (CASSIS et al., 1985).

**1,5-Naftiridin-4(1H)-ona (58).**



Sólido marron: (84%). pf: 280 °C dec.

IV (KBr): 3452, 3220, 1607, 1482  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ , 200 MHz)  $\delta$  6,63 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H); 8,30 (d,  $J=6,8$  Hz, 1H); 8,40 (d,  $J=4,8$  Hz, 1H); 8,95 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H);

9,30 (dd,  $J=4,8$  e 8,8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 50 MHz)  $\delta$  106,98; 117,48; 124,15; 128,26; 139,45; 141,50; 145,89; 171,85.

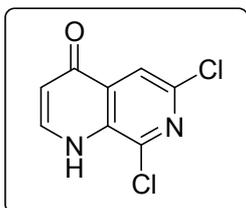
Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ : C, 65,75; H, 4,14; N, 19,17.

Encontrado: C, 65,91; H, 4,25 ; N, 19,25.

EM m/z (intensidade relativa): 146 ( $\text{M}^+$ ; 100); 118 (55).

**6,8-Dicloro-[1,7]naftiridin-4(1H)-ona (56).**



Sólido marrom: (71%). pf: 300°C decomposição.

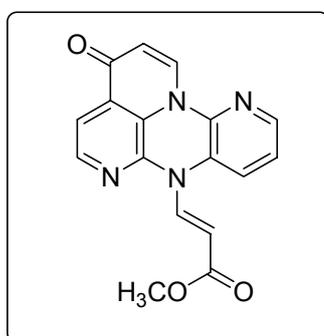
$^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  = 6,33 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H); 7,93 (s, 1H);  
8,01 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H); 12,10 (s, 1H).

Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}_2\text{O}$ : C, 44,67; H, 1,87; N, 13,03.

Encontrado: C, 44,83; H, 1,90; N, 12,96.

**(2E)-metil 3-(pirido[3,2-b]pirazino[3,2,1-ij] [1,7]naftiridin-7(1H)-ona-il)acrilato (63)**



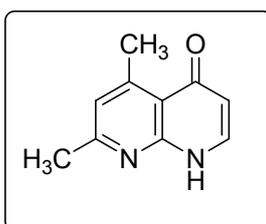
Sólido marrom: (80%). pf: 218-220 °C (decomp.).

Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ : C, 63,75; H, 3,78; N, 17,49.

Encontrado: C, 63,50; H, 3,80; N, 17,35.

**5,7-dimetil-1H[1,8]naftiridin-4-ona (68)**



Sólido marrom: (80%). pf: 202-203 °C.

IV (KBr): 3227, 1688, 1645, 1474, 1264, 1096, 832, 811  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,41 (s, 3H); 2,69 (s, 3H); 6,06 (d,  $J$  =  
7,5 Hz, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,73 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H); 11,8

(s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 23,06; 24,65; 111,88; 114,99; 117,49; 123,41; 139,50;  
151,68; 162,64; 181,55.

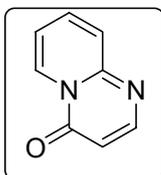
Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ : C, 68,94; H, 5,78; N, 16,08.

Encontrado: C, 68,50; H, 5,80; N, 16,35.

EM m/z (intensidade relativa): 174 ( $\text{M}^+$ ; 100); 146 (45).

### Pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (70).



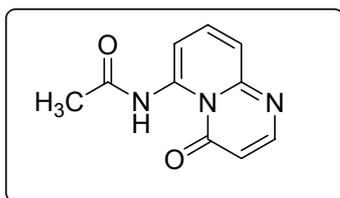
Rendimento: (78%). pf: 129-130°C.

IV (KBr): 1704 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ= 6,4(d, J=6,4 Hz, 1H); 7,2 (t, J=7,0 Hz/ J=6,4 Hz, 1H); 7,6 (d, J=8,65 Hz, 1H); 7,7 (dd, J=8,7 Hz/ J=6,6 Hz, 1H); 8,3 (d, J=6,4 Hz, 1H); 9,0 (d, J=7,0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ= 104,79; 115,57; 127,34; 126,51; 136,13; 151,79; 154,75; 157,78.

EM m/z (intensidade relativa): 146 (M<sup>+</sup>; 70); 118 (95); 78 (100).

### N-(4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-6-il)acetamida (74).



Sólido cristalino amarelo: (71%).

p.f.: 161-163°C.

IV (KBr): 2978, 1682, 1639, 1265, 1230, 1145, 1026, 815 cm<sup>-1</sup>.

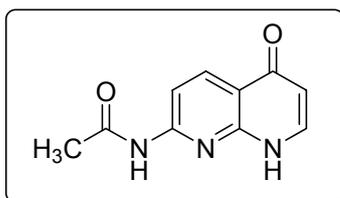
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 2,14 (s, 3H); 6,28 (d, J= 4,2 Hz, 1H); 7,29 (d, J= 8 Hz, 1H); 7,82 (d, J= 7,2 Hz, 1H); 7,92 (d, J= 6,7 Hz, 1H); 8,18 (d, J= 4,2 Hz, 1H); 13,85 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ= 25,12; 105,55; 106,68; 120,68; 137,57; 141,11; 152,25; 154,24; 163,95; 167,71.

Análise Elementar:

Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : C, 59,11; H, 4,46; N, 20,68.

Encontrado: C, 58,93; H, 4,38; N, 20,08.

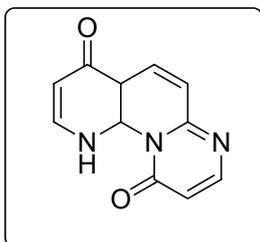
### 7-Acetamido-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (75).



Sólido marrom. (48%). p.f.: >300°C .

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 2,14 (s, 3H); 6,02 (d, J= 7,6 Hz, 1H); 7,80 (dd, J= 4,8 e 7,6 Hz, 1H); 8,03 (d, J= 8,8 Hz, 1H); 8,37 (d, J= 8,4 Hz, 1H); 10,69 (s, 1H); 11,64 (d, J= 4,8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 24,91; 110,50; 111,09; 117,53; 137,68; 140,47; 150,20; 154,78; 170,76; 177,59.

#### 4,10-dioxo-1*H*-pirimido[1,2-*a*]-naftiridina (79).



Sólido cristalino marrom: (91%).

p.f.: 280°C decomposição. Rec. DMF.

IV (KBr): 3424, 3059, 1660, 1641, 1569, 1239, 1149, 1082, 809  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ):  $\delta$ = 6,69 (d,  $J$ = 7,76 Hz, 1H); 7,5 (d,  $J$ = 7,1 Hz, 1H); 7,9 (d,  $J$ = 9,6 Hz, 1H); 8,1 (d,  $J$ = 7,76 Hz, 1H); 8,6 (d,  $J$ = 7,1 Hz, 1H); 8,87 (d,  $J$ = 9,6 Hz, 1H); 11,60 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ):  $\delta$ = 112,04; 113,86; 114,71; 116,69; 118,38; 139,44; 141,13; 143,52; 145,73; 152,80; 172,97.

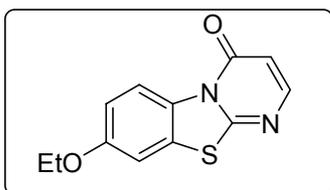
Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$  : C, 61,93; H, 3,30; N, 19,71.

Encontrado: C, 61,79; H, 3,54; N, 19,68.

EM m/z (intensidade relativa): 213 ( $\text{M}^+$ ; 100); 145 (35).

#### 9-Etoxi-4*H*-pirimido[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-4-ona (93)



Sólido transparente cristalino: (84%).

pf: 180°C dec.

IV (KBr): 3446, 3119, 2925, 1673, 1600, 1560, 1495, 1290, 1259, 1169, 1044, 991, 815, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

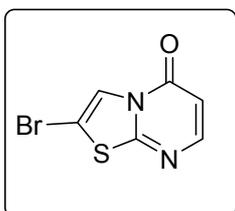
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  = 1,45 (t, 2H); 4,10 (q, 3H); 6,35 (d,  $J$ = 6,5 Hz, 1H); 7,03 (d,  $J$ = 9,0 Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,91 (d,  $J$ = 6,5 Hz, 1H); 8,95 (d,  $J$ = 9,0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  = 14,88; 64,16; 106,47; 109,17; 114,21; 121,12; 125,61; 129,63; 151,47; 157,96; 160,72; 161,99.

Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 58,52; H, 4,09; N, 11,37; S, 13,02.

Encontrado: C, 58,95; H, 4,13; N, 11,19; S, 13,12.

### 2-Bromo-5H-tiazol[3,2-a]pirimidin-5-ona (94).



Sólido marron: (30%). pf: 180-182°C.

IV(KBr): 3408, 3210, 3060, 2971, 1625, 1582, 1485, 1315, 1112, 995  $\text{cm}^{-1}$ .

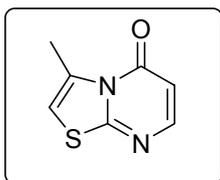
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  6,29 (d,  $J= 6,5$  Hz, 1H); 8,00 (d,  $J= 6,5$  Hz, 1H); 8,35 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  102,29; 106,50; 123,47; 138,90; 152,94; 156,69.

Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrN}_2\text{OS}$ : C, 31,19; H, 1,31; N, 12,12; S, 13,88.

Encontrado: C, 30,61; H, 1,46; N, 12,45; S, 14,40.

### 3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (95).



Sólido transparente cristalino: (84%). pf: 126-128°C.

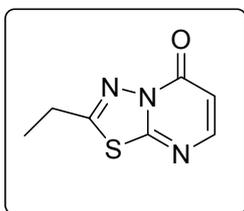
IV (KBr): 3113, 1670, 1617, 1595, 1481, 1417, 1284, 1235, 1147, 968, 812  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2,82 (s, 3H); 6,17 (d,  $J= 6,5$  Hz, 1H); 6,47 (s, 1H); 7,85 (d,  $J= 6,5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  18,66; 105,83; 107,42; 136,87; 152,46; 161,52; 165,23. Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_6\text{NOS}$ : C, 50,60; H, 3,64; N, 16,86; S, 19,29.

Encontrado: C, 50,16; H, 3,80; N, 16,40; S, 19,19.

### 2-Etil-5H-[1,3,4]tiadiazol[3,2-a]pirimidin-5-ona (96)



Sólido pálido cristalino: (58%). pf: 85-87°C.

IV (KBr): 2952, 1676, 1502, 1475, 1123, 808  $\text{cm}^{-1}$ .

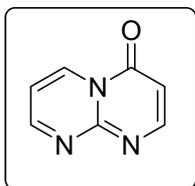
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  1,30 (t,  $J= 7,5$ , 3H); 3,05 (q,  $J= 7,5$  Hz, 2H); 6,38 (d,  $J= 6,5$  Hz, 1H); 7,97 (d,  $J= 6,5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 50 MHz)  $\delta$  12,24; 24,43; 109,39; 152,37; 156,14; 162,95; 163,93.

Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ : C, 46,40; H, 3,89; N, 23,20; S, 17,69.

Encontrado: C, 46,39; H, 3,82; N, 23,21; S, 17,51.

### Pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (97).



Sólido marrom: (77%). p.f.: 201-203°C.

IV (KBr): 3432, 3063, 1688  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 6,50 (d,  $J$ = 6,4 Hz, 1H); 7,25 (t,  $J$ = 6,7 Hz, 1H);

8,47 (d,  $J$ = 6,4 Hz, 1H); 9,09 (s, 1H); 9,33 (d,  $J$ = 6,7 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$

RMN ( $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$ = 104,69; 112,76; 136,60; 152,20; 156,77; 157,48; 163,06.

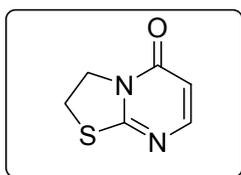
Análise Elementar:

Calculado, para  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}$  : C,56,75; H,4,08; N,28,36.

Encontrado: C, 57,03 ; H, 3,95; N, 28,34.

EM m/z (intensidade relativa): 148 ( $\text{M}^+$ ; 70); 119 (100); 79 (90); 53 (80).

### 2,3-diidrotiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (98).



Sólido pálido: (76%). p.f.: 202-204°C.

IV (KBr): 3211, 2888, 1652, 1477  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 3,34 (d,  $J$ = 8 Hz, 2H); 3,66 (t,  $J$ = 8 Hz, 2H);

6,7 (d,  $J$ = 6,5 Hz, 1H); 7,5 (d,  $J$ = 6,5 Hz, 1H).

Análise Elementar:

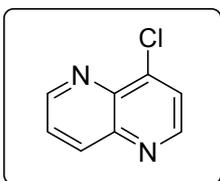
Calculado, para  $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$  : C,46,74; H,3,92; N,18,17; S, 20,80.

Encontrado: C,46,75 ; H,3,89; N, 18,38; S, 20,83.

### 11.3 Procedimento geral de preparação de cloronaftiridinas a partir de naftiridinonas (HAWES; WIBBERLEY, 1966).

A correspondente naftiridinona foi mantida sob refluxo por 1 hora em atmosfera de nitrogênio com  $\text{POCl}_3$ . O término da reação foi acompanhado por CCD. A mistura reacional foi colocada sob gelo picado e neutralizada com uma solução de hidróxido de amônio até pH 8. O precipitado foi filtrado e lavado com água.

#### 4-Cloro-1,5-naftiridina (59).



Sólido marrom: (88%). p.f.: 102-104°C.

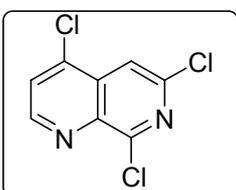
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,75 (dd,  $J$  = 4,2 e 8 Hz, 2H); 8,45 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H); 8,87 (d,  $J$  = 4,5, 1H); 9,09 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 125,15; 126,96; 138,61; 141,51; 144,75;

145,54; 151,31; 152,24.

EM m/z (intensidade relativa): 164 ( $\text{M}^+$ ; 100); 166 (30); 129 (60); 102 (25).

#### 4,6,8-Tricloro-[1,7]naftiridina (57).



Sólido marrom: (87%). pf: 155-156°C.

IV (KBr): 3052, 1562, 1325, 859, 771  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,77 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,97 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 116,00; 127,13; 133,18; 139,50; 140,54; 143,51; 152,37;

153,28.

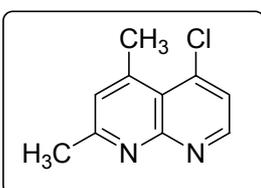
Análise Elementar:

Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_3\text{N}_2\text{Cl}_3$  : C, 41,14; H, 1,29; N, 12,00.

Encontrado: C, 40,92 ; H, 1,25; N, 11,85.

EM m/z (intensidade relativa): 233 ( $\text{M}^+$ ; 100); 198 (60); 161 (45).

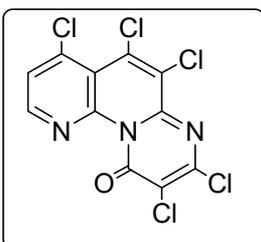
#### 5-cloro-2,4-dimetil-1,8-naftiridina (69).



Sólido marrom: (75%). pf: 155-157 °C

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,71 (s, 3H); 2,95 (s, 3H); 7,18(s, 1H); 7,42 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H); 8,94 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H).

#### 4,5,6,8,9-Pentacloro-10-oxo-pirimido[1,2-a]1,8-naftiridina (80).



Sólido amarelo cristalino: (91%). pf: 220°C.

IV (KBr): 3424, 3038, 2915, 1706, 1557, 1042, 930  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,65 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H); 8,63 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 116,69; 119,10; 128,23; 131,05;

137,05; 143,31; 144,59; 146,21; 148,35; 148,70; 153,17; 156,31.

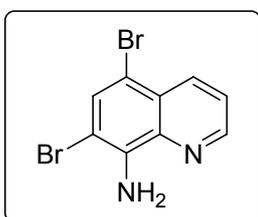
Análise Elementar:

Calculado para  $C_{11}H_2N_3Cl_5O$  : C, 35,75; H, 0,54; N, 11,37.

Encontrado: C, 35,61; H,0,54; N,11,25.

EM m/z (intensidade relativa): 369 ( $M^+ - 2$ ; 40); 341 (100).

#### 5,7-dibromoquinolin-8-amino (132). (ELDERFIELD; CLAFIN, 1952).



A uma solução de 500 mg de 8-aminoquinolina em 4,1 mL de ácido acético e 1,1 mL de água resfriada à  $-15^\circ\text{C}$ , gotejou-se, com intensa agitação, 0,3 mL de bromo dissolvido em 3,5 mL de uma solução aquosa de ácido acético 80%. A solução foi filtrada, lavada com água e seca, fornecendo 700 mg (67 %) de um pó amarelado. O material foi usado sem prévia purificação.

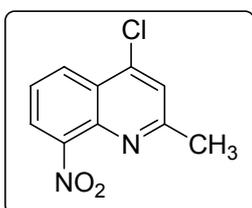
p.f.:  $119-122^\circ\text{C}$  (Lit.  $120-121^\circ\text{C}$ )

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5,36 (s, 2H); 7,40 (dd,  $J = 4,2$  e  $8,7$  Hz, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,32 (dd,  $J = 1,5$  e  $8,4$  Hz, 1H); 8,70 (dd,  $J = 1,8$  e  $4,2$  Hz, 1H).

#### 16.4 Procedimento Geral para nitração dos derivados quinolínicos (KIMBER et al., 2003).

4,52 mmol de quinolina foi dissolvido em 2,90 mL de ácido sulfúrico e agitado à  $0^\circ\text{C}$ . Então 6,17 mmol de nitrato de potássio foi adicionado gradualmente e a mistura foi agitada à temperatura ambiente "overnight". A mistura reacional foi despejada sobre gelo picado e extraída com acetato de etila. A remoção do solvente seguida de cromatografia com hexano/acetato de etila (95:5), forneceu os respectivos derivados nitrados abaixo.

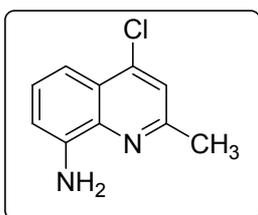
#### 4-Cloro-2-metil-8-nitroquinolina (143).



Sólido branco pálido: (49%). pf:  $112-114^\circ\text{C}$  (Lit.  $111-113^\circ\text{C}$ ).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,67 (s, 3H); 7,83 (t,  $J=8.5$  Hz, 1H) 7,93 (s, 1H); 8,33 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H); 8,39 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H).

#### 4-cloro-2-metilquinolin-8-amino (144).

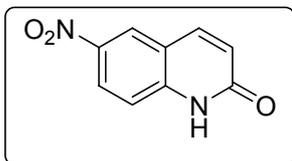


À uma solução de 4-cloro-2-metil-8-nitroquinolina (100 mg – 0,44 mmol) em etanol (2 mL) foi adicionado 0,57 g (2,2 mmol) de  $\text{SnCl}_2$ . A mistura foi mantida em refluxo por 30 minutos e resfriada a temperatura ambiente. O material foi colocado sob gelo picado e neutralizado com uma solução de  $\text{NaHCO}_3$  10% até pH 9. A suspensão foi extraída com acetato de etila, seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada em evaporador rotatório. O produto (60 mg - 69%) foi usado sem prévia purificação.

p.f.. 108-110°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,61 (s, 3H); 4,92 (s, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,23 (t,  $J=8,5$ , 1H); 7,25 (dd,  $J=6,5$  e 8,5 Hz, 1H); 7,27 (dd,  $J=6,5$  e 8,5 Hz, 1H).

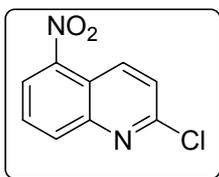
#### 6-nitroquinolin-2(1H)-ona (147).



Cristais transparentes: (3%). pf: 280°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6,83 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H); 7,43 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H); 7,93 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H); 8,39 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H); 8,54 (s, 1H).

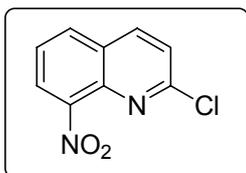
#### 2-Cloro-5-nitroquinolina (148).



Sólido branco: (22%). pf: 127-128°C. (Lit. 128-129°C).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,67 (s, 3H); 7,83 (t,  $J=8.5$  Hz, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,33 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H); 8,39 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H).

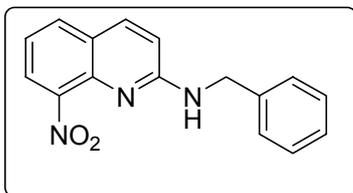
#### 2-Cloro-8-nitroquinolina (149).



Sólido branco : (46%). pf: 148-149°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,56 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H); 7,62 (t,  $J=8.5$  Hz, 1H); 8,03 (m, 2H); 8,09 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H).

### **N-benzil-8-nitroquinolin-2-amino (150).**



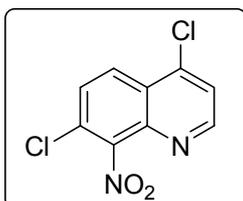
Uma mistura de 2-cloro-8-nitroquinolina (100 mg – 0,47 mmol) e benzilamina (0,10 mL – 0,95 mmol) foi aquecida sob refluxo por 2 h. A mistura reacional foi diluída com éter e o precipitado formado (benzilamina hidrocloreto) foi filtrado. A fase líquida amarela foi

mantida por um dia no congelador e a adição de mais éter levou a precipitação do restante de sal. O composto foi recristalizado em uma mistura clorofórmio/hexano, para fornecer 84 mg (62%) de um sólido cristalino branco.

p.f.: 96-98°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4,49 (s, 2H); 5,30 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 6,67 (d,  $J=8,5$ , 1H); 7,32-7,54 (m, 5H); 7,64 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H); 7,64 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H); 7,82 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H).

### **4,7-Dicloro-8-nitroquinolina (152).**



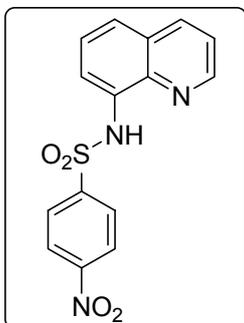
Sólido branco : (50%). pf: 149-151°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,44 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H); 7,58 (d,  $J=6,7$  Hz, 1H); 8,24 (d,  $J=6,5$  Hz, 1H); 8,82 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H).

## **16.5 Procedimento Geral para preparação dos derivados sulfonamídicos e sulfonatos.**

A um solução do correspondente cloreto de sulfonila (1,1 equivalentes) em 4 mL de piridina, resfriada a 0°C sob agitação, adicionou-se 1 equivalente da correspondente aminoquinolina. A mistura foi agitada por 2 h à 0°C e 24 h a temperatura ambiente. A mistura foi colocada sob gelo picado e o precipitado formado foi filtrado e lavado com água. A recristalização do material foi feita em metanol/diclorometano.

#### 4-Nitro-*N*-(8-quinolil)benzenosulfonamida (122).

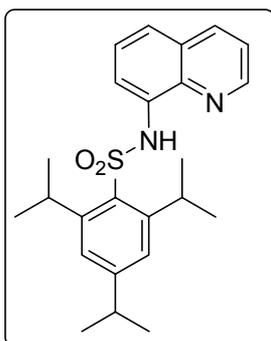


Sólido cristalino: (84%). p.f.:170°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,26-7,54 (m, 4H); 7,93 (dd,  $J$ = 1,6 e 8 Hz, 1H); 8,08 (t,  $J$ = 6 Hz, 2H) 8,14 ( t,  $J$ = 8 Hz, 2H); 8,78 (dd,  $J$ = 1,6 e 6 Hz, 1H); 11,45 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 329 ( $\text{M}^+$ ; 100); 202 (80).

#### 2,4,6-Triisopropil-*N*-(8-quinolil)benzenosulfonamida (123).

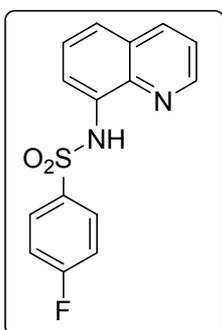


Sólido cristalino: (65%). p.f.:141°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,27 (s, 18H); 2,82 (m, 1H); 4,37 (m, 2H); 7,09 (s, 2H); 7,25-7,46 (m, 4H); 7,68 (dd,  $J$ = 2 e 6,7 Hz, 1H); 8,09 (dd,  $J$ = 1,6 e 6 Hz, 1H); 8,74 (dd,  $J$ = 1,6 e 6 Hz, 1H); 9,31 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 433 ( $\text{M}^+$ ; 100).

#### 4-Fluor-*N*-(8-quinolil)benzenosulfonamida (124).

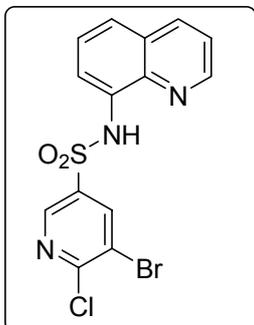


Sólido cristalino: (79%). p.f.: 140°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,03 (t,  $J$ = 6 Hz, 2H); 7,42-7,48 (m, 3H); 7,88 (dd,  $J$ = 2 e 7 Hz, 1H); 7,90 (dd,  $J$ = 2 e 7 Hz, 2H); 8,12 (dd,  $J$ = 1,6 e 8 Hz, 1H); 8,76 (dd,  $J$ = 2 e 6 Hz, 1H); 9,24 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 302 ( $\text{M}^+$ ; 35); 238 (90); 143 (100); 116 (60).

***N*-(8-quinolil)- 5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonamida (125).**

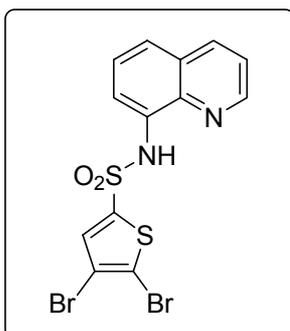


Sólido amarelo: (89%). p.f.: 155-157°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,52-7,62 (m, 4H); 7,94 (dd,  $J$ = 1,6 e 6 Hz, 1H); 8,19 (dd,  $J$ = 1,6 e 6 Hz, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 9,43 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 399 ( $\text{M}^+$ ; 25); 334 (55); 143 (100); 116 (65).

**4,5-Dibromo-*N*-(8-quinolil)tiofeno-2-sulfonamida (126).**

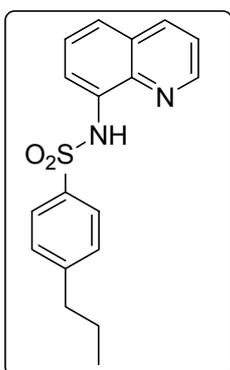


Sólido branco: (57%). p.f.: 143°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,19 (s, 1H); 7,44-7,53 (m, 3H); 7,83 (dd,  $J$ = 2 e 6 Hz, 1H); 8,10 (d,  $J$ = 9 Hz, 1H); 8,73 (dd,  $J$ = 2 e 6 Hz, 1H); 9,12 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 448 ( $\text{M}^+$ ; 25); 384 (35); 303 (100); 223 (75); 143 (85); 116 (77).

***N*-(8-quinolil)-4-*n*-propilbenzenosulfonamida (127).**

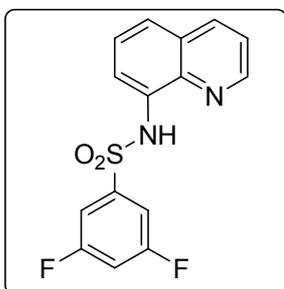


Sólido branco: (77%). p.f.: 105°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,80 (t,  $J$ = 7,3 Hz, 3H); 1,48 (q,  $J$ = 7,5 Hz, 2H); 2,10 (t,  $J$ = 7,2 Hz, 2H); 7,06 (d,  $J$ = 9 Hz, 1H); 7,35-7,40 (m, 5H); 7,72 (t,  $J$ = 6 Hz, 1H); 7,77 (t,  $J$ = 6 Hz, 1H); 8,02 (dd, 2 e 9 Hz, 1H); 8,69 (dd,  $J$ = 2 e 9 Hz); 9,17 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 326 ( $\text{M}^+$ ; 18); 262 (50); 233 (100); 143 (60); 116 (45).

***N*-(8-quinolil)-3,5-difluor-benzenosulfonamida (128).**

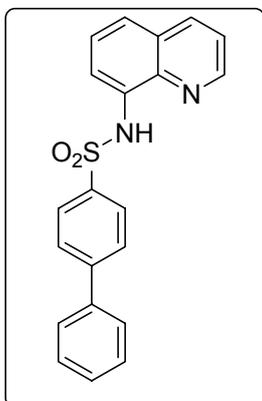


Sólido branco: (96%). p.f.: 120-121°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  6,82 (t, *J*= 9 Hz, 1H); 7,21 (s, 2H); 7,36-7,50 (m, 3H); 7,79 (d, *J*= 6 Hz, 1H); 8,06 (d, *J*= 6 Hz, 1H); 8,70 (dd, *J*= 2 e 6 Hz, 1H); 9,23 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 320 (M<sup>+</sup>; 45); 256 (70); 143 (100); 116 (55).

***N*-(8-quinolil)-*n*-bifenilsulfonamida (129).**

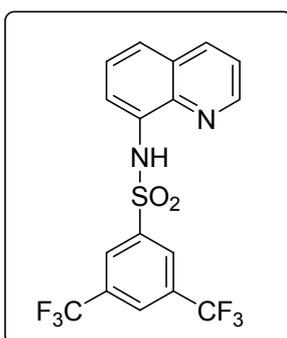


Sólido branco: (95%). p.f.: 158-159°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7,40-7,44 (m, 6H); 7,57 (s, 2H); 7,89 (dd, *J*= 9 Hz, 1H); 7,90 (s, 4H); 8,07 (d, *J*= 9 Hz, 1H); 8,71 (dd, *J*= 2 e 9 Hz, 1H); 9,29 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 360 (M<sup>+</sup>); 296 (100); 143 (35); 116 (20).

***N*-(8-quinolil)-3,5-trifluormetil-benzenosulfonamida (130).**

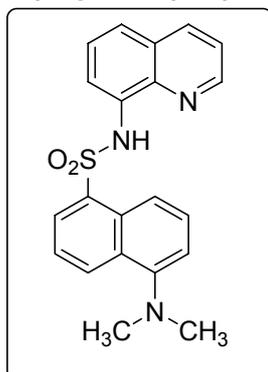


Sólido amarelo: (64%). p.f.: 117-119°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7,37-7,55 (m, 3H); 7,84 (s, 1H); 7,88 (dd, *J*= 1,6 e 8 Hz, 1H); 8,09 (dd, *J*= 1,6 e 8 Hz, 1H); 8,27 (s, 2H); 8,72 (dd, *J*= 1,6 e 4,2 Hz, 1H); 9,25 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 420 (M<sup>+</sup>; 55); 356 (65); 143 (100); 116 (40).

***N*-(8-quinolil)-5-(dimetilamino)naftalenosulfonamida (131).**

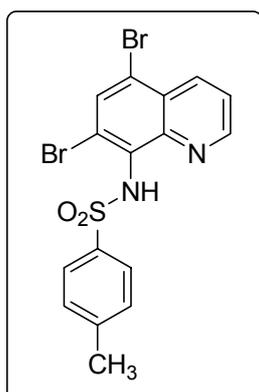


Sólido esverdeado: (90%). p.f.: 155-156°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,79 (s, 6H); 7,10 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,32 (dd,  $J = 4,2$  e 7 Hz, 2H); 7,44 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 7,58 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 8,01 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 8,37 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 8,46 (d,  $J = 8,7$ , 1H); 8,50 (d,  $J = 8,7,1\text{H}$ ); 8,69 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H); 9,45 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 377 ( $\text{M}^+$ ; 75); 313 (100); 170 (40).

**5,7-Dibromo-*N*-tosilquinolin-8-amino (133).**

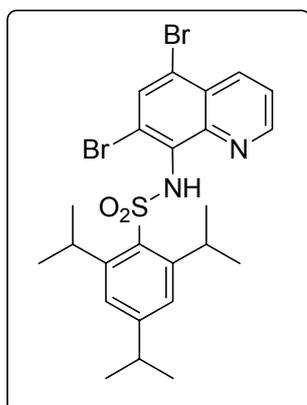


Sólido cristalino marron: (68%). p.f.: 238°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,55 (s, 3H); 7,13 (d,  $J = 8$  Hz, 2H); 7,45 (dd,  $J = 2$  e 7,5 Hz, 2H); 7,62 (d,  $J = 8$  Hz, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,42 (d,  $J = 7$  Hz, 1H); 8,58 (d,  $J = 2\text{H}$ , 1H); 9,49 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 456 ( $\text{M}^+$ ); 392 (100); 301 (80); 222 (45).

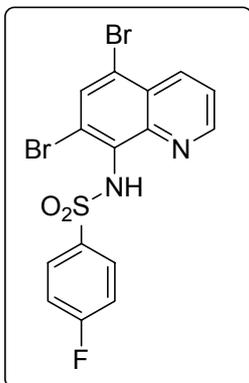
**2,4,6-Triisopropil-*N*-(5,7-dibromo-8-quinolil)benzenosulfonamida (134).**



Sólido cristalino: (82%). p.f.: 121°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,28 (s, 18H); 2,82 (m, 1H); 4,07 (m, 2H); 7,10 (s, 2H); 7,57-7,60 (m, 2H); 7,86 (s, 1H); 8,60 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 8,74 (dd,  $J = 1,6$  e 8,5 Hz, 1H); 9,29 (s, 1H).

***N*-(5,7-dibromo-8-quinolil)-4-fluorbenzenosulfonamida (135).**

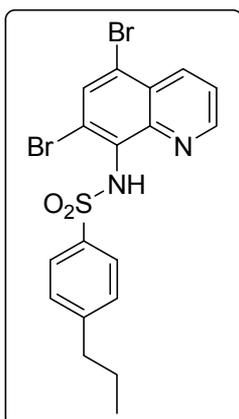


Sólido cristalino: (75%). p.f.:212°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,27 (t,  $J= 6$  Hz, 2H ); 7,60-7,71 (m, 3H); 8,32 (s,1H); 8,43(dd,  $J= 1,6$  e 6 Hz, 1H); 8,50 (dd,  $J= 1,6$  e 6 Hz, 1H); 10,31 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 460 ( $\text{M}^+$ ; 15); 396 (85); 310 (100); 220 (45).

***N*-(5,7-dibromo-8-quinolil)-4-*n*-propilbenzenosulfonamida (136).**

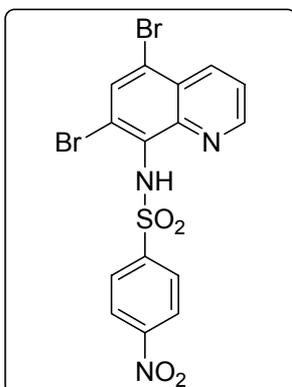


Sólido cristalino: (50%). p.f.: 150°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,12 (t,  $J= 7,3$  Hz, 3H); 1,25 (q,  $J= 7,5$  Hz, 2H); 2,95 (t,  $J= 7,2$  Hz, 2H); 6,73-7,02 (m, 5H); 7,34 (s, 1H); 7,50 (d,  $J= 7,5$  Hz, 1H); 7,90 (d,  $J= 7,5$  Hz, 1H); 8,25 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 484 ( $\text{M}^+$ ; 10); 420 (100); 391 (85); 301 (90); 220 (50); 141 (25).

***N*-(5,7-Dibromo-8-quinolil)-4-nitrobenzenosulfonamida (137).**

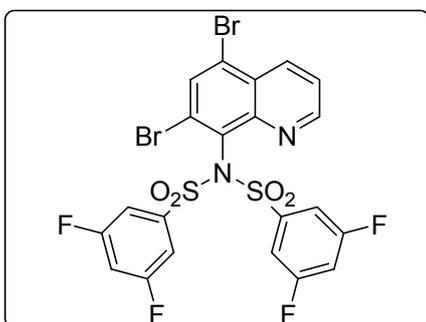


Sólido cristalino marron: (58%). p.f.: 170-172°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5,2 (s, 1H); 7,45 (dd,  $J= 4$  e 8 Hz, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,19 (d,  $J= 4,2$  Hz, 2H); 8,28 (d,  $J= 4,2$  Hz, 2H); 8,33 (d,  $J= 8$  Hz, 1H); 8,37 (d,  $J= 8$  Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 487 ( $\text{M}^+$ ); 422 (100); 407 (35); 235 (55); 219 (25).

**Bis-3,5-Difluor-N-(5,7-Dibromo-8-quinolil)benzenosulfonamida (141).**

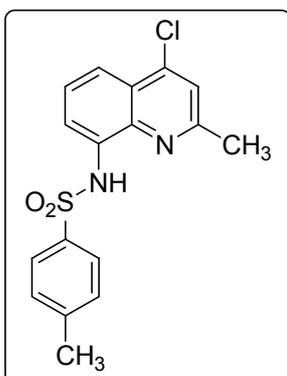


Sólido cristalino marron: (75%). p.f.: 170-172°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,02-7,07 (m, 2H); 7,42-7,53 (m, 5H); 8,47 (dd,  $J= 1,8$  e 7,5 Hz, 1H); 8,52 (dd,  $J= 1,5$  e 4 Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 654 ( $\text{M}^+$ ); 413 (100); 235 (75); 219 (35); 113 (45).

**4-cloro-2-metil-N-tosilquinolin-8-amino (145)**

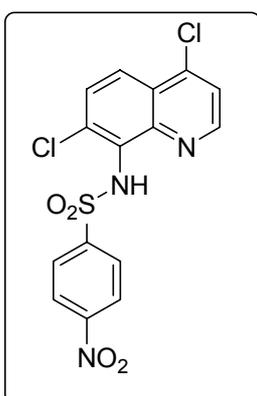


**Sólido marron: (70 %). p.f.: . 171-172 °C.**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,53 (s, 3H); 2,86 (s, 3H); 7,35 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,93 (dd,  $J=1,4$  e 6,0 Hz, 2H); 7,98 (dd,  $J=1,4$  e 6,0 Hz, 2H); 9,44 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 346 ( $\text{M}^+$ ; 85); 191 (100); 164 (50).

**N-(4,7-dicloro-8-quinolil)-4-nitrobenzenosulfonamida (154).**

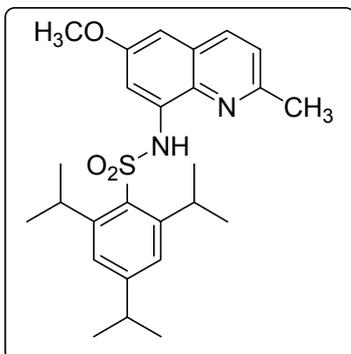


Sólido marron: (40%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,49 (d,  $J= 4,5$  Hz, 1H); 7,78 (d,  $J= 7,5$  Hz, 1H); 8,22 (dd,  $J= 2$  e 7,5 Hz, 1H); 8,24 (dd,  $J=4,5$  Hz, 1H); 8,33 (dd,  $J= 2$  e 4 Hz, 2H); 8,57 (dd,  $J= 2$  e 4 Hz, 2H); 9,87 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 397 ( $\text{M}^+$ ); 332 (100); 211 (60); 184 (50).

**2,4,6-Triisopropil-N-(6-metóxi-2-metil-8-quinolil)benzenosulfonamida (158).**

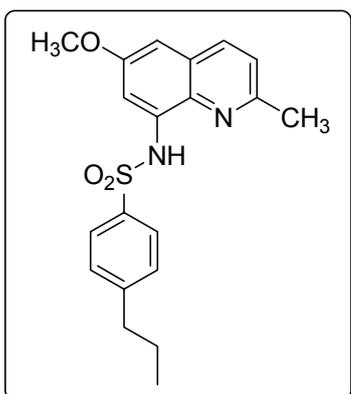


Sólido cristalino: (58%). p.f.: 187°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,18 (s, 18H); 2,62 (s, 3H); 2,77 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,35 (m, 2H); 6,55 (s, 1H); 7,04 (s, 2H); 7,24 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,77 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H); 9,45 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 454 ( $\text{M}^+$ ); 188 (100).

**N-(6-metóxi-2-metil-8-quinolil)-4-*n*-propilbenzenosulfonamida (159).**

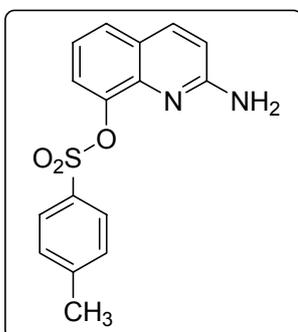


Sólido cristalino: (70%). p.f.: 111-113°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,82 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H); 1,46 (q,  $J=7,5$  Hz, 2H); 2,45 (t,  $J=7,2$  Hz, 2H); 2,65 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 6,48 (s, 1H); 7,12-7,18 (m, 5H); 7,36 (s, 1H); 7,76 (d,  $J=7,5$  Hz, 2H); 9,34 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 370 ( $\text{M}^+$ ; 90); 277 (30); 187 (75); 172 (100); 144 (30).

**2-aminoquinolin-8-il 4-metilbenzenosulfonato (161).**

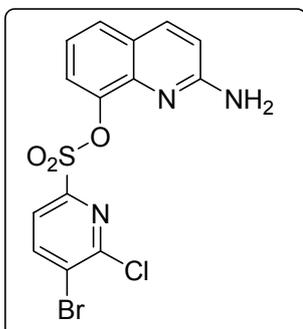


Sólido cristalino: (85%). p.f.: 205°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,37 (s, 3H); 5,83 (s, br 2H); 6,76 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H); 7,26-7,47 (m, 4H); 7,49 (dd,  $J=2,4$  e 8 Hz, 1H); 7,84 (t,  $J=8$ , 3H).

EM m/z (intensidade relativa): 314 ( $\text{M}^+$ ; 100); 250 (25); 159 (100); 131 (60).

**2-aminoquinolin-8-il 5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonato (162).**

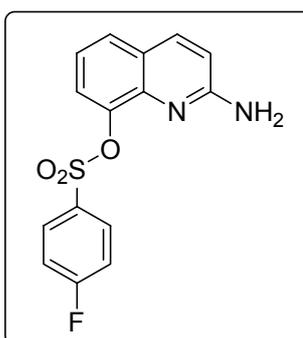


Sólido marron: (57%). p.f.: 183-185°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5,32 (s, br, 2H); 6,70 (d,  $J= 8,5$  Hz, 1H); 7,23 (t,  $J= 8,5$  Hz, 1H); 7,57 (dd,  $J= 2$  e 8,5 Hz, 1H); 7,60 (d,  $J= 8$  Hz, 1H); 7,80 (d,  $J= 8$  Hz, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,72 (s, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 415 ( $\text{M}^+ + 2$ ); 187 (55); 1600 (100).

**2-aminoquinolin-8-il 4-fluorbenzenosulfonato (163).**

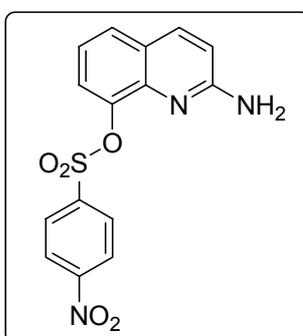


Sólido marron: (57%). p.f.: 194-196°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5,32 (s, br, 2H); 6,70 (d,  $J= 9$  Hz, 1H); 6,99 (t,  $J= 9$  Hz, 1H); 7,11 (t,  $J= 8$  Hz, 1H); 7,19 (d,  $J= 2$  e 8 Hz, 2H); 7,71 (d,  $J= 8,5$  Hz, 1H); 7,49 (dd,  $J= 2$  e 8 Hz, 1H); 7,89 (dd,  $J= 2$  e 8 Hz, 2H).

EM m/z (intensidade relativa): 318 ( $\text{M}^+$ ; 18); 159 (100); 131 (35).

**2-aminoquinolin-8-il 4-nitrobenzenosulfonato (164).**

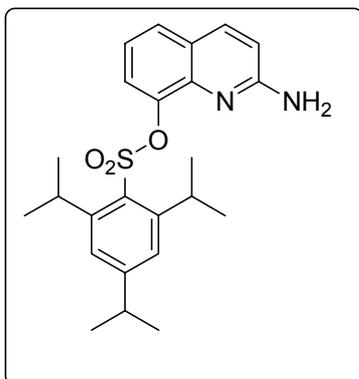


Sólido branco: (65 %). p.f.: 243-245°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6,49 (s, br, 2H); 6,67 (d,  $J= 9$  Hz, 1H); 7,13 (t,  $J= 6$  Hz, 1H); 7,40 (d,  $J= 6$  Hz, 1H); 7,42 (d,  $J= 6$  Hz, 1H); 7,60 (t,  $J= 9$  Hz, 1H); 7,86 (d,  $J= 9$  Hz, 1H); 8,23 (dd,  $J= 2$  e 9 Hz, 2H); 8,34 (dd,  $J= 2$  e 9 Hz, 2H).

EM m/z (intensidade relativa): 345 ( $\text{M}^+$ ; 18); 159 (100); 131 (28).

**2-aminoquinolin-8-il 2,4,6-triisopropilbenzenosulfonato (165).**

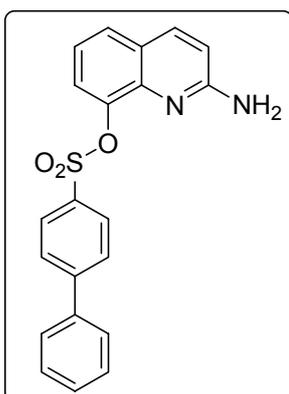


Sólido cristalino: (69%). p.f.: 173-176°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,08 (s, 18H); 2,78 (m, 1H); 4,59 (m, 2H); 6,86 (s, 2H); 7,10 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H); 7,21-7,37 (m, 3H); 8,33 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H); 8,42 (t,  $J=9\text{Hz}$ , 1H); 8,85 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 428 ( $\text{M}^+ + 2$ ); 363 (30); 159 (100).

**2-aminoquinolin-8-il 4-bifenilsulfonato (166).**

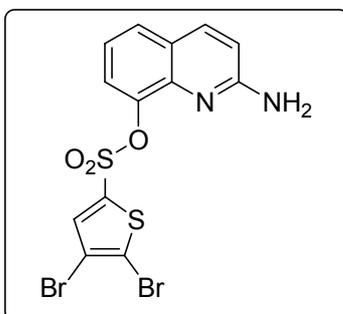


Sólido cristalino branco: (85%). p.f.: 210-211°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  6,59 (s, br, 2H); 6,75 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 1H); 7,18 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 1H), 7,42 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 1H); 7,49-7,62 (m, 6H); 7,77 (dd,  $J=2\text{e } 9\text{Hz}$ , 1H); 7,90 (dd,  $J=2\text{e } 9\text{Hz}$ , 2H); 8,02 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H)

EM m/z (intensidade relativa): 376 ( $\text{M}^+$ ); 312 (40); 159 (100); 131 (25).

**2-Aminoquinolin-8-il 4,5-dibromotiofeno-2-sulfonato (167).**

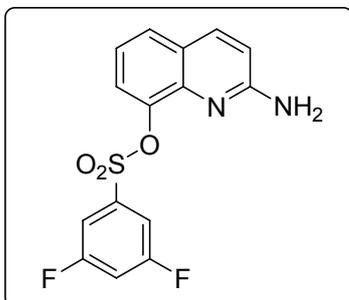


Sólido cristalino: (70%). p.f.: 269-270°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5,54 (s, br, 2H); 6,74 (d,  $J=8,9\text{Hz}$ , 1H); 7,18 (t,  $J=8,0\text{Hz}$ , 2H); 7,32 (s, 1H); 7,50 (d,  $J=7,9\text{Hz}$ , 1H); 7,78 (d,  $J=8,9\text{Hz}$ , 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 464 ( $\text{M}^+$ ); 400 (15); 159 (100); 131 (35).

### 2-aminoquinolin-8-il 3,5,-difluorbenzenosulfonato (168).

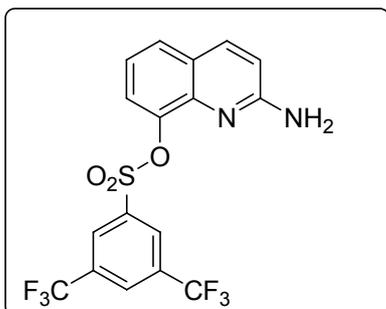


Sólido cristalino marron: (81%). p.f.: 167-168°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5,72 (s, br, 2H); 6,68 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H); 6,92 (t,  $J=7$ , 2H); 7,20 (d,  $J=9$  Hz, 1H); 7,29 (s, 1H), 7,53 (s, 2H); 8,08 (d,  $J=9$  Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 336 ( $\text{M}^+$ ; 18); 159 (100); 131 (80).

### 2-Aminoquinolin-8-il 3,5-bis(trifluormetil)benzenosulfonato (169).

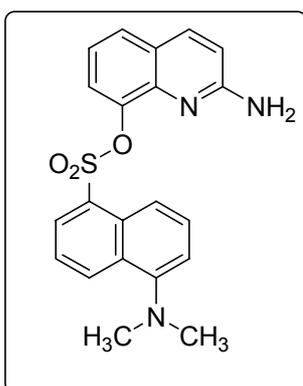


Sólido amarelado: (82%). p.f.: 177-179°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4,71 (s, 2H); 6,60 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H); 7,26 (t,  $J=6,6$  Hz, 1H); 7,58 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 7,67 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 7,80 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 8,36 (s, 2H).

EM m/z (intensidade relativa): 436 ( $\text{M}^+$ ; 20); 159 (100); 131 (22).

### 2-Aminoquinolin-8-il 5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonato (170).



Sólido amarelado: (81%). p.f.: 205-206°C.

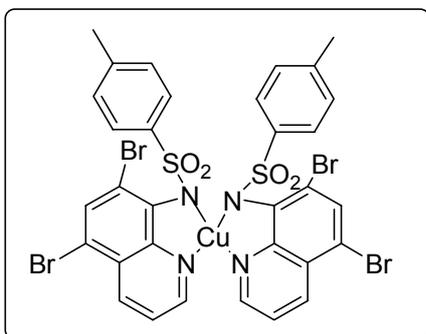
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,91 (s, 6H); 4,46 (s, 2H); 6,53 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H); 7,12 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H); 7,26-7,39 (m, 4H); 7,66 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H); 7,73 (t,  $J=8,7$  Hz, 1H); 8,08 (d,  $J=6$  Hz, 1H); 8,56 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H); 8,78 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H).

EM m/z (intensidade relativa): 393 ( $\text{M}^+$ ; 39); 329 (45); 170 (75); 159 (100); 131 (90).

## 16.6 Procedimento Geral para a Formação dos Complexos de Cobre

50 ml de uma solução metanólica de acetato de cobre(II) (0,1996 g – 1 mmol) foi adicionada lentamente com agitação a uma solução metanólica contendo 2 mmol do derivado 8-aminoquinolina-arilsulfonamídico. A solução torna-se escura e após 1 dia cristais verdes escuros aparecem.

**Bis[4-Metil-*N*-(5,7-dibromo-quinolin-8-il)benzenosulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']cobre(II) (171).**

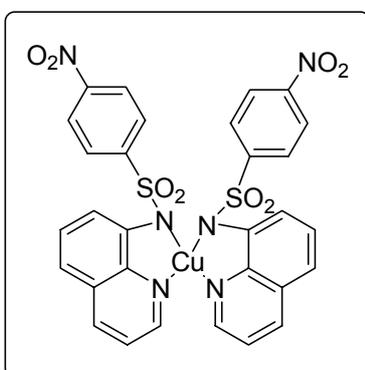


Sólido verde escuro: (92%). p.f.: 234°C

IV (KBr): 1321, 1142, 952, 591, 567, 691  $\text{cm}^{-1}$ .

EM m/z (intensidade relativa): 988 ( $\text{M}^+$ ; 39); 392 (100); 301 (85); 91 (75).

**Bis[4-Nitro-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']cobre(II) (172).**

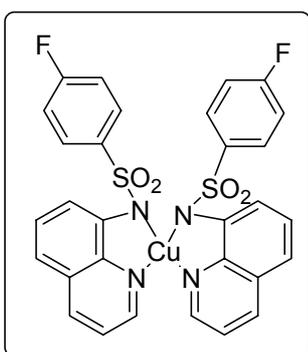


Sólido verde escuro: (82%). p.f.: >300°C

IV (KBr): 1323, 1140, 581, 555, 948, 666  $\text{cm}^{-1}$ .

EM m/z (intensidade relativa): 719 ( $\text{M}^+-1$ ; 100); 347 (35).

**Bis[4-Fluor-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']cobre(II) (173).**

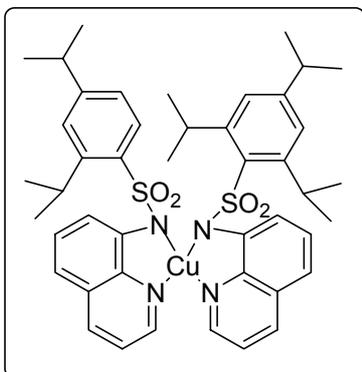


Sólido verde escuro: (80%). p.f.: 278°C

IV (KBr): 1322, 1139, 580, 555, 948, 665  $\text{cm}^{-1}$ .

EM m/z (intensidade relativa): 665 ( $\text{M}^+-1$ ; 48); 347 (25); 237(75); 143 (100).

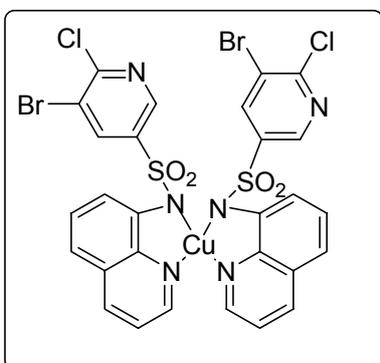
### Bis[2,4,6-triisopropil-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']cobre(II) (174)



Sólido verde escuro: (98%). p.f.: >300°C  
IV (KBr): 1320, 1141, 579, 552, 958, 660 cm<sup>-1</sup>.

EM m/z (intensidade relativa): 882 (M<sup>+</sup>); 449 (25); 143 (100).

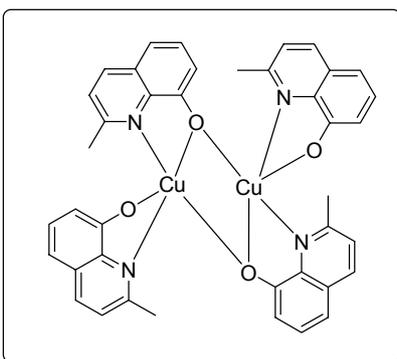
### Bis[*N*-(quinolin-8-il)5-bromo-6-cloro-3-piridinsulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']copper(II) (175)



Sólido verde escuro: (87%). p.f.: 275°C  
IV (KBr): 1322, 1142, 585, 562, 958, 660 cm<sup>-1</sup>.

EM m/z (intensidade relativa): 859 (M<sup>+</sup>); 334 (25); 143 (100).

### Bis(( $\mu_2$ -2-metilquinaldino-N,O,O)-(2-metilquinaldino-N,O)-cobre(II)) (176).



Sólido cinza: (62%). p.f.: >300°C .  
EM m/z (intensidade relativa): 759 (M<sup>+</sup>), 379 (100).

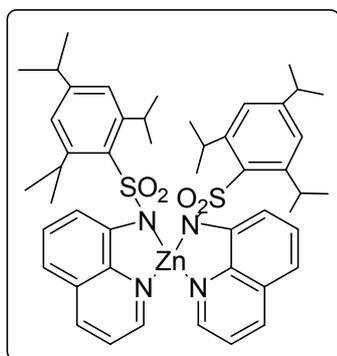
## 16.7 Procedimento Geral para a Formação dos Complexos de Zinco

Os complexos foram preparados pela reação direta entre o ligante e cloreto de zinco. Embora os complexos de cobre fossem preparados em meio neutro, a adição de base

(NaOH ou NH<sub>4</sub>OH) para desprotonação do nitrogênio amídico, se fez necessária para a obtenção dos complexos de zinco. O procedimento pode ser sumarizado da seguinte forma:

1,5 mmol de sulfonamida são dissolvidos em 75 mL de metanol e então 2 mL de base NH<sub>4</sub>OH são adicionados. Enquanto esta solução é magneticamente agitada, 0,75 mmol de ZnCl<sub>2</sub> são dissolvidos em metanol a quente e são gotejados sobre a solução metanólica da sulfonamida. Quando a adição está concluída, cristais esverdeados são imediatamente formados.

### Bis[2,4,6-triisopropil-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidato-κ<sup>2</sup>N,N']zinco(II) (177)

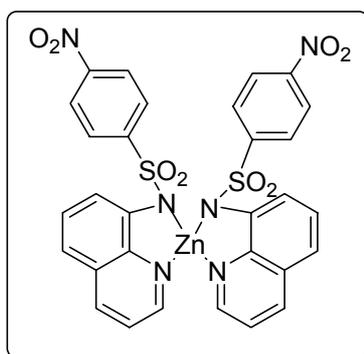


Sólido cristalino esverdeado: (83%).  
p.f.: 289°C

IV (KBr): 1323, 1279, 1143, 1117, 594, 582, 961, 692 cm<sup>-1</sup>.

EM m/z (intensidade relativa): 884 (M<sup>+</sup>; 25); 617 (100); 393 (70);  
350 (85).

### Bis[4-Nitro-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidato-κ<sup>2</sup>N,N']zinco(II) (178)



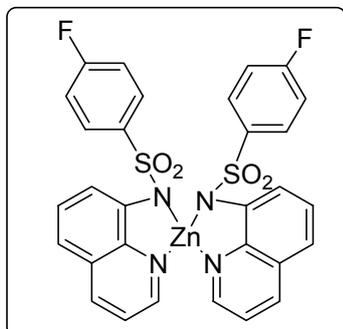
Sólido cristalino esverdeado: (88%).

p.f.: >300°C

IV (KBr): 1324, 1284, 1142, 1120, 569, 554, 962, 656 cm<sup>-1</sup>.

EM m/z (intensidade relativa): 720 (M<sup>+</sup>; 10); 329 (40); 265  
(75); 143 (100).

**Bis[4-Fluor-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']zínco(II) (179)**



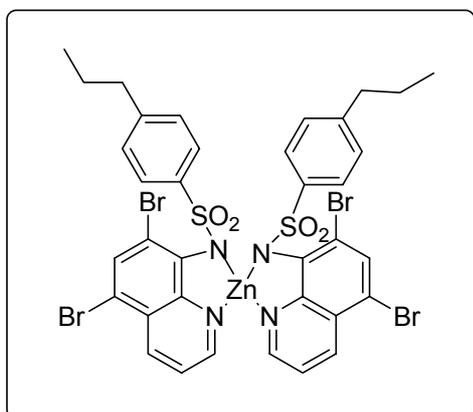
Sólido cristalino esverdeado: (57%).

p.f.: >300°C

IV(KBr): 1323, 1276, 1142, 1120, 586, 574, 961,690  $\text{cm}^{-1}$ .EM

m/z (intensidade relativa): 668 ( $\text{M}^+$ ; 100); 237 (55).

**Bis[4-*n*-propil-*N*-(5,7-dibromoquinolin-8-il)benzenosulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']zínco(II) (180)**



Sólido esverdeado: (77%).

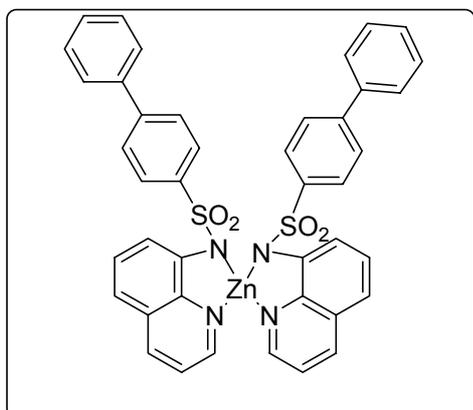
p.f.: 263°C

IV (KBr): 1325, 1286, 1142, 1129, 598, 564, 961, 660  $\text{cm}^{-1}$ .

EM m/z (intensidade relativa): 1031 ( $\text{M}^+$ ); 951(45);

420 (100); 391 (85); 301 (90).

**Bis[4-fenil-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']zínco(II) (181)**



Sólido esverdeado: (83%).

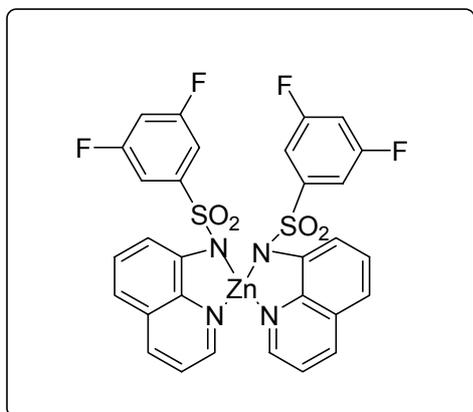
p.f.: 283°C

IV (KBr): 1324, 1279, 1143, 1120, 588, 554, 960, 656  $\text{cm}^{-1}$ .

EM m/z (intensidade relativa): 782 ( $\text{M}^+$ -2); 295 (70);

73 (100).

**Bis[3,5-difluor-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']zinc(II) (182)**



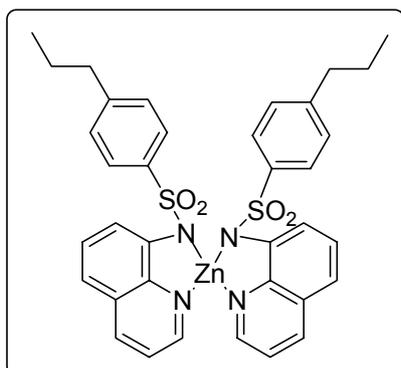
Sólido esverdeado: (83%).

p.f.: >300°C

IV (KBr): 1325, 1289, 1141, 1124, 577, 549, 962, 654 cm<sup>-1</sup>.

EM m/z (intensidade relativa): 702 (M<sup>+</sup>-2; 100).

**Bis[*n*-propil-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']zinc(II) (183)**



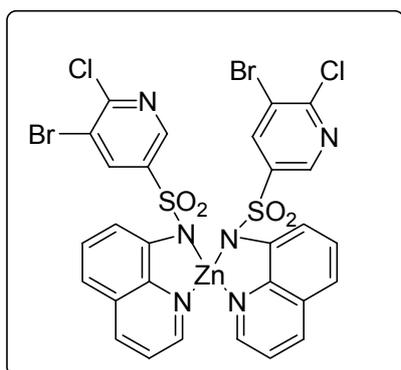
Sólido esverdeado: (82%)

p.f.: 270°C

IV (KBr): 1323, 1276, 1142, 1121, 584, 555, 962, 664 cm<sup>-1</sup>.

EM m/z (intensidade relativa): 714 (100); 467(35); 218(55); 73(90).

**Bis[*N*-(quinolin-8-il)5-bromo-6-cloro-3-piridinsulfonamidato- $\kappa^2$ N,N']zinc(II) (184)**



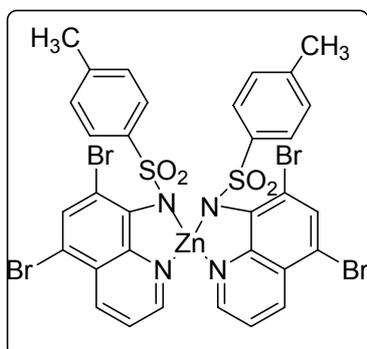
Sólido esverdeado: (87%)

p.f.: 288°C

IV (KBr): 1322, 1287, 1142, 1120, 585, 551, 961, 684 cm<sup>-1</sup>.

EM m/z (intensidade relativa): 860 (M<sup>+</sup>; 100).

**Bis[4-metil-*N*-(5,7-dibromoquinolin-8-il)benzenosulfonamidata- $\kappa^2$ N,N']zínco(II) (185)**



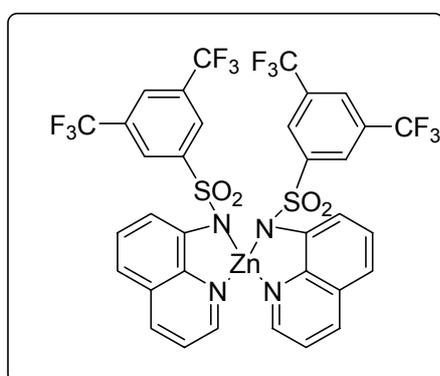
Sólido esverdeado: (61%)

p.f.: >300°C

IV (KBr): 1324, 1279, 1142, 1118, 575, 552, 959, 656 cm<sup>-1</sup>.

EM m/z (intensidade relativa): 976 (M<sup>+</sup>; 20); 392 (100), 301 (80).

**Bis[3,5-trifluorometil-*N*-(quinolin-8-il)benzenosulfonamidata- $\kappa^2$ N,N']zínco(II) (186)**



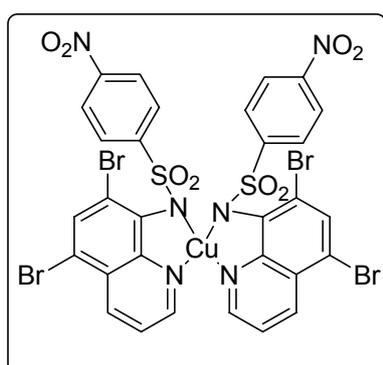
Sólido esverdeado: (79%)

p.f.: >300°C

IV (KBr): 1322, 1281, 1142, 1121, 585, 565, 962, 674 cm<sup>-1</sup>.

EM m/z (intensidade relativa): 903 (M<sup>+</sup>-1; 100).

**Bis[4-nitro-*N*-(5,7-dibromoquinolin-8-il)benzenosulfonamidata- $\kappa^2$ N,N']zínco(II) (187)**



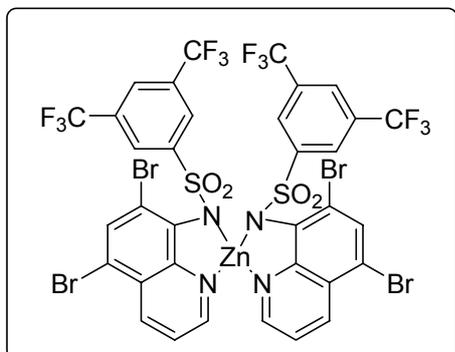
Sólido esverdeado: (54%)

p.f.: >300°C.

IV (KBr): 1324, 1279, 1142, 1117, 577, 554, 959, 684 cm<sup>-1</sup>.

EM m/z (intensidade relativa): 1045 (M<sup>+</sup>), 422 (100); 237 (70).

**Bis[3,5-trifluorometil-N-(5,7-dibromoquinolin-8-il)benzenosulfonamidato-κ<sup>2</sup>N,N']zinco(II)  
(188)**



Sólido esverdeado: (78%)

p.f.: >300°C.

IV (KBr): 1321, 1284, 1142, 1121, 565, 549, 961, 675  
cm<sup>-1</sup>.

EM m/z (intensidade relativa): 1219 (M<sup>+</sup>), 720 (65); 578  
(70); 218 (100).

## 17 AVALIAÇÃO DA POTENCIAL ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA

### 17.1 Parasitas

Neste estudo foram utilizadas as formas promastigotas das cepas padrões de *Leishmania amazonensis* (cepa 575). Os parasitas foram cultivados em meio Schneider suplementado com 5% de SFB e mantidos a 28° C através de passagens semanais. As formas promastigotas obtidas na fase exponencial de crescimento foram lavadas 3 vezes em PBS por centrifugação a 1500Xg, por dez minutos a temperatura ambiente e suspensos em meio Schneider suplementado com 5% de SFB. O número de parasitas foi determinado em câmara de Neubauer e a concentração ajustada para 10X10<sup>6</sup> parasitas/mL e mantidos a 28° C até o seu uso.

### 17.2 Preparação das soluções-estoques

Os compostos foram diluídos em DMSO 100% e mantidos a -20° C até o seu uso. Para os ensaios de atividade leishmanicida, os compostos foram diluídos em meio Schneider no momento do uso e a concentração final do DMSO não excedeu 1% do volume final.

### 17.3 Triagem da atividade leishmanicida

Para os ensaios de triagem foram distribuídos 180 µL de uma suspensão de parasitas (5X10<sup>6</sup> parasitas/mL), em placas de 96 cavidades e foram adicionados 20 µL de cada composto de forma que as concentrações finais foram de 500 µM e de 50 µM. Os

parasitas foram incubados na ausência dos compostos e na presença de 1% de DMSO, como controle negativo e na presença de anfotericina B (10  $\mu$ M) como controle positivo. As placas foram incubadas, a 27° C, por 72 h. Após o período de incubação, as placas foram avaliadas visualmente em microscópio invertido para a verificação da motilidade dos parasitas. Cada concentração foi testada em duplicata.

#### **17.4 Determinação da Concentração Inibitória a 50% (CI<sub>50</sub>%)**

Foram distribuídos 100  $\mu$ L de suspensão de parasitas ( $10 \times 10^6$  parasitas/mL) em placas de 96 cavidades e foram adicionados 100  $\mu$ L das diferentes concentrações dos compostos (80  $\mu$ M a 10  $\mu$ M) dissolvidas em meio Schneider (razão de 1:2). Como controle negativo, os parasitas foram incubados na ausência dos compostos e na presença de 1% de DMSO. Como controle positivo foi utilizada a anfotericina B (10  $\mu$ M). As placas foram incubadas, a 27° C, por 72 h. Após o período de incubação, as placas foram avaliadas visualmente em microscópio invertido para a verificação da motilidade dos parasitas. Posteriormente, o número de parasitas viáveis foi determinado em câmara de Neubauer. As porcentagens de inibição foram calculadas em relação ao controle negativo com DMSO. A CI<sub>50</sub> dos compostos-teste foi calculada por análise de regressão. Estes trabalhos foram conduzidos no laboratório de Parasitologia do Departamento de Microbiologia e Parasitologia da UFSC sob a coordenação do Prof. Dr. Mário Steindel.

## **18 AVALIAÇÃO DA POTENCIAL ATIVIDADE ANTIVIRAL**

### **18.1 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE**

A citotoxicidade dos compostos, frente às células VERO, foi avaliada pelo Ensaio do MTT (sal de tetrazolium). Os materiais utilizados foram:

- A Linhagem Celular: células VERO (ATCC/CCL81);
- Vírus Herpético Humano do tipo 1 - HSV-1 cepa KOS (Universidade de Rennes, França).

No ensaio do MTT, o sal de tetrazolium é ativamente absorvido pelas células e reduzido, através de uma reação mitocôndria-dependente, em um produto corado formazan. O produto se acumula dentro das células e não pode atravessar a membrana. Após a adição de DMSO o produto é solubilizado, liberado e quantificado colorimetricamente (540 nm). A habilidade das células em reduzirem o MTT fornece uma indicação da atividade e da integridade mitocondrial, que são interpretadas como medidas da viabilidade celular ( $CC_{50}$ ) e atividade antiviral ( $CE_{50}$ ) quando comparadas com os controles.

### **18.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIVIRAL**

A potencial atividade anti-herpética dos compostos (vírus herpético humano do tipo 1 – HSV-1, cepa KOS) também foi avaliada pelo Ensaio do MTT, da mesma forma que para a citotoxicidade, porém com a adição das suspensões virais.

### **18.3 Determinação da Concentração Citotóxica a 50% ( $CC_{50}$ )**

Os compostos-testes que apresentaram uma porcentagem de inibição da replicação viral  $\geq 60\%$ , foram submetidos aos ensaios de determinação da concentração citotóxica a 50% ( $CC_{50}$ ).

A  $CC_{50}$  dos compostos-testes foi realizada pela adição dos compostos-teste, diluídos seriadamente em meio de cultura (razão 1:2). A  $CC_{50}$  de cada composto-teste foi calculada a partir das porcentagens de células viáveis em relação aos controles celulares, por análise de regressão.

#### **18.4 Determinação da concentração efetiva a 50% (CE<sub>50</sub>)**

A concentração efetiva a 50% (CE<sub>50</sub>) dos compostos-testes foi realizada com a adição dos compostos-teste diluídos seriadamente em meio MEM (razão 1:2) a partir da CC<sub>50</sub> determinada no item anterior. A CE<sub>50</sub> dos compostos foi calculada a partir das porcentagens médias de inibição da replicação viral, por análise de regressão.

A partir dos valores de CC<sub>50</sub> e de CE<sub>50</sub>, foi possível calcular os índice de seletividade (IS= CC<sub>50</sub>/ CE<sub>50</sub>), que indica quão promissora é a atividade antiviral do composto-teste em questão.

## 19 Referências Bibliográficas

ADAMS, J., BRADSHER, C. K., BRESLOW, D. S., AMORE, S. T., HAUSER, C. R. Synthesis of Antimalarials. VI Synthesis of Certain 1,5- and 1,8-Naphthyridine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 68, p. 1317-1319, 1946.

ADAMS, R., MIYANO, S. 2-Aminopyridine 1-Oxides. *J. Chem. Soc.*, p. 2785-2786, 1954.

ALZUET, G., FERRER-LLUSAR, S., BORRÁS, J., SERVER-CARRIÓ, J., MARTÍNEZ-MÁÑEZ, R. Coordinative versatility of the carbonic anhydrase inhibitor benzolamide in zinc and copper model compounds. *J. Inorg. Biochem.*, v.75, p. 189-198, 1999.

ANGEL, I., BAR, A., HOROVITZ, T., TALER, G., KRAKOVSKY, M., RESNITSKY, D., ROSENBERG, G., STRIEM, S., FRIEDMAN, J. E., KOZAK, A. Metal Ion Chelation in Neurodegenerative Disorders. *Drug Development Research*, v. 56, p. 300-309, 2002.

ATWOOD, C. S., OBRENOVICH, M. E., LIU, T., CHAN, H., PERRY, G., SMITH, M. A., MARTINS, R. N. Amyloid- $\beta$ : a chameleon walking in two worlds: a review of the trophic and toxic properties of amyloid- $\beta$ . *Brain Research Reviews*, v. 43, p. 1-16, 2003.

BACHMAN, G. B., COOPER, D. E. Quinoline Derivatives from 2- and 4-Chloroquinolines. *J. Org. Chem.*, v.9, p. 302-309, 1944.

BADAWNEH, M., MANERA, C., MORI, C., SACCOMANNI, G., FERRARINI, P. L. Synthesis of variously substituted 1,8-naphthyridine derivatives and evaluation of their antimycobacterial activity. *IL Farmaco*, v. 57, p.631-639, 2002.

BADAWNEH, M., FERRARINI, P.L., CALDERONE, V., MANERA, C., MARTINOTTI, E., MORI, C., SACCOMANNI, G., TESTAI, L. Synthesis and evaluation of antihypertensive activity of 1,8-naphthyridine derivatives. Part X. *Eur. J. Med. Chem.* v. 36, p.925-934, 2001.

BARLIN, G. B., TAN, W-L. Potential Antimalarials. I 1,8-Naphthyridines. *Aust. J. Chem.*, v. 37, p. 1065-1073, 1984.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Química Medicinal : as bases moleculares da ação dos fármacos. Porto Alegre: ArTemed, 2001. 243p.

BARREIRO, E. J., CAMARA, C. A., VERLI, H., BRAZIL- MÁS, L., CASTRO, N. G., CINTRA, W. M., ARACAVAL, Y., RODRIGUES, C. R., FRAGA, C. A. M. Design, Synthesis, and Pharmacological Profile of Novel Fused Pyrazolo [4,3-*d*]pyridine and Pyrazolo [3,4-*b*][1,8]naphthyridine Isosteres: A New Class of Potent and Selective Acetylcholinesterase Inhibitors. *J. Med. Chem.*, v. 46, p.1144-1152, 2003.

BARTON, D., OLLIS, G. Comprehensive Organic Chemistry. New York: Pergamo Press, 1979, v.4.

BELLAMY, F. D., OU, K. Selective reduction of aromatic nitro compounds with stannous chloride in non acidic and non aqueous medium. *Tetrahedron Lett.*, v. 25, N°8, p.839-842, 1984.

BERNSTEIN, J., DAVIS, R.E., SHIMONI, L., CHANG, N-L. Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, v.34, p. 1555-1573, 1995.

BHATTACHARYA, G., HERMAN, J., DELFIN, D., SALEM, M. M., BARSZCZ, T., MOLLET, M., RICCIO, G., BRUN, R., WERBOVETZ, K. A. Synthesis and Antitubulin Activity of N<sup>1</sup>- and N<sup>4</sup>- Substituted 3,5-Dinitro sulfanilamides against African Trypanosomes and Leishmania. *J. Med. Chem.*, v.47, p. 1823-1832, 2004.

BISHOP, G. M., ROBINSON, S. R. The Amyloid Paradox: Amyloid- $\beta$ -Metal Complexes can be Neurotoxic and Neuroprotective. *Brain Pathol*, v. 14, p. 448-452, 2004.

BLAKE, A. J., McNAB, H., MORROW, M. 2,2-Dimethyl-5-(phenylthiomethylene)-1,3-dioxane-4,6-dione. *Acta Cryst.*, v.C50, p. 1716-1717, 1994.

BLAKE, A.J., McNAB, H., WITHELL, K. 2,2-Dimethyl-5-(*N*-methyl-*N*-methoxyaminomethylene)-1,3-dioxane-4,6-dione. *Acta Cryst.*, v.E59, p. o841-o842, 2003.

BONACORSO, H.G., LOUREGA, V., WASTOWSKI, A.D., FLORES, A.F.C., ZANATTA, N., MARTINS, M.A.P.  $\beta$ -Alkoxyvinyl trochloromethyl ketones as *N*-hetreocyclic acylantig agent. A new access to 5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-ones. *Tetrahedron Letters*, v.43, p. 9315-9318, 2002.

BOWIE, R.A., MULLAN, M.J.C., UNSWORTH, J.F. Ring Transformations involving Chloroheterocycles. Part 1. Reaction of Chloronaphthyridines with Hidrazine Hydrate. *J. Chem. Soc. Perkin I*, v.8, p.1106-1108, 1972.

BRADY, R.C.; BERNSTEIN, D.I. Treatment of herpes simplex virus infections. *Antivir. Res.* v. 61, p.73-81, 2004.

BREHMER, M.C. Síntese e Reatividade das Cloro 1,6- e 1,5-naftiridinas e o Estudo de suas Potencialidades. 2002. 91f. Dissertação de Mestrado - UFSC – 2002.

BROWN, E.V., PALSZ, A.C., MITCHELL, S.R. Mass Spectra of some Aminonaphthyridines and Aminoquinolines. *J. Het. Chem.*, v. 7, 661-665, 1970.

BUDAVARI, S. The Merck Index – Na Encyclopediae of Chemicals, Drugs and Biologicals. Whitehouse Station: NJ, 1996. p.3591.

BUSH, A. Metal complexing agents as therapie for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, v.23, p.1031-1038, 2002.

CARBONI, S., Da SETTIMO, A., BERTINI, D., MORI, C., TONETTI, I. Studies on the Sythesis of Anthyridine. *J. Het. Chem.*, v.8, v.637-642, 1970.

CARDOSO, S. M., REGO, A. C., PEREIRA, C., OLIVEIRA, C. R. Protective effect of zinc on amyloid- $\beta$  25-35 and 1-40 mediated toxicity. *Neurotox. Res.*, v. 7(4), p. 273-281, 2005.

CASSIS, R., TAPIA, R., VALDERRAMA, J.A., Synthesis of 4(1H)-quinolones by thermolysis of arylaminomethylene Meldrum's acid derivatives. *Synth. Commun.*, v.15, p.125-129, 1985.

CEJUDO, R., ALZUET, G., GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, M., GARCÍA-GIMENEZ, J. L., BORRÁS, J., LIU-GONZÁLEZ, M. DNA cleavage reaction induced by dimeric copper(II) complexes of *N*-substituted thiazole sulfonamides. *J. Inorg. Biochem.*, v.100, p. 70-79, 2006.

CHAN, L., STEFANAC, T., LAVALLÉE, J-F., JIN, H., BÉDARD, J., MAY, S., FALARDEAU, G. Design and Synthesis of New Potent Human Cytomegalovirus (HCMV) Inhibitors Based on Internally Hydrogen-Bonded 1,6-Naphthyridines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v.11, p.103-105, 2001.

CHEIKL, A.B., CHUCHE, J., MANISSE, N., POMMELET, J.C., NETSCH, K-P., LORENCAK, P., WENTRUP, C. Synthesis of  $\alpha$ -Cyno Carbonyl Compounds by Flash Vacuum Thermolysis of (Alkylamino)methylene Derivatives of Meldrum's Acid. Evidence for Facile 1,3-Shifts of Alkylamino and Alkylthio Groups in Imidoylketene Intermediates. *J. Org. Chem.*, v.56, 970-975, 1991.

CHEN, B-C. Meldrum's Acid in Organic Synthesis. *Heterocycles*, v. 32, n°3, 1991, p. 529-597.

CHERNY, R. A., ATWOOD, C. S., XILINAS, M. E., GRAY, D. N., JONES, W. D., MCLEAN, C. A., BARNHAM, K. J., VOLITAKIS, I., FRASER, F. W., KIM, Y-S., HUANG, X., GOLDSTEIN, L. E., MOIR, R. D., LIM, J. T., BEYREUTHER, K., ZHENG, H., TANZI, R. E., MASTERS, C. L., BUSH, A. I. Treatment with a Cooper-Zinc Chelator Markedly and Rapidly Inhibits  $\beta$ -Amyloid Accumulation in Alzheimer's Disease Transgenic Mice. *Neuron*, v. 30, p. 665-676, 2001.

CHIBALE, K.; MUSONDA, C.C. The synthesis of parasitic cysteine protease and trypanothione reductase inhibitors. *Curr. Med. Chem.* v. 18, p. 1863-1889 2003.

COWAN, J. A. Chemical Nucleases. *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 5, n. 6, p. 634-42, 2001.

CROFT, S. L., BARRETT, M. P., URBINA, J. A. Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis. *TRENDS in Parasitology*, v.21, N°11, November, p. 508-512, 2005.

CROFT, S. L., COOMBS, G. H. Leishmaniasis – current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *TRENDS in Parasitology*, v. 19, N°11, p. 502-508, 2003.

CROFT, S. L.; SEIFERT, K.; DUCHENE, M. Antiprotozoal activities of phospholipids analogues. *Molecular Chemistry Parasitol*, v. 126, p. 165-172, **2003**.

CUNICO, W., CECHINEL, C.A., BONACORSO, H.G., MARTINS, M.A.P., ZANATTA, N., De SOUZA, MV.N., FREITAS, I.O., SOARES, R.P.P., KRETTLI, A.U. Antimalarial activity of 4-(5-trifluoromethyl-1H-pyrazol-1-yl)-chloroquine analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 16, p.649-653, 2006.

CZUGLER, M., NEUMANN, R., WEBER, E. X-ray crystal and data bank analysis of Zn(II) and Cd(II) complexes of 2- and 7-nonyl substituted 8-hydroxyquinoline and 8-hydroquinaldine extractive agents. *Inorganica Chimica Acta*, v.313, p.100-108, 2001.

Da SILVA, L.E. Investigação de Cristais líquidos com Núcleo Heterocíclico – Preparação dos Precursores Quinolínicos 4,8-Dihalossobstituídos. 1994. 41f. Trabalho de Conclusão de Curso – FURB, Blumenau, 1994.

DANIEL, K. G., CHEN, D., ORLU, S., CUI, Q. C., MILLER, F. R., DOU, O. P. Clioquinol and pyrrolidine dithiocarbamate complex with copper to form proteasome inhibitors and

apoptosis inducers in human breast cancer cells. *Breast Cancer Research*, v. 7, p. R897-R908, 2005.

DANIEL, K. G., GUPTA, P., HARBACH, R. H., GUIDA, W. C., DOU, Q. P. Organic copper complexes as a new class of proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, v. 67, p. 1139-1151, 2004.

DARDARI, Z., LEMRANI, A., BAHLOUL, A., SEBBAN, A., HASSAR, M., KITANE, S., BERRADA, M., BOUDOUMA, M. Antileishmanial activity of a new 8-hydroxyquinoline derivative designed 7-[5'-(3'-phenylisoxazolino)methyl]-8-hydroxyquinoline: preliminary study. *IL Farmaco*, v. 59, p. 195-199, 2004.

DARDARI, Z., LEMRANI, M., BAHLOUL, A., SEBBAN, A., HASSAR, M., KITANE, S., BERRADA, M., BOUDOUMA, M. Antileishmanial activity of a new 8-hydroxyquinoline derivative designed 7-[5'-(3'- phenylisoxazolino) methyl]-8-hydroxyquinoline: preliminary study. *IL Farmaco*, v.59, p. 195-199, 2004.

DARDONVILLE, C. Recent advances in antitrypanosomal chemotherapy: patent literature 2002-2004. *Expert Opin. Ther. Patents*, v. 15(9), p. 1241-1257, 2005.

DAVIDSON, D., BERNHARD, S.A. The Structure of Meldrum's Supposed  $\beta$ -Lactonic acid. *J. Am. Chem. Soc.*, v.70, p.3426-3428, 1948.

DEADY, L. W. Ring nitrogen oxidation of amino substituted nitrogen heterocycles with m-Chloroperbenzoic acid. *Synth. Commun.*, v.7(8), p. 509-514, 1977.

DE CLERCQ, E. Antivirals and antiviral strategies. *Nat. Rev. Microbiol.*, v. 2, p.704-720, 2004.

DEINET, A. J., LUTZ, R. E. Antimalarials. 2-Chloro-5-(3-diethylaminopropylamino)-quinoline. Useful Preparations of 2-Chloro-5- and 8-Nitroquinolines. *J. Am. Chem. Soc.*, v.8, p. 1325-1326, 1946.

DE SOUZA, M.V.N., FERREIRA, S.B., MENDONÇA, J.S., COSTA, M., REBELLO, F.R. Métodos de Obtenção e Aplicações Sintéticas de Tiazóis, uma importante classe de compostos heterocíclicos. *Química Nova*, v. 28, p.77-84, 2005.

DIETZE, R.; CARVALHO, S.F.G. Leishmaniose visceral – Calazar. In: CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B. *Medicina Tropical*, São Paulo: Editora Atheneu, p.65-84, 2003.

DI VAIRA, M., BAZZICALUPI, C., ORIOLI, P., MESSORI, L., BRUNI, B., ZATTA, P. Clioquinol, a Drug for Alzheimer's Disease Specifically Interfering with Brain Metal Metabolism: Structural Characterization of Its Zinc(II) and Copper(II) Complexes. *Inorg. Chem.*, v. 43, p. 3795-3797, 2004.

DREW J. Drug discovery: a historical perspective. *Science*. v. 287, p. 1960-1964, 2000.

EL-ASHMAWY, M.B., SHEHATA, I.A., EL-SUBBAGH, H.I., EL-EMAM, A.A. Fused Pyrimidines. Synthesis of Pyrazolo[3,4-e][1,3,4]Thiadiazolo[3,2-a]Pyrimidine and Pyrazolo[4',3':5,6]Pyrimido[2,1-b]Benzothiazole Derivatives. *Gazzetta Chimica Italiana*, v.121, p.113-115, 1991.

ELDERFIELD, R. C., CLAFLIN, E. F. The Reaction of 8-Nitroquinoline with Thiophenol-Thiophenoxide Ion. An Example of Anionic Substitution. *J. Am. Chem. Soc.*, v.74(12), p. 2953-2959, 1952.

FAHRNI, C. J., O'HALLORAN, T. V. Aqueous Coordination Chemistry of Quinoline-Based Fluorescence Probes for the Biological Chemistry of Zinc. *J. Am. Chem. Soc.*, v.121(49), p. 11448-11458, 1999.

FERRARINI, P. L., MORI, C., BADAWEH, M., CALDERONE, V., CALZOLARI, L., LOFFREDO, T., MARTINOTTI, E., SACCOMANNI, G. Synthesis of 1,8-naphthyridines derivatives: Potential antihypertensive agents – Part VII. *Eur. J. Med. Chem.*, v.33, p.383-397, 1998.

FERRARINI, P. L., MORI, C., BADAWEH, M., FRANCONI, F., MANERA, C., MICELI, M., SACCOMANNI, G. Synthesis and antiplatelet activity of some 3-phenyl-1,8-naphthyridine derivatives. *IL Farmaco*, v.55, p.603-610, 2000.

FLORES, P., REZENDE, M.C., JARA, F. A Solvatochromic derivative of Meldrum's acid. *Dyes and Pigments*, v.62, p.277-281, 2004.

FOROUMADI, A., POURNOURMOHAMMADI, S., SOLTANI, F., ASGHARIAN-REZAEI, M., DABIRI, S., KHARAZMI, A., SHAFIEE, A. Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(5-nitro-2-furyl) and 2-(5-nitro-2-thienyl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *Bioorg. Med. Chem.Lett.*, v. 15, p. 1983-1985, 2005.

FOX, H. H., WENNER, W. N,N'-Substituted Ethylenediamine derivatives. *J. Org. Chem.*, v.16(2), p. 225-231, 1951.

FRAYHA, G. L.; SMYTH, J. D.; GOBERT, J. G.; SAVEL, J.; The mechanisms of action of antiprotozoal and anthelmintic drugs in man. *Gen. Pharmacol.*, v. 28, n. 2, p. 273-299, 1997.

FRANCK, X., FOURNET, A., PRINA, E., MAHIEUX, R., HOCQUEMILLER, R., FIGADÉRE, B. Biological Evaluation of substituted quinolines. *Bioorg. Med. Chem.Lett.*, v. 14, p. 3635-3638, 2004.

GABER, A.E-A.M., McNAB, H. Synthetic Applications of the Pyrolysis of Meldrum's Acid Derivatives. *Synthesis*, v. 14, p.2059-2074, 2001.

GHERA, E., DAVID, Y.B., RAPOPORT, H. Synthesis of Functionalized Quinoline Derivatives by Annulation of Pyridines. *J. Org. Chem.*, v.46, p.2059-2065, 1981.

GLUSKER, J. P., KATZ, A. K., BOCK, C. W. Metal ions in biological systems. *Rigaku Journal*, v. 16, p. 8-16, 1999.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. de L. R. de. Leishmaniose tegumentar americana. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 36 p.71-80, 2003.

GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, M., ALZUET, G., BORRÁS, J., AGUDO, L. C., GARCIA-GRANDA, S., MONTEJO-BERNARDO, J. M. Comparison of Protective Effects against Reactive Oxygen species of Mononuclear and Dinuclear Cu(II) Complexes with *N*-Substituted Benzothiazolesulfonamides. *Inorg. Chem.*, v. 44, p. 9424-9433, 2005.

GRAF, G.I.; HASTREITER, D.; Da SILVA, L. E ; REBELO, R. A.; MONTALBAN, A. G.; McKILLOP, A. The synthesis of aromatic diazatriacycles from phenylenediamine-bis(methylene Meldrum's acid) derivatives. *Tetrahedron*, v.58, p. 9095-9100, 2002.

GUILLON, E., DÉCHAMPS-OLIVIER, I., BARBIER, J-P. Structural characterization by ESR of copper complexes with unsymmetrical S,O or S,N bidentate thiourea derivative ligands. *Polyhedron*, v. 17(19), p. 3255-3261, 1998.

HAEFFNER, F., SMITH, D. G., BARNHAM, K. J., BUSH, A. I. Model studies of cholesterol and ascorbateoxidation by copper complexes: Relevance to Alzheimer's disease  $\beta$ -amyloid metallochemistry. *J. Inorg. Biochem.*, v.99, p. 2403-2422, 2005.

HAMADA, Y., TAKEUCHI, I. Syntheses of Nitrogen-containing Compounds. XVIII. Syntheses of Naphthyridines by Improved One-Step Process. *Chem. Pharm. Bull*, v. 19(9), p.1857-1862, 1971.

HARPER, J. F., WIBBERLEY, D. G. Naphthyridines. Part III. Preparation of Pyrimido[1,2-*a*]- and Imidazo-[1,2-*a*]-[1,8]naphthyridines from 2-Amino-1,8-naphthyridines. *J. Chem. Soc.(C)*, p. 2985-2991, 1971.

HARTLINE, C.B.; HARDEN, E.A.; WILLIAMS-AZIZ, S.L.; KUSHNER, N.L.; BRIDEAU, R.J.; KERN, E.R. Inhibition of herpesvirus replication by a series of 4-oxo-dihydroquinolines with viral polymerase activity. *Antiviral. Res.* v. 65, p.97-105, 2005.

HAWES, E. M., WIBBERLEY, D. G. Naphthyridines. *J. Chem. Soc.(C)*, p. 315-320, 1966.

HE, Y., JOHNSON, L.H., YALKOWSKY, S.H. Oral Formulation of a Novel Antiviral Agent, PG301029, in a Mixture of Gelucire 44/14 and DMA (2:1, wt/wt). *AAPS PharmSciTech.*, v. 1, p.E1-E5, 2006.

HENDRICKSON, K. M., GEUE, J. P., WYNESS, O., LINCOLN, S. F., WARD, A. D. Coordination and Fluorescence of the Intracellular Zn<sup>2+</sup> Complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, v.125(13), p. 3889-3895, 2003.

HERMECZ, I., MÉSZÁROS, Z., VASVÁRI-DEDRECZY, L., HORVÁTH, A., HORVÁTH, G. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I.*, 789, 1977.

HERZOG, U., REINSHAGEN, H. Neue Meldrumsäurederivate mit antimikrobiellen Eigenschaften. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 11, p. 415-418, 1976.

HILDER, R. C. Design of therapeutic chelating agents. *Biochemical Society Transactions*, v. 30, p. 751-754, 2002.

<http://www.who.int/emc/diseases/leish/leisgeo1.html>. Data de acesso: 17/05/2006.

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs116/en/index.html>. Data de acesso 17/05/2005 01:20 Data de acesso: 17/05/2006.

HU, Z., HIDALGO, G., HOUSTON, P.L., HAY, A.G., SHULER, M.L., ABRUNA, H.D., GHIORSE, W.C., LION, L.W. Determination of Spatial Distributions of Zinc and Active Biomass in Microbial Biofilms by Two-Photon Laser Scanning Microscopy. *Appl. Environ. Microbiol.*, v.71, p.4014-4021, 2005.

HUNTER, G. A., McNAB, H. Phenylthiocetylene. *Synthesis*, p. 1067-1068, 1993.

JAIN, M., VANGAPANDU, S., SACHDEVA, S., JAIN, R. Synthesis and blood-schizontocidal antimalarial activities of 2-substituted/2,5-disubstituted-8-quinolinamines and some of their amino acid conjugates. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 12, p. 1003-1010, 2004.

JIANG, P., CHEN, L., LIN, J., LIU, Q., DING, J., GAO, X., GUO, Z. Novel zinc fluorescent probe bearing dansyl and aminoquinoline groups. *Chem. Commun.*, p. 1424-1425, 2002.

JIANG, P., GUO, Z. Fluorescent detection of zinc in biological systems: recent development on the design of chemosensors and biosensors. *Coordination Chemistry Reviews*, v.248, p. 205-229, 2004.

JONES, G. *The Quinolines*. London: Wiley-Interscience, 1977, p. 93-318.

KEISER, J., STICH, A., BURRI, C. New drugs for the treatment of human African trypanosomiasis: research and development. *TRENDS in Parasitology*, v. 17, N°1, p. 42-49, 2001.

KIKUCHI, K., KOMATSU, K., NAGANO, T. Zinc sensing for cellular application. *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 8, p. 182-191, 2004.

KIM, Y-H., SHIN, K-J., LEE, T.G., KIM, E., LEE, M-S., RYU, S. H., SUH, P-G. G2 arrest and apoptosis by 2-amino-N-quinoline-8-yl-benzenesulfonamide (QBS), a novel cytotoxic compound. *Biochemical Pharmacology*, v.69, p. 1333-1341, 2005.

KIMBER, M. C., GEUE, J. P., LINCOLN, S. F., WARD, A. D., TIEKINK, E. R. T. a Preparative and Preliminary Spectroscopic Study of Analogues of a Zinquin-Related Fluorophore. *Aust. J. Chem.*, v. 56, p. 39-44, 2003.

KIMBER, M. C., MAHADEVAN, I. B., LINCOLN, S. F., WARD, A. D., BETTS, W. H. A Preparative and Spectroscopic Study of Fluorophores for Zinc(II) Detection. *Aust. J. Chem.*, v. 54, p. 43-49, 2001.

KIMBER, M. C., MAHADEVAN, I. B., LINCOLN, S. F., WARD, A. D., TIEKINK, E. R. T. The Synthesis and Fluorescent Properties of Analogues of the Zinc(II) Specific Fluorophore Zinquin Ester. *J. Org. Chem.*, v.65, p. 8204-8209, 2000.

KIMURA, E., KOIKE, T. Recent development of zinc-fluorophores. *Chemical Society Reviews*, v. 27, p. 179-184, 1998.

KLEYMANN, G. New antiviral drugs that target herpesvirus helicase primase enzymes. *Herpes*. v. 10, p. 46-52, 2003.

KO, T-C., HOUR, M-J., LIEN, J-C., TENG, C-M., LEE, K-H., KUO, S-C., HUANG, L-J. Synthesis of 4-Alkoxy-2-phenylquinoline Derivatives as Potent Antiplatelet Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 11, p. 279-282, 2001.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H.; *Química Farmacêutica*, Ed. Guanabara dois, Rio de Janeiro, p 516-522, 513, 1982.

KORNIS, G. 1,3,4-Thiadiazoles. In. POTTS, K.T. (Ed.). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Oxford: Pergamon Press, 1984. v. 4, p.546-575.

KUCSMAN, A.; KAPOVITS, I. Nonbonded Sulfur-Oxygen Interaction in Organic Sulfur Compounds. In BERNARDI, F., CSIZMADIA, I.G., MANGINI, A. Eds. *Organic Sulfur Chemistry: Theoretical and Experimental Advances*. Elsevier: Amsterdam, 1985. p. 191-245.

LEE, J-Y., FRIEDMAN, J. E., ANGEL, I., KOZAK, A., KOH, J-Y. The lipophilic metal chelator DP-109 reduces amyloid pathology in brains of human  $\beta$ -amyloid precursor transgenic mice. *Neurobiology of Aging*, v. 25, p. 1315-1321, 2004.

LIM, N. C., FREAKE, H. C., BRÜCKNER, C. Illuminating Zinc in Biological Systems. *Chem. Eur. J.*, v. 11, p. 38-49, 2005.

LIM, M, H., XU, D., LIPPARD, S.J. Visualization of nitric oxide in living cells by a copper-based fluorescent probe. *Nature Chemical Biology*. V.2, p.375-380, 2006.

LITVINOV, V. P., ROMAN, S. V., DYACHENKO, V. D. Naphthyridines. Structure, physicochemical properties and general methods of synthesis. *Russian Chemical Reviews*, v. 69, p. 201-220, 2000.

LITVINOV, V. P., ROMAN, S. V., DYACHENKO, V. D. Pyridopyridines. *Russian Chemical Reviews*, v.70, p. 299-320, 2001.

LIU, C. DNA hydrolysis promoted by di- and multi-nuclear metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 248, n. 1-2, p. 147-168, 2004.

LIU, G., GARRETT, M. R., MEN, P., ZHU, X., PERRY, G., SMITH, M. A. Nanoparticle and other metal Chelation therapeutics in Alzheimer disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1741, p. 246-252, 2005.

LORENCAK, P., POMMELET, J.C., CHUCHE, J., WENTRUP, C. A Stable Methyleneketene and the Stepwise Fragmentation of Meldrum's Acids. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, v.5, 369-370, 1986.

LOWE, P. A. Naphthyridines, Pyridoquinolines, Anthyridines and Similar Compounds. *Comprehensive Heterocycle Chemistry*, v. 6, p. 581-627, 1982.

LUKEVICS, E., IGNATOVICH, L., SHESTAKOVA, I. Synthesis, psychotropic and anticancer activity of 2,2-dimethyl-5-[5'-trialkygermyl(silyl)-2'-hetarylidene]-1,3-dioxane-4,6-diones and their analogues. *Appl. Organometal. Chem.*, v.17, p. 898-905, 2003.

MACÍAS, B., GARCÍA, I., VILLA, M. V., BORRÁS, J., CASTIÑEIRAS, A., SANZ, F. Synthesis and Structural Characterization of Zinc Complexes with Sulfonamides containing 8-Aminoquinoleine. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, v.629, p. 255-260, 2003.

MACÍAS, B., VILLA, M. V., FIZ, E., GARCÍA, I., CASTIÑEIRAS, A., GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, M., BORRÁS, J. Crystal structure of [Cu(*N*-quinolin-8-yl-*p*-toluenesulfonamidate)<sub>2</sub>]: study of its interaction with DNA and hydrogen peroxide. *J. Inorg. Biochem.*, v. 88, p. 101-107, 2002.

MAHADEVAN, I. B., KIMBER, M. C., LINCOLN, S. F., TIEKINK, E. R. T., WARD, A. D., BETTS, W. H., FORBES, I. J., ZALEWSKI, P. D. The Synthesis of Zinquin Ester and Zinquin Acid, Zinc(II)-Specific Fluorescing Agents for Use in the Study of Biological Zinc(II). *Aust. J. Chem.*, v.49, p. 561-568, 1996.

MALECKI, E. A., CONNOR, J. R. The Case for Iron Chelation and/or Antioxidant Therapy in Alzheimer's Disease. *Drug Development Research*, v. 56, p.526-530, 2002.

MARTINEZ, S.; MARR, J. J.; Allopurinol in the treatment of American Cutaneous leishmaniasis. *New Eng. J. Med.*, v. 326, p. 741-744, 1992.

MARTÍNEZ-GRUEIRO, M., GIMÉNEZ-PARDO, C., GÓMEZ-BARRIO, A., FRANCK, X., FOURNET, A., HOCQUEMILLER, R., FIGADÈRE, B., CASADO-ESCRIBANO, N. Nematocidal and trichomonocidal activities of 2-substituted quinolines. *II Farmaco*, v. 60, p. 219-224, 2005.

McGREEVY, P. B.; MARSDEN, P. D. In Campbell, W. C. and REW, R. S. (eds.). *Chemoterapy of Parasitic Diseases*, Plenum Press, New York, p. 115-127, 1986.

MIYAMOTO, T., EGAWA, H., MATSUMOTO, J. Pyridonecarboxylic Acids as Antibacterial Agents. 8. An Alternatives Synthesis of Enoxacin via Fluoronicotinic Acid Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, v.35, p. 2280-2285, 1987.

MISHRA, A., NAYAK, P. K., PERIASAMY, N. Synthesis of 5-alkoxymethyl- and 5-aminomethyl-substituted 8-hydroxyquinoline derivatives and their luminescent Al(III) complexes for OLED applications. *Tetrahedron Letters*, v.45, p. 6265-6268, 2004.

MISHRA, A., PERIASAMY, N., PATANKAR, M. P., NARASIMHAN, K.L. Synthesis and characterisation of soluble aluminium complex dyes based on 5-substituted-8-hydroxyquinoline derivates for OLED applications. *Dyes and Pigments*, v.66, p. 89-97, 2005.

MOGILAI AH, K., REDDY, C. An Efficient Friedlander Condensation Using Sodium Fluoride as Catalyst in the Solid State. *Synth. Commun.* v.33, p.3131-3134, 2003.

MONTANARI, C.A. A química medicinal na próxima década. *Química Nova*, v. 23, p. 134-137, 2000.

NASIR, M. S., FAHRNI, C. J., SUHY, D. A., KOLODSICK, K. J., SINGER, C. P., O'HALLORAN, T. V. The chemical cell biology of zinc: structure and intracellular fluorescence of a zinc-quinolinesulfonamide complex. *J. Biol. Inorg. Chem.*, v. 4, p. 775-783, 1999.

NEVES, P.N.; MELO, A.L.; GENARO, O.; LINARDI, P.M.; *Parasitologia Humana*, 9a ed- São Paulo: Ed. Atheneu, p. 34-35, 82-113, 1998.

**NEWELL, D. R. How to develop successful cancer drug-molecules to medicines or targets to treatments? *Eur. J. Cancer*, v.41, p.676-82, 2005.**

OIEN, N.L.; BRIDEAU, R.J.; HOPKINS, T.A.; WIEBER, J.L.; KNECHTE, M.L.; SHELLY, J.A., et al. Broad-spectrum antiherpes activities of 4-hydroxyquinoline carboxamides, a novel class of herpesvirus polymerase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* v. 46, p.724-730, 2002.

OLIVEIRA, R. B.; PASSOS, A. P. F.; ALVES, R. O.; ROMANHA, A.; PRADO, M. A. F.; FILHO, J. D. S.; ALVES, R. J.; In vitro evaluation of the activity of aromatic nitric compounds againsts *Trypanosoma cruzi*. *Mem. Instituto. Oswaldo Cruz*, v. 98, n. 1, p. 141-144, 2003.

OPAZO, C., LUZA, S., VILLEMAGNE, V. L., VOLITAKIS, I., ROWE, C., BARNHAM, K. J., STROZYK, D., MASTERS, C. L., CHERNY, R. A., BUSH, A. I. Radioiodinated clioquinol as a biomarker for  $\beta$ -amyloid:  $Zn^{2+}$  complexes in Alzheimer's disease. *Aging Cell*, v. 5, p. 69-79, 2006.

OUELLETTE, M., DRUMMELSMITH, J., PAPADOPOULOU, B. Leishmaniasis: drugs in the clinic, resistance and new developments. *Drug Resistance Updates*, v. 7, p. 257-266, 2004.

OWA, T.; OKAUCHI, T.; YOSHIMATSU, K.; SUGI, N.H.; OZAWA, Y., A focused compound library of novel N-(7-indolyl)benzenesulfonamides for the discovery of potent cell cycle inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.*, v.10, p.1223-1226, 2000.

PALMER, M.H. *The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds*. London: Edward Arnold, 1967, p.105-144.

PAPAZIAN, V., JACKSON, T., PHAM, T., LIU, X., GREGURIC, I., LOC'H, C., ROWE, C., VILLEMAGNE, V., MASTERS, C. L., KATSIFIS, A. The preparation of <sup>123/125</sup>I-clioquinol for the study of A $\beta$  protein in Alzheimer's disease. *J. Label Compd. Radiopharm.*, v. 48, p. 473-484, 2005.

PAUDLER, W.W., KRESS, T.J. The Naphthyridines. In. KATRTZKY, A.R. (Ed). *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press: New York, 1970, v.11, p.124-174.

PEARCE, D. A. JOTTERAND, N., CARRICO, I. S., IMPERIALI, B. Derivatives of 8-Hydroxy-2-methyquinoline Are Powerful Prototypes for Zinc Sensors in Biological Systems. *J. Am. Chem. Soc.*, v.123(21), p. 5160-5161, 2001.

PHUAN, P-W., KOZLOWSKI, M. C. Product Class 8: Naphthyridines. In: BLACK, D. S. (org). *Science of Synthesis*. Stuttgart- New York, Georg Thieme Verlag, v. 15, p. 947-985, 2005.

PRANDOTA, J. Furoseamide: progress in understanding its diuretic, anti-inflammatory, and bronchodilating mechanism of action, and use in the treatment of respiratory tract diseases. *Am. J. Ther.* v.9, p. 317-328, 2002.

PRICE, C. C., MAYNERT, E. W., BOEKELHEIDE, V. Some 4,8-Diaminoquinolines. *J. Org. Chem.*, v.14, p. 484-487, 1949.

PRODI, L., BARGOSSO, C., MONTALTI, M., ZACCHERONI, N., SU, N., BRADSHAW, J. S., IZATT, R. M., SAVAGE, P. B. An Effective Fluorescent Chemosensor for Mercury Ions. *J. Am. Chem. Soc.*, v.122(28), p. 6769-6770, 2000.

RAMAN, B., BAN, T., YAMAGUCHI, K., SAKAI, M., KAWAI, T., NAIKI, H., GOTO, Y. Metal Ion-dependent Effects of Clioquinol on the Fibril Growth of an Amyloid  $\beta$  Peptide. *J. Biol. Chem.*, v. 280(16), p.16157-16162, 2005.

RATH, S., TRIVELIN, L. A., IMBRUNITO, T. R., TOMAZELA, D. M., DE JESUS, M. N., MARZAL, P. C. Antimoniais empregados no tratamento da Leishmaniose: Estado da Arte. *Quimica. Nova*, v.26 (4), p. 550-555, 2003.

REGLAND, B., LEHMANN, W., ABEDINI, I., BLENNOW, K., JONSSON, M., KARLSSON, I., SJÖGREN, M., WALLIN, A., XILINAS, M., GOTTFRIES, C-G. Treatment of Alzheimer's Disease with Clioquinol. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.*, v. 12, p. 408-414, 2001.

RITCHIE, C. W., BUSH, A. I., MACKINNON, A., MACFARLANE, S., MASTWYK, M., MACGREGOR, L., KIERS, L., CHERNY, R., LI, Q-X., TAMMER, A., CARRINGTON, D., MAVROS, C., VOLITAKIS, I., XILINAS, M., AMES, D., DAVIS, S., BEYREUTHER, K., TANZI, R. E., MASTERS, C. L. Metal-Protein Attenuation with Iodochlorhydroxyquin (Clioquinol) Targeting A $\beta$  Amyloid Deposition and Toxicity in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*, v. 60, p. 1685-1691, 2003.

ROTH, H.J., FENNER, H. In *Arzneistoffe*.3a. ed.; Detscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2000, p.51-114.

SAHU, N. P., PAL, C., MANDAL, N.B., BANERJEE, S., RAHA, M., KUNDU, A. P., BASU, A., GHOSH, M., ROY, K., BANDYOPADHYAY, S. Synthesis of a Novel Quinoline Derivative, 2-(2-Methylquinolin-4-ylamino)-N-phenylacetamide – A Potential Antileishmanial Agent. *Bioorg. Med. Chem.*, v.10, p. 1687-1693, 2002.

SAUNDERS, J. Top Drugs: Top Synthetic Routes. Oxford: University Press, 2000. p.80-87.

SHOJA, M., GERSHON, H., BRAY, D., CLARKE, D. D. Crystal Structures of Copper(II) Complexes of some 2-Methyl-8-quinolinols and Implications for their Antifungal Activity. *Monatshefte für Chemie*, v. 129, p. 843-853, 1998.

SHULTS, M. D., PEARCE, D. A., IMPERIALI, B. Modular and Tunable Chemosensor Scaffold for Divalent Zinc. *J. Am. Chem. Soc.*, v.125(35), p. 10591-10597, 2003.

SIGMAN, D. S. Nuclease activity of 1,10-phenanthroline-copper ion. *Accounts of Chemical Research*, v. 19, n. 6, p. 180-186, 1986.

SINHA, B. K., PHILEN, R. M., SATO, R. Synthesis and Antitumor Properties of Bis(quinaldine) Derivatives. *J. Med. Chem.*, v.20(11), p. 581-584, 1980.

SLIWA, H., DENNIN, F., BLONDEAU, D. Synthesis of New heterocyclic Phenols: 9-Hydroxy-pyrido[1,2-a]pyrimidine-4-one and 9-Hydroxy-pyrimido[1,6-a]pyrimidine-4-one. *Tetrahedron Letters*, v.30, p.1529-1530, 1989.

SNITSAREV, V., BUDDE, T., STRICKER, T. P. COX, J. M., KRUPA, D. J., GENG, L., KAY, A. R. Fluorescent Detection of Zn<sup>2+</sup>-Rich Vesicles with Zinquin: Mechanism of Action in Lipid Environments. *Biophysical Journal*, v. 80, p. 1538-1546, 2001.

SOUERS, A. J., WODKA, D., GAO, J., LEWIS, J. C., VASUDEVAN, A., BRODJIAN, S., DAYTON, B., OGIELA, C. A., FRY, D., HERNANDEZ, L. E., MARSH, K. C., COLLINS, C. A., KYM, P. R. Synthesis and evaluation of 2-amino-8-alkoxy quinolines as MCHr1 antagonists. Part 3. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v.14, p. 4883-4886, 2004.

SOUERS, A. J., WODKA, D., GAO, J., LEWIS, J. C., VASUDEVAN, A., GENTLES, R., BRODJIAN, S., DAYTON, B., OGIELA, C. A., FRY, D., HERNANDEZ, L. E., MARSH, K. C., COLLINS, C. A., KYM, P. R. Synthesis and evaluation of 2-amino-8-alkoxy quinolines as MCHr1 antagonists. Part 1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v.14, p. 4873-4877, 2004.

STERLING DRUG, INC. Aromatic Amine Derivatives and Preparation. Patent, 464850, 1965: *Chem. Abstract.* 1,147,759, 1966.

STEVENTON, B.R., EDWARDS, A.J., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, v. 19, p. 1860 - 1862, 1977.

STEVERDING, D., TYLER, K. M. Novel antitrypanosomal agents. *Expert Opin. Investig. Drugs*, v. 14(8), p. 939-955, 2005.

STOPPANI, A. O. M. Quimioterapia de la enfermedad de Chagas. *Medicina (Bueno Aires)*. v.59, n. II, p. 147-165, 1999.

STORZ, T. First Safe and practical Synthesis of 2-Amino-8-hidroxyquinoline. *Organic Process Research & Development*, v.8, p. 663-665, 2004.

SUPURAN; C. T., MINCIONE, F., SCOZZAFAVA, A., BRIGANTI, F., MINCIONE, G., ILIES, M. A. Carbonic anhydrase inhibitors – Part 52. Metal complexes of heterocyclic sulfonamides: A new class of strong topical intraocular pressure-lowering agents in rabbits. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 33, p. 247-254, 1998.

SURREY, A. R., HAMMER, H. F. The Preparation of Bz-Dichloro-4-aminoquinoline Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, v.68, p. 1244-1246, 1946.

TAKAHASHI, K.; MATSUDA, M.; OHASHI, K.; TANIGUCHI, K.; NAKAGOMI, O.; ABE, Y.; MORI, S.; SATO, N.; OKUTANI, K. SHIGETA, S. Analysis of anti-rotavirus activity of extract from *Stevia Rebaudiana*. *Antivir. Res.*, v. 49, p, 15-24, 2001.

TAVARES,W. Manual de antibióticos e quimioterápicos antinfeciosos. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 616-629.

THOMAS, G. Química Medicinal: uma introdução. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 413p.

UKITA, T., NAKAMURA, Y., KUBO, A., YAMAMOTO, Y., MORITANI, Y., SARUTA, K., HIGASHIJIMA, T., KOTERA, J., FUJISHIGE, K., TAKAGI, M., KIKKAWA, K., OMORI, K. 1,7- and 2,7-naphthyridine derivatives as potent and highly specific PDE5 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v.13, p. 2341-2345, 2003.

VADE, J.J., TOSO, C.B., MATSON, C.J., STELZER, V. Synthesis and antiallergic Activity of Some Acidic Derivatives of 4*H*-Pyrimido[2,1-*b*]benzazol-4-ones. *J. Med. Chem.*, v.26, p.608-611, 1983.

VAILLANCOURT, V.A.; CUDAHY, M.M.; STALEY, S.A.; BRIDEAU, R.J., CONRAD, S.J.; KNECHTEL, M.L.; OIEN, N.L.; Naphthalene carboxamides as inhibitors of human cytomegalovirus DNA polymerase. *Bioorg Med. Chem. Lett.* v. 18, p. 2079-2081. 2000.

VIEGAS JUNIOR, C., BOLZANI, V. S., FURLAN, M., FRAGA, C. A. M., BARREIRO, E. J. Produtos Naturais como Candidatos a Fármacos úteis no tratamento do Mal de Alzheimer. *Quim. Nova*, v27(4), p. 655-660, 2004.

VISALLI, R.J.; VAN ZEIJL, M. DNA encapsidation as a target for anti-herpesvirus drug therapy. *Antivir. Res.* v.59, p.73-87, 2003.

VOYLES, B.A. The biology of viruses. St Louis: Mosby-Year Book, 1993. p. 386.

**VRANJAC, A. Diarréia e rotavírus. *Rev. Saúde Pública*, v. 38, p.844-845, 2004.**

WALKUP, G. K., IMPERIALI, B., Stereoselective Synthesis of Fluorescent  $\alpha$ -Amino Acids Containing Oxine (8-Hydroxyquinoline) and Their Peptide Incorporation in Chemosensors for Divalent Zinc. *J. Org. Chem.*, v.63, p. 6727-6731, 1998.

WANG, Y., ZENG, F., ZIMMERMAN, S.C. Dendrimers with Anthryridine-Based Hydrogen-Bonding Units at their Cores: Synthesis, Complexation and Self-Assembly Studies. *Tetrahedron Letters*, v.38, p.5459-5462, 1997.

WHITE, D.O.; FENNER, F.J. *Medical Virology*. 4th. ed., San Diego: Academic, 1994. 603 p.

WILSON, A.P., *Cytotoxicity and Viability Assays*. In: MASTERS, J.R.W. *Animal Cell Culture*. Oxford: University. P.175-219, 2000.

WÓZNIAK, M., DER PLAS, H. V. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Chemistry of Nitronaphthyridines. Ed. Academic Press, New York, v. 77, p. 285-343, 2000.

YANAGISAWA, H., NAKAO, H., ANDO, A. *Studies on Chemotherapeutic Agents*. 1. Synthesis of Quinoline and Naphthyridine Sulfonamide or Phosphonic Acid Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, v. 21, p. 1080-1089, 1973.

ZHENG, H., WEINER, L. M., BAR-AM, O., EPSZTEJN, S., CABANTCHIK, Z. I., WARSHAWSKY, A., YODIM, M. B. H., FRIDKIN, M. Design, synthesis, and evaluation of novel bifunctional iron-chelators as potential agents for neuroprotection in Alzheimer`s, Parkinson`s, and other neurodegenerative diseases. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 13, p. 773-783, 2005.

ZHUANG, L., WAI, J.S., EMBREY, M.W., FISHER, T.E., EGBERTSON, M.S., PAYNE, L.S., GUARE, J.P., VACCA, J.P., HAZUDA, D.J., FELOCK, P.J., WOLFE, A.L., STILLMOCK, K.A., WITMER, M.V., MOYER, G., SCHLEIF, W.A., GABRYELSKI, L.J., LEONARD, Y.M., LYNCH, J.J., MICHELSON, S.R., YOUNG, S.D. Design and Synthesis of 8-Hydroxy-[1,6]naphthyridines as Novel Inhibitors of HIV-1 Integrase in Vitro and in Infected Cells. *J. Méd. Chem.*, v.46, p.453-456, 2003.

ZIMMERMAN, S., INNOCENTI, A., CASINI, A., FERRY, J. G., SCOZZAFAVA, A., SUPURAN, C. T. Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the prokaryotic beta and gamma-class enzymes from *Archaea* with sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v.14, p. 6001-6006, 2004.