

Adrielle Patricio Maximiano

**SÍNTESE DE POTENCIAIS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR  
B<sub>1</sub> DA BRADICININA CONTENDO O HETEROCICLO  
PIRIDAZINONA**

Florianópolis-SC

**2013**



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

Adrielle Patricio Maximiano

**SÍNTESE DE POTENCIAIS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR  
B<sub>1</sub> DA BRADICININA CONTENDO O HETEROCICLO  
PIRIDAZINONA**

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

Florianópolis-SC

**2013**

Maximiano, Adrielle Patricio

Síntese de potenciais antagonistas do receptor B1 da bradicinina contendo o heterociclo piridazinona [dissertação] / Adrielle Patricio Maximiano ; orientador, Antonio Carlos Joussef - Florianópolis, SC, 2013.  
200 p. ; 21cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas.  
Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. Síntese de derivados da 4,5-di-hidro-3(2H)-piridazinona a partir da metodologia de Tóth. 3. Síntese de derivados da 3(2H)-piridazinona. I. Joussef, Antonio Carlos. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Adrielle Patricio Maximiano

**SÍNTESE DE POTENCIAIS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR  
B<sub>1</sub> DA BRADICININA CONTENDO O HETEROCICLO  
PIRIDAZINONA**

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

Florianópolis, 27 de fevereiro de 2013.

---

Prof. Dr. Almir Spinelli  
Coordenador do Programa

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef  
(Orientador)

---

Dr. Sandro L. Mireski

---

Prof. Dr. Vanderlei G. Machado  
(UFSC)

---

Prof. Dr. Miguel S. B. Caro  
(UFSC)

---

Prof. Dr. Antonio L. Braga  
(UFSC)



*Dedico este trabalho aos meus pais Olivanda e Sergio que são  
minha fonte de inspiração e exemplo de vida.*



*“Nada na vida deve ser temido, somente compreendido.”*

***Marie Curie***



## AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. Antonio Carlos Joussef pela grande oportunidade concedida de estar no laboratório 302 tornando este trabalho possível;

Aos colegas de laboratório Janh (desde os primórdios, nos momentos bons e nos ruins), Laís (minha I.C. querida, obrigada pela amizade e pela ajuda na formatação, broto você vai longe), Luca (que me apresentou o mundo da pesquisa), Misael, Marcelo, Luiz, Taís, Jéssica, Cris pelos bons momentos juntos e principalmente ao Sandro, que sempre me ajudou, proporcionando frutíferas discussões científicas, em quem procuro me espelhar sempre;

À Central de Análises do Departamento de Química da UFSC;

À CAPES pela concessão da bolsa de mestrado;

À UFSC;

À minha família pelos meus princípios;

Aos meus amigos pela cumplicidade;

À Deus acima de tudo, pelos dias de minha vida.



## RESUMO

Uma série de 4,5-di-hidro-3(2*H*)-piridazinonas dissubstituídas nas posições 4 e 6 do heterociclo foi preparada com bons rendimentos.

A metodologia utilizada na síntese do anel di-hidropiridazinônico foi a de Tóth, na qual empregou-se derivados do ácido de Meldrum e numa sequência de quatro etapas reacionais obteve-se o sistema heterocíclico com sucesso. Os derivados monoalquilados do ácido de Meldrum foram obtidos exclusivamente com bons rendimentos, assim como os derivados dialquilados. Uma modificação na metodologia de síntese dos potenciais antagonistas do receptor B<sub>1</sub> foi feita, partindo-se do fenol **9a** para introdução de sistemas como fenilacético e *p*-toluenossulfonila.

Diferentes grupos ácidos foram incorporados na posição 4 da estrutura do heterociclo culminando em di-hidropiridazinonas contendo a porção fenoxifenilacético e fenoxifenilmetiltetrazol. A obtenção das piridazinonas dissubstituídas foi alcançada a partir da oxidação dos derivados da 4,5-di-hidro-3(2*H*)-piridazinona. Os intermediários bem como os produtos finais foram devidamente caracterizados por espectrometria de IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

**Palavras-chave:** Bradicinina, receptor B<sub>1</sub>, antagonista, piridazinona



## ABSTRACT

A series of 4,6-disubstituted-4,5-dihydro-3(2*H*)-pyridazinones was prepared in good yields. The methodology employed on the synthesis of dihydropyridazinone ring was Tõth's methodology, which made use of Meldrum's acid derivatives and in a four-step reaction sequence the heterocyclic system was successfully obtained. The monoalkylated derivatives of Meldrum's acid were obtained exclusively in good yields as well as the dialkylated derivatives. A modification of the method of potential receptor B<sub>1</sub> antagonists synthesis was made, starting from phenol **9a** to introduction of systems such as phenylacetic and p-toluenesulphonyl. Different acids groups were incorporated at position 4 of the heterocycle structure culminating in dihydropyridazinones containing the phenoxyphenylacetic group and the phenoxyphenyl group containing tetrazole. The obtation of disubstituted pyridazinones derivatives was achieved by oxidation reaction of 4,5-dihydro-3(2*H*)-pyridazinones derivatives. The intermediates compounds as well as the final products were characterized by IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy.

**Keywords:** Bradykinin, B<sub>1</sub> receptor, antagonists, pyridazinone.



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	27
1.1. Processo Inflamatório.....	27
1.2. Mediadores Químicos no Processo Inflamatório .....	28
1.3. Bradicininina: um potente mediador químico envolvido no processo inflamatório .....	29
1.3.1. Receptores da BK .....	31
1.3.1.1. Antagonistas do receptor B <sub>2</sub> da BK .....	34
1.3.1.2. Antagonistas do receptor B <sub>1</sub> da BK .....	36
1.4. Relação estrutura-atividade .....	43
2. JUSTIFICATIVA .....	45
3. OBJETIVOS .....	47
3.1. Objetivo geral.....	47
3.2. Objetivos específicos .....	47
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	49
4.1. Metodologia utilizada na preparação dos derivados da 4,5-di-hidro- 3(2 <i>H</i> )-piridazinona .....	49
4.2. Síntese dos aldeídos aromáticos .....	51
4.2.1. Síntese do aldeído possuidor da porção fenoxifenilacetato de metila .....	51
4.2.2. Síntese do aldeído possuidor da porção fenoxifenilacetoneitrila.....	54
4.3. Síntese dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum.....	56
4.3.1. Síntese dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum contendo a porção fenoxifenilacetato de metila.....	56

4.3.2. Síntese do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum contendo a porção fenoxifenilacetona nitrila .....	58
4.4. Síntese dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum .....	60
4.5. Síntese dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2 <i>H</i> )-piridazinona substituída.....	62
4.6. Metodologia de síntese alternativa para derivados da 4,5-di-hidro- 3-(2 <i>H</i> )-piridazinona substituída .....	68
4.7. Hidrólise dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2 <i>H</i> )-piridazinona contendo a porção fenoxifenilacetato de metila.....	73
4.8. Obtenção de hidrazidas a partir dos derivados da 4,5-di-hidro-3- (2 <i>H</i> )-piridazinona contendo a porção fenoxifenilacetato de metila .....	75
4.9. Obtenção do grupo ácido tetrazol a partir do derivado 4,5-di-hidro- 3-(2 <i>H</i> )-piridazinona contendo a porção fenoxifenilacetona nitrila.....	77
4.10. Síntese dos derivados da 3(2 <i>H</i> )-piridazinona dissustituída.....	80
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	85
6. SEÇÃO EXPERIMENTAL .....	87
6.1. Materiais e métodos .....	87
6.2. Reagentes .....	87
6.3. Procedimento para as reações .....	87
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	115
SEÇÃO DE ESPECTROS .....	121

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Histamina (a) e serotonina (b).....	29
<b>Figura 2</b> – Estrutura molecular das cininas BK e KD.....	29
<b>Figura 3</b> – Captopril .....	30
<b>Figura 4</b> – Esquema da estrutura do receptor B <sub>1</sub> .....	31
<b>Figura 5</b> – Ativação da proteína G: Interação do ligante com o receptor.....	32
<b>Figura 6</b> – Agonistas endógenos do receptor B <sub>1</sub> : des-Arg <sup>9</sup> BK (a) e des-Arg <sup>10</sup> KD (b) .....	33
<b>Figura 7</b> – Estrutura molecular do Icatibant: DArg <sup>1</sup> -Arg <sup>2</sup> - Pro <sup>3</sup> - Hyp <sup>4</sup> -Gly <sup>5</sup> - Thi <sup>6</sup> - Ser <sup>7</sup> -D-Tic <sup>8</sup> - Oic <sup>9</sup> - Arg <sup>10</sup> .....	34
<b>Figura 8</b> – MEN11270: DArg-Arg- Pro- Hyp- Gly- Thi-c(Dab-D-Tic-Oic- Arg).....	35
<b>Figura 9</b> – Antagonista não-peptídico do receptor B <sub>2</sub> (Fr 172357) derivado da série imidazol.....	36
<b>Figura 10</b> – Criação do primeiro antagonista peptídico do receptor B <sub>1</sub> da BK.....	37
<b>Figura 11</b> – des-Arg <sup>9</sup> -HOE140 (a) e des-Arg <sup>9</sup> -NPC1773 (b).....	37
<b>Figura 12</b> – Losartan.....	38
<b>Figura 13</b> - Antagonista não-peptídico do receptor B <sub>1</sub> desenvolvido pela Sanofi da série de derivados de <i>N</i> -(arilsulfonil) aminoácidos.....	38
<b>Figura 14</b> – Composto <b>12</b> da classe das benzodiazepinas .....	39
<b>Figura 15</b> – Composto <b>2</b> da classe das di-hidroquinoxalinonas seletivo para o receptor B <sub>1</sub> .....	39
<b>Figura 16</b> – Sítio de ligação do modelo homólogo do receptor B <sub>1</sub> com o derivado di-hidroquinoxalinona <sup>19</sup> .....	40

<b>Figura 17</b> – Composto <b>2a</b> da série de oxopiperazinas acetamidas, com atividade para o receptor B <sub>1</sub> .....	41
<b>Figura 18</b> – Composto <b>1</b> da série das 2,3-diaminopiridinas seletivo para o receptor B <sub>1</sub> .....	41
<b>Figura 19</b> – Diaminoheterociclo de cinco membros contendo porção bifenólica com atividade para o receptor B <sub>1</sub> .....	42
<b>Figura 20</b> – Emorfazona.....	42
<b>Figura 21</b> – Modelo de antagonista não peptídico do receptor B <sub>1</sub> da BK contendo o heterociclo piridazinona .....	43
<b>Figura 22</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4a</b> .....	53
<b>Figura 23</b> – Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto <b>4a</b> .....	53
<b>Figura 24</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4d</b> .....	55
<b>Figura 25</b> – Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto <b>4d</b> .....	55
<b>Figura 26</b> – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4d</b> .....	56
<b>Figura 27</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>5a</b> .....	58
<b>Figura 28</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>5d</b> .....	59
<b>Figura 29</b> – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>5d</b> .....	59
<b>Figura 30</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>7a</b> .....	61
<b>Figura 31</b> – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>8a</b> .....	64

<b>Figura 32</b> – Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto <b>8a</b> .....	65
<b>Figura 33</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8a</b> .....	66
<b>Figura 34</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto <b>8a</b> .....	67
<b>Figura 35</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8h</b> .....	67
<b>Figura 36</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto <b>9a</b> .....	69
<b>Figura 37</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto <b>9a</b> .....	70
<b>Figura 38</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>10a</b> .....	72
<b>Figura 39</b> – Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto <b>10a</b> .....	72
<b>Figura 40</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>11a</b> .....	74
<b>Figura 41</b> – Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto <b>11a</b> .....	74
<b>Figura 42</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>12a</b> .....	76
<b>Figura 43</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto tetrazólico após tratamento com HCl 0,5 mol/L.....	78
<b>Figura 44</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>13</b> .....	79
<b>Figura 45</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>13</b> .....	80
<b>Figura 46</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>14e</b> .....	83

**Figura 47** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **14e**..... 83

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Condensação de hidrazina com ácidos ou ésteres $\gamma$ -oxocarboxílicos .....	49
<b>Esquema 2</b> – Condensação redutiva do ácido de Meldrum com aldeídos aromáticos .....	49
<b>Esquema 3</b> – Reação de alquilação do derivado III e posterior ciclização com hidrazina. ....	50
<b>Esquema 4</b> – Preparação dos agentes alquilantes <b>3a-c</b> .....	51
<b>Esquema 5</b> – Preparação dos aldeídos aromáticos possuidores da porção fenóxifenilacetato de metila <b>4a-c</b> . ....	52
<b>Esquema 6</b> – Preparação do aldeído aromático possuidor da porção fenóxifenilacetoneitrila <b>4d</b> . ....	54
<b>Esquema 7</b> – Preparação dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum contendo a porção fenóxifenilacetato de metila. ....	56
<b>Esquema 8</b> – Mecanismo proposto para a formação dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum .....	57
<b>Esquema 9</b> – Preparação dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum contendo a porção fenoxifenilacetato de metila. ....	60
<b>Esquema 10</b> – Mecanismo proposto para a formação do derivado dialquilado do ácido de Meldrum.....	61
<b>Esquema 11</b> – Preparação dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum contendo a porção fenoxifenilacetoneitrila. ....	62
<b>Esquema 12</b> – Síntese dos derivados da 4,5-di-hidro-3(2 <i>H</i> )piridazinona-4,6-dissubstituída. ....	62
<b>Esquema 13</b> – Mecanismo proposto para a formação dos derivados da 4,5-di-hidro-3(2 <i>H</i> )piridazinona-4,6-dissubstituída. ....	63

<b>Esquema 14</b> – Preparação das di-hidropiridazinonas <b>9a-b</b> .....	68
<b>Esquema 15</b> – Preparação de di-hidropiridazinonas contendo a porção fenóxifenilacetato de metila a partir do derivado fenol <b>9a</b> .....	70
<b>Esquema 16</b> – Preparação da di-hidropiridazinona contendo o grupo p-toluenossulfonila a partir do derivado fenol <b>9a</b> .....	71
<b>Esquema 17</b> – Hidrólise do grupo éster dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2 <i>H</i> )-piridazinona contendo a porção fenóxifenilacetato de metila. ....	73
<b>Esquema 18</b> – Obtenção dos compostos hidrazídicos a partir dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2 <i>H</i> )-piridazinona contendo a porção fenóxifenilacetato de metila. ....	75
<b>Esquema 19</b> – Mecanismo proposto para a formação da hidrazida a partir do derivado da 4,5-di-hidro-3(2 <i>H</i> )piridazinona contendo a porção fenóxifenilacetato de metila. ....	76
<b>Esquema 20</b> – Obtenção dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2 <i>H</i> )-piridazinona contendo o grupo ácido tetrazol a partir do grupo ciano. .	77
<b>Esquema 21</b> – Mecanismo proposto para a formação do anel tetrazólico.....	78
<b>Esquema 22</b> – Obtenção do sistema piridazinona através da oxidação dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2 <i>H</i> )-piridazinona .....	81
<b>Esquema 23</b> – Formação dos derivados da 3-(2 <i>H</i> )-piridazinona	
<b>Esquema 24</b> – Produtos da reação de oxidação das di-hidropiridazinonas na presença de 2eq. de CuCl <sub>2</sub> sob refluxo em CH <sub>3</sub> CN.....	82

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SIMBOLOS

AcOEt – Acetato de etila  
AcOH – Ácido acético  
AcONa – Acetato de sódio  
Arg – Arginina  
Asn – Asparagina  
Asp – Ácido aspártico  
BK – Bradicinina  
Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – Peróxido de benzoila  
CCD – Cromatografia de camada delgada  
CDCl<sub>3</sub> – Clorofórmio deuterado  
d – Duplete  
DEPT – Distortionless enhancement by Polarization Transfer  
DMAP – 4-Dimetilaminopiridina  
DMF – Dimetilformamida  
DMSO-d<sub>6</sub> – Dimetilsulfóxido deuterado  
Gln – Glutamina  
Glu – Ácido glutâmico  
Gly – Glicina  
h – hora  
HSQC – Heteronuclear Correlated Spectroscopy  
Hyp – Hidroxiprolina  
Hz – Hertz  
Ile – Isoleucina  
IV – Infravermelho  
J – Constante de acoplamento  
KD – Calidina  
L – Litro  
Leu – Leucina  
m – Multiplete  
MeOH – Metanol  
NBS – *N*-Bromosuccinimida  
NOESY – Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy  
Phe – Fenilalanina  
ppm – parte por milhão  
Pro – Prolina  
Rf – Fator de retenção  
s – Simpleto  
Ser – Serina  
t – Triplete

T – Temperatura

TBAB – Brometo de tetra-*n*-butilamônio

TEAF – Formiato de trietilamônio

THF – Tetra-hidrofurano

Trp – Triptofano

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

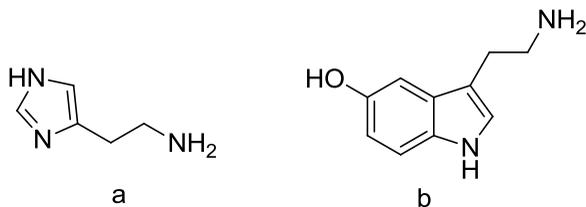
# 1. INTRODUÇÃO

A inflamação é uma reação dos tecidos vascularizados frente a um agente agressor, como microorganismos, agentes físicos, químicos ou também causada por processo mecânico (trauma).<sup>1</sup> É uma resposta natural e protetora do organismo, que consiste em conter e isolar a lesão, destituir os microorganismos invasores, inativar as toxinas e iniciar os processos de cura e reparo. A resposta inflamatória envolve o tecido conjuntivo, incluindo o plasma, células circulantes, vasos sanguíneos, e constituintes celulares e extracelulares do tecido conjuntivo. Essa reação complexa é necessária para a sobrevivência do ser humano.<sup>2</sup> Sem ela as infecções evoluiriam sem controle, as feridas permaneceriam abertas e as queimaduras não cicatrizariam. Porém, a inflamação pode ser potencialmente nociva, levando a danos no organismo, causando reações de hipersensibilidade e dores, que prejudicam a vida do indivíduo.

Os sintomas do processo inflamatório já eram bem conhecidos desde a antiguidade. O romano Celso descreveu as características típicas desse processo, definindo os chamados sinais cardinais da inflamação, sendo eles: calor, rubor, edema e dor. Essa caracterização do fenômeno baseava-se apenas em observações em órgãos passíveis de visualização a olho nu, como a pele e a garganta por exemplo.<sup>3</sup> Ao decorrer dos séculos o homem foi descobrindo a imensa rede complexa de interações envolvida no processo de inflamação.

## 1.1. Processo Inflamatório

Após a lesão, ocorre um aumento de permeabilidade vascular e exsudação de plasma e de células sanguíneas para o local afetado ocasionando calor, rubor e edema, sintomas descritos anteriormente. Mediadores específicos produzidos no local da lesão regulam a resposta vascular, dentre esses mediadores destacam-se as moléculas vasoativas (Figura 1) como a histamina (liberada pela desgranulação de mastócitos) e serotonina.



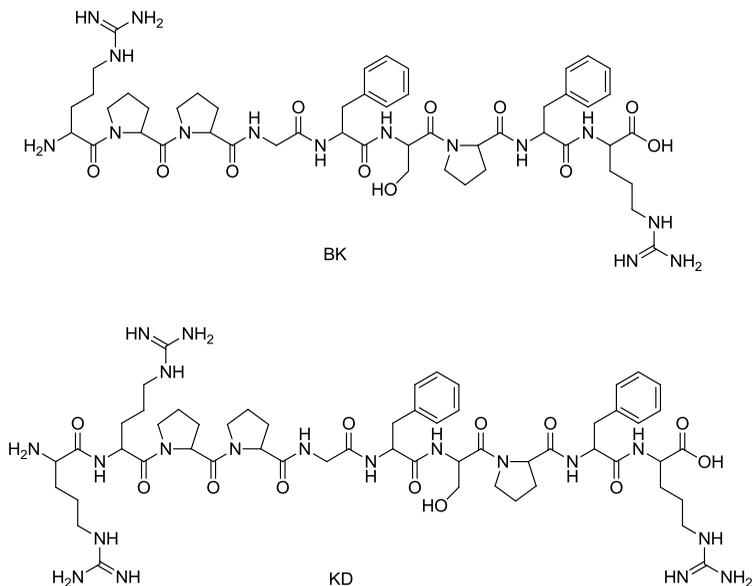
**Figura 1** – Histamina (a) e serotonina (b)

Por quimiotaxia ocorre a migração de leucócitos (glóbulos brancos), que atravessam a parede vascular e se dirigem para o sítio inflamatório. Num processo denominado de fagocitose os glóbulos brancos inativam o agente agressor formando o chamado exsudato.<sup>1</sup> Essas são as características da fase aguda da inflamação, ou seja, da resposta imediata e inicial a um agente lesivo e tem duração relativamente curta.

A persistência do agente inflamatório, a indução de resposta imunitária à seus antígenos, ou surtos repetidos de inflamação aguda, desencadeiam a inflamação crônica, ou seja, uma reação inflamatória persistente. São características desse processo a infiltração por células mononucleares como linfócitos, plasmócitos, e macrófagos, proliferação de fibroblastos (produzem fibras, atuantes no processo de cicatrização), destruição tecidual e dor.<sup>3</sup>

### **1.2. Mediadores Químicos no Processo Inflamatório**

Em resposta a um estímulo lesivo, o organismo reage com a liberação, ativação ou síntese, em diferentes fases do processo inflamatório, de substâncias conhecidas como mediadores químicos.<sup>4</sup> Com relação à função de um modo geral dos mediadores, existem os ativadores ou estimuladores de determinado fenômeno, ao lado de outros com efeito inverso, ou seja, mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. A predominância dos efeitos pró-inflamatórios depende não só da presença de seus mediadores, mas também da integridade de seus receptores.<sup>1</sup> Os mediadores químicos são provenientes de células e do plasma. Entre os mediadores pró-inflamatórios de origem celular destacam-se a histamina, metabólitos do ácido araquidônico (como as prostaglandinas e leucotrienos), fator ativador de plaquetas e citocinas. Os mediadores de origem plasmática são produzidos numa forma inativa e ativados por proteases plasmáticas que promovem a cascata de coagulação, sistema complemento e a geração de cininas<sup>3</sup> incluindo a bradiginina e a calidina (Figura 2).

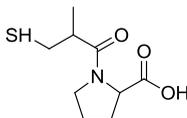


**Figura 2** – Estrutura molecular das cininas BK e KD

### 1.3. Bradicinina: um potente mediador químico envolvido no processo inflamatório

A bradicinina é um dos produtos mais importantes de uma série de processos patológicos que ocorrem após uma lesão tecidual. Este poderoso peptídeo pró-inflamatório foi descoberto em meio a estudos sobre a histamina que Rocha e Silva com a colaboração de Beraldo e Rosenfeld desenvolvia no Instituto Biológico de São Paulo. Inicialmente Rocha e Silva pretendia testar a histamina, utilizando venenos de cobras, esperando observar contrações na musculatura lisa de cobaias quando tratadas com veneno. Porém as amostras não apresentavam histamina, e o cientista acabou identificando uma nova substância que era liberada pela ação do veneno da *Bothrops jararaca* no sangue. Essa substância causava uma contração lenta na musculatura lisa do intestino de cobaias. Em 1949 os cientistas publicaram o resultado do trabalho e à nova substância deram o nome de bradicinina (das palavras gregas bradys= lento e kinesis= movimento).<sup>5</sup>

Uma importante contribuição derivada do trabalho pioneiro dos brasileiros foi a de Sérgio Ferreira, discípulo de Rocha e Silva, que na década de 60 isolou do veneno da *Bothrops jararaca* um princípio ativo capaz de intensificar a resposta à bradicinina que foi denominado de FTB (fator potenciador da bradicinina).<sup>6</sup> O princípio ativo continha peptídeos que atuavam inibindo a cininase II (enzima que catalisa a degradação da BK), mesma enzima que inibe a formação da angiotensina II (substância pressora). Esse princípio ativo deu origem ao captopril (Figura 3), primeiro medicamento anti-hipertensivo (um dos maiores sucessos da indústria farmacêutica), que teve sua versão sintética desenvolvida em 1977 pelos pesquisadores Cushman e Ondetti, do laboratório farmacêutico norte-americano Squibb Institute for Medical Research. Nenhum brasileiro foi inserido no processo de patente do medicamento, mas tanto Rocha e Silva como Ferreira obtiveram grande reconhecimento da comunidade científica, sendo os pesquisadores brasileiros mais citados em livros e periódicos científicos estrangeiros.



**Figura 3** – Captopril

Desde a descoberta da BK, a participação da mesma em vários processos biológicos, em diferentes espécies de mamíferos, vem sendo investigada e observações experimentais mostraram que além de provocar contração e relaxamento da musculatura lisa e estar envolvida no controle da pressão sanguínea, ela também exerce importante papel na inflamação, atuando na ativação de células inflamatórias e respostas inflamatórias mediadas pela dor.<sup>7,8</sup> Ela ativa fibras do tipo A delta e fibras do tipo C nos nervos sensoriais produzindo dor e hiperalgesia. Acredita-se que a BK esteja envolvida em estados patológicos como asma, alergia, artrite reumática e pancreatite aguda, entre outros.<sup>7</sup>

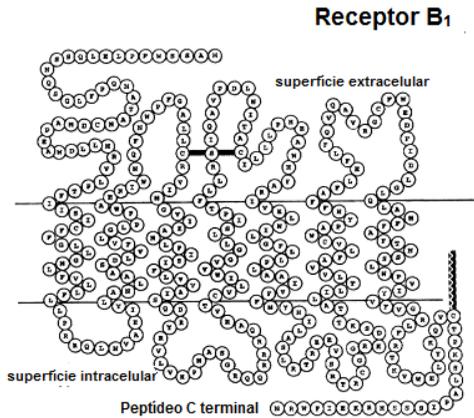
Com relação à estrutura molecular, a BK é um nonapeptídeo (Arg<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>-Pro<sup>3</sup>-Gly<sup>4</sup>-Phe<sup>5</sup>-Ser<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup>-Phe<sup>8</sup>-Arg<sup>9</sup>) e juntamente com a calidina faz parte do grupo das cininas. As cininas são formadas no plasma e no tecido pela ação de enzimas proteolíticas denominadas calicreínas, que normalmente circulam no plasma como um precursor inativo pré-calicreína. A calicreína gerada pelo fator de Hageman

ativado, promove a clivagem do substrato protéico cininogênio de alta massa molecular levando à formação das cininas.<sup>9</sup>

As principais enzimas que inativam as cininas são denominadas cininases. A cininase II (dipeptidil carboxipeptidase) catalisa a degradação e inativação da BK pela remoção de dois aminoácidos C-terminais das cininas (e é a mesma enzima responsável pela conversão da angiotensina I em angiotensina II, como mencionado anteriormente). A inativação das cininas também ocorre pela ação da cininase I (carboxipeptidase), que remove a arginina C-terminal da BK, produzindo a des-Arg<sup>9</sup>-bradicinina e des-Arg<sup>10</sup>-calidina.<sup>10</sup>

### 1.3.1. Receptores da BK

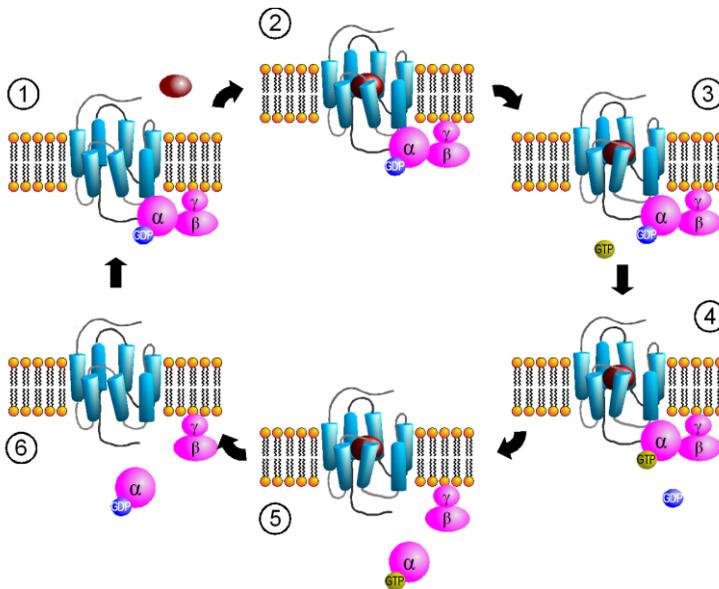
Os efeitos biológicos da BK são exercidos através da ativação de dois tipos de receptores: B<sub>2</sub> e B<sub>1</sub> (Figura 4).



**Figura 4** – Esquema da estrutura do receptor B<sub>1</sub>

Esses dois receptores pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G. Possuem sete domínios hélice transmembrana, uma característica dessa família de receptores. O receptor B<sub>1</sub> consiste em 353 aminoácidos e possui uma sequência 36 % idêntica à do receptor B<sub>2</sub> que é constituído de 364 aminoácidos.<sup>11</sup> Por serem proteínas do tipo transmembrana há uma grande dificuldade em se obter a estrutura cristalina desses receptores devido à hidrofobicidade, por isso estudos de “docking” (modelagem molecular) são realizados com modelos homólogos.

Os receptores são ativados pela interação com ligantes que induzem uma mudança conformacional no receptor, iniciando o ciclo de atividade da proteína G (Figura 3), assim chamada por suas ligações com nucleotídeos guanínicos. Essa proteína é composta por três subunidades:  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . No estado desativado há uma guanosina difosfato ligada à subunidade  $\alpha$ . Quando ocorre a ativação da proteína G, ocorre uma troca por guanosina trifosfato (GTP), desencadeando a dissociação da subunidade  $\alpha$ , do complexo  $G\beta\gamma$ . Ambas unidades  $G\alpha$  e  $G\beta\gamma$  ativam diferentes cascatas de sinalização e proteínas efetoras. Quando o ligante se separa do receptor, a proteína G é desativada, ocorre a remoção de fosfato da GTP ocasionando a recombinação das subunidades.



**Figura 5** – Ativação da proteína G: Interação do ligante com o receptor

Fonte: <http://dicionariofisiologia.blogspot.com.br/>

A própria BK e a calidina são os agonistas endógenos do receptor  $B_2$ . Evidências sugerem que caliceínas e algumas outras proteases ativam o receptor  $B_2$  diretamente, independente da liberação da BK.<sup>7</sup> Já o receptor  $B_1$  é ativado pelos metabólitos da BK (des-arg<sup>9</sup>-BK) e da calidina (des-arg<sup>10</sup>-KD), (Figura 6).<sup>12</sup>



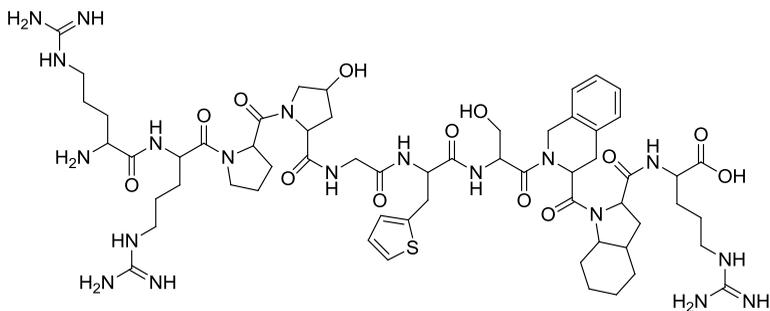
expressos em condições normais, mas são induzidos após estímulos inflamatórios e acredita-se que desempenham um papel na dor e inflamação crônica.<sup>8</sup>

As funções do receptor B<sub>2</sub> são controladas por mecanismos de curta duração envolvendo rápida dissociação do ligante e dessensibilização do receptor. Em contraste, o receptor B<sub>1</sub> possui uma dessensibilização muito limitada com uma dissociação lenta do ligante, o que permite uma ativação contínua promovendo dor e inflamação. Vale destacar que o metabólito da BK (agonista natural do receptor B<sub>1</sub>) tem meia-vida mais longa que a própria BK (agonista natural do receptor B<sub>2</sub>).<sup>7</sup>

A descoberta da participação da BK na gestão da dor e inflamação proporcionou uma motivação para o desenvolvimento de antagonistas potentes e seletivos para os receptores da BK.

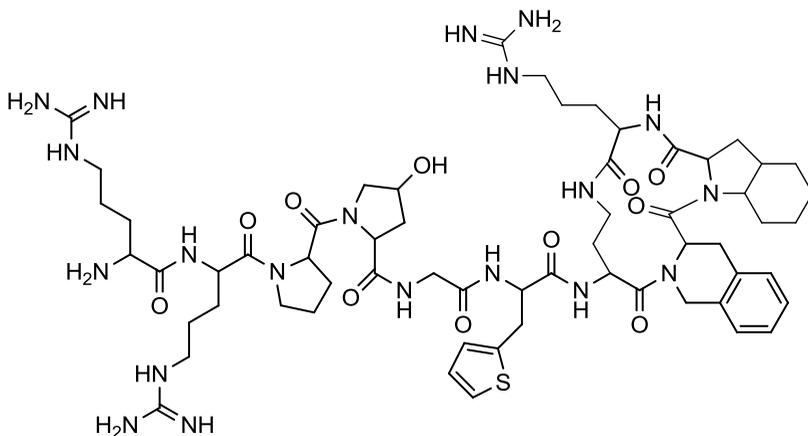
### 1.3.1.1. Antagonistas do receptor B<sub>2</sub> da BK

Os primeiros antagonistas do receptor B<sub>2</sub> foram desenvolvidos em meados dos anos 80 com a incorporação de diferentes grupos na posição 7 do nonapeptídeo BK.<sup>13</sup> No entanto os peptídeos resultantes sofriam de falta de seletividade para o receptor B<sub>2</sub> e apresentavam agonismo parcial. Para sanar essas deficiências uma segunda e terceira geração de antagonistas peptídicos contendo aminoácidos não-proteinogênicos foram introduzidos, o que gerou um ganho na potência desses antagonistas. Dessa abordagem surgiu o Icatibant, conhecido como HOE 140 (Figura 7), um decapeptídeo sintético com cinco aminoácidos não-proteinogênicos.<sup>8</sup>



**Figura 7** – Estrutura molecular do Icatibant: DArg<sup>1</sup>-Arg<sup>2</sup>- Pro<sup>3</sup>- Hyp<sup>4</sup>- Gly<sup>5</sup>- Thi<sup>6</sup>- Ser<sup>7</sup>-D-Tic<sup>8</sup>- Oic<sup>9</sup>- Arg<sup>10</sup>

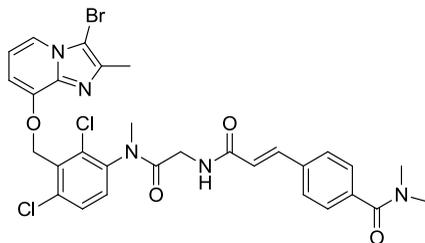
Pela sua afinidade com o receptor B<sub>2</sub>, o antagonista Icatibant serviu como referência para a síntese de análogos como, por exemplo, o antagonista MEN11270 (Figura 8), onde a região carbóxi-terminal foi ciclizada para promover uma restrição na conformação de rotação beta que parece preservar a interação ligante-receptor.<sup>14</sup>



**Figura 8** – MEN11270: DArg-Arg- Pro- Hyp- Gly- Thi-c(Dab-D-Tic-Oic- Arg)

Com a limitação da rápida degradação metabólica dos antagonistas peptídicos, houve um estímulo para o desenvolvimento de antagonistas não-peptídicos do receptor B<sub>2</sub>, que possibilitaram estudos de caracterização e uma avaliação do papel desse receptor em diversos processos biológicos.

Com base em estruturas de antagonistas da angiotensina II, explorando a relação entre a angiotensina II e a BK, pesquisadores da Fujisawa identificaram uma série de quinolinas e imidazolpiridinas que possuíam afinidade com o receptor B<sub>2</sub>. Apesar da sua atividade com o receptor B<sub>2</sub>, o antagonista Fr 172357 (Figura 9) apresentou alguma atividade cruzada, uma vez que interagiu com outros tipos de receptores.<sup>14</sup>



**Figura 9** - Antagonista não-peptídico do receptor  $B_2$  (Fr 172357) derivado da série imidazol

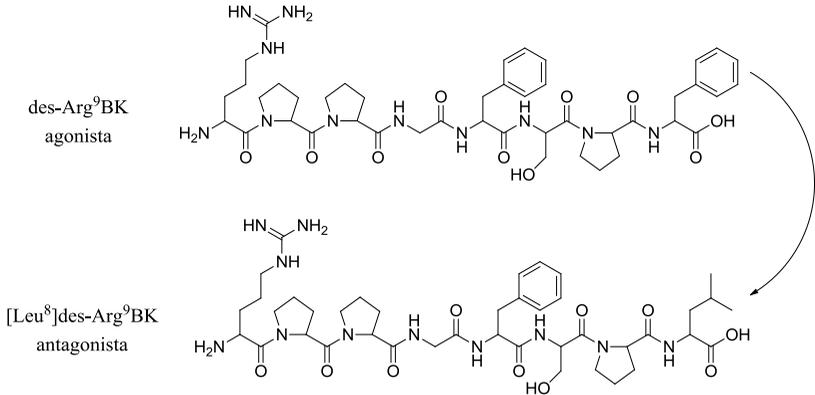
Outros antagonistas não-peptídicos foram descritos na literatura, entretanto alguns mostraram ser menos potentes em receptores  $B_2$  humanos do que nos receptores  $B_2$  de cobaias, outros embora potentes apresentaram atividade agonista parcial.<sup>15</sup>

Há certo receio sobre a utilização de antagonistas dos receptores  $B_2$  como alvo terapêutico, já que estudos de inativação do receptor  $B_2$  em roedores mostraram que esse tipo de receptor está envolvido na regulação cardiovascular normal.<sup>14</sup> Em contrapartida, o potencial terapêutico para um antagonista do receptor  $B_1$  é suportado por estudos realizados com modelos animais. Em um estudo de mutação genética, foram gerados camundongos com o gene para o receptor  $B_1$  inativo. Os animais com a deficiência do receptor  $B_1$  mostraram uma redução da sensibilidade a estímulos dolorosos.<sup>16</sup>

### 1.3.1.2. Antagonistas do receptor $B_1$ da BK

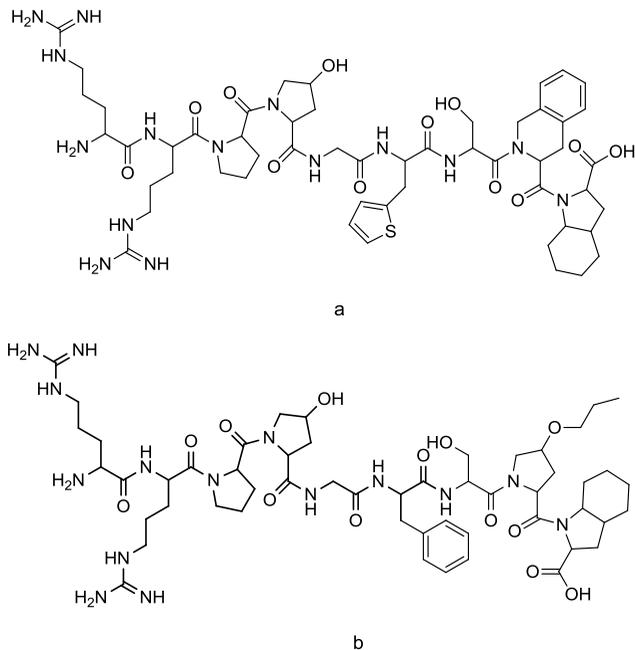
Os primeiros antagonistas do receptor  $B_1$  foram reportados em 1977, quase uma década antes da descoberta dos antagonistas do receptor  $B_2$ . Apesar disso, eles não atraíram muito interesse até a demonstração de que esse tipo de receptor, que não é normalmente presente em condições normais, é expresso na inflamação crônica. O primeiro antagonista foi obtido pela substituição do resíduo Phe do C-terminal da des-Arg<sup>9</sup>-BK por Leu, resultando no antagonista peptídico [Leu<sup>8</sup>]des-Arg<sup>9</sup>-BK (Figura 10).<sup>11</sup> Os primeiros antagonistas dessa classe apesar de terem sido ferramentas importantes na caracterização biológica do receptor  $B_1$ , apresentavam uma atividade agonista parcial.

## Introdução



**Figura 10** – Criação do primeiro antagonista peptídico do receptor B<sub>1</sub> da BK

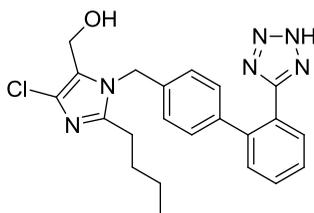
Com a substituição de aminoácidos específicos, aumentou-se a potência e estabilidade dos compostos da primeira geração, surgindo os antagonistas des-Arg<sup>9</sup>-HOE140 e des-Arg<sup>9</sup>-NPC1773 (Figura 11).<sup>17</sup>



**Figura 11** – des-Arg<sup>9</sup>-HOE140 (a) e des-Arg<sup>9</sup>-NPC1773 (b)

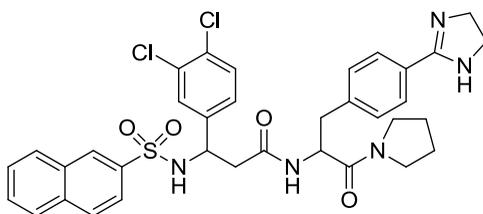
Ainda assim, havia o problema da rápida degradação proteolítica desses antagonistas e de sua limitada biodisponibilidade oral. Como alternativa, o desenvolvimento de antagonistas não-peptídicos começou a ser explorado.

Vale ressaltar que o sítio ativo do receptor B<sub>1</sub> que discrimina entre cadeias laterais da Phe e Leu pode ser pequeno o suficiente para aceitar e ligar compostos antagonistas menores não-peptídicos do mesmo modo que o receptor da angiotensina AT se liga ao Losartan (antagonista não peptídico do receptor AT<sub>1</sub>, Figura 12).<sup>11</sup>



**Figura 12** – Losartan

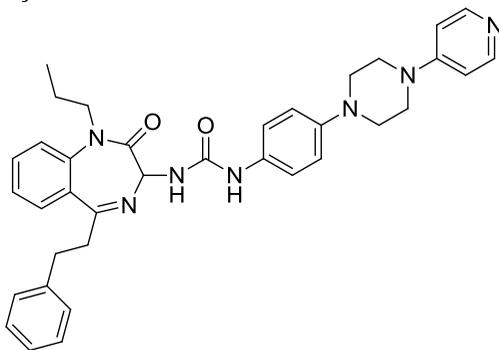
A primeira classe de antagonistas não-peptídicos do receptor B<sub>1</sub> foi reportada em 1997, quando o laboratório Sanofi requereu a patente de derivados de *N*-(arilsulfonyl) aminoácidos (Figura 13) como antagonistas não-peptídicos do receptor B<sub>1</sub>.<sup>13,15</sup> Estes compostos possuíam afinidade na ordem de 0,1 nanomol.L<sup>-1</sup> com o receptor.



**Figura 13** - Antagonista não-peptídico do receptor B<sub>1</sub> desenvolvido pela Sanofi da série de derivados de *N*-(arilsulfonyl) aminoácidos

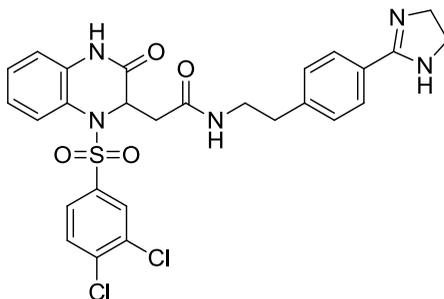
Até o início do século XXI, os compostos dessa classe eram os únicos exemplos de antagonistas não-peptídicos. Apesar dos esforços nessa área, o progresso no desenvolvimento desse tipo de antagonista tem sido lento.

Em 2003 uma pesquisa realizada pelo laboratório Merck, reportou uma nova classe de antagonistas não-peptídicos, as benzodiazepinas (Figura 14).<sup>18</sup> A otimização dos compostos dessa classe foi alcançada pela observação de uma considerável frequência com que porções básicas ocorriam em ligantes de receptores da proteína G. Apesar de compostos da série apresentarem afinidade na ordem subnanomol.L<sup>-1</sup> com o receptor B<sub>1</sub>, a biodisponibilidade das moléculas não era aceitável para administração oral<sup>17</sup>.



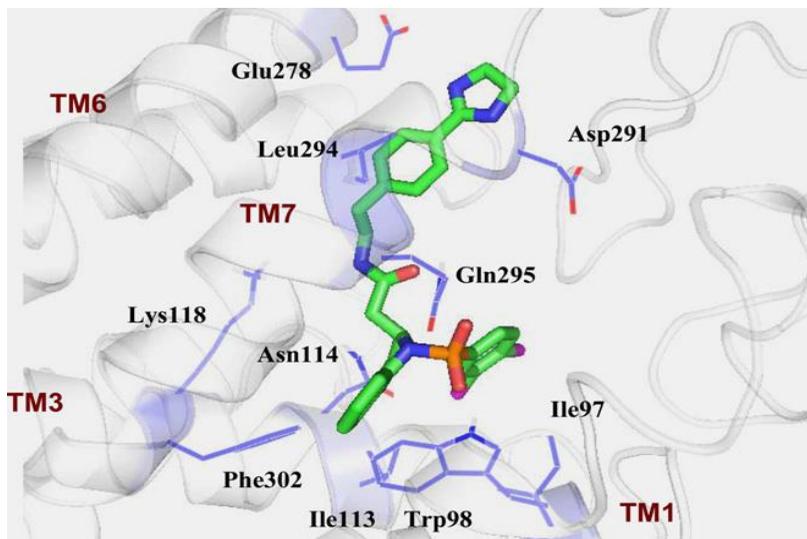
**Figura 14** – Composto **12** da classe das benzodiazepinas

Uma segunda série de estudos utilizando métodos de triagem de alto rendimento para identificação de antagonistas não-peptídicos, levou a descoberta de outra classe de moléculas contendo o centro di-hidroquinoxalinona (Figura 15).



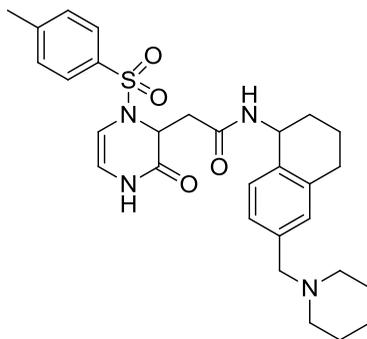
**Figura 15** – Composto **2** da classe das di-hidroquinoxalinonas seletivo para o receptor B<sub>1</sub>

Para uma série de derivados dessa classe seletivos para o receptor B<sub>1</sub>, realizou-se um estudo de “docking” (pode ser traduzido como método de modelagem molecular).<sup>19</sup> Nesse estudo, o modelo de receptor B<sub>1</sub> humano foi produzido com base na estrutura cristalina da forma inativa da rodopsina bovina que pertence à mesma família do receptor B<sub>1</sub>. Pelo estudo de modelagem molecular pôde ser observado que o anel di-hidroquinoxalinona está posicionado mais internamente no receptor, numa região hidrofóbica, cercado pelos resíduos de aminoácidos Phe302, Ile113 e Trp103, e a porção diclorobenzeno ocupando uma posição mais externa da cavidade hidrofóbica do receptor, bem próxima dos resíduos Ile97 e Trp98 (Figura 16). O resíduo Gln295 interage com o oxigênio da sulfonamida por ligação de hidrogênio. Com base nessa análise, foi determinado que a porção fenilsulfonamida desempenha um papel importante na ligação substrato-receptor. O modelo de ligação foi utilizado para otimizar a série de compostos da classe de di-hidroquinoxalinonas, que apesar de apresentarem bons resultados de afinidade com o receptor não apresentaram informações a respeito da biodisponibilidade oral.<sup>19</sup>



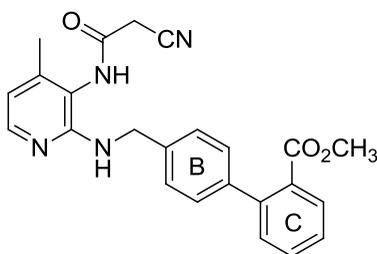
**Figura 16** – Sítio de ligação do modelo homólogo do receptor B<sub>1</sub> com o derivado di-hidroquinoxalinona<sup>19</sup>

A presença do grupo arilsulfonamida também pode ser observada na estrutura do antagonista **2a** (Figura 17) da série de oxopiperazinas acetamidas com atividade para o receptor B<sub>1</sub>.<sup>20</sup>



**Figura 17** – Composto **2a** da série de oxopiperazinas acetamidas, com atividade para o receptor B<sub>1</sub>

O laboratório Merck desenvolveu, além dos antagonistas mencionados anteriormente, uma terceira série de compostos contendo o anel 2,3-diaminopiridina (composto **1** da série, Figura 18) e uma porção bifênlica encontrada em vários medicamentos no mercado, que promoveram uma melhora no perfil farmacocinético e farmacodinâmico.<sup>21</sup>

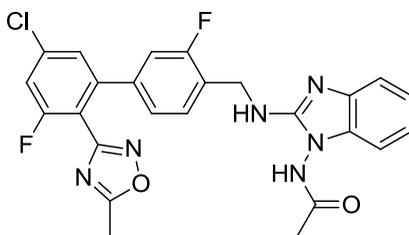


**Figura 18** – Composto **1** da série das 2,3-diaminopiridinas seletivo para o receptor B<sub>1</sub>

Um estudo de relação estrutura-atividade dessa terceira classe de compostos foi preparada e avaliada biologicamente.<sup>21</sup> A substituição do anel B por outros sistemas alternativos de anéis diminuiu a afinidade com o receptor B<sub>1</sub> humano, com exceção do anel 4-piperidina que exibiu

afinidade equivalente. Em relação à substituição do anel C, verificou-se que o mesmo é menos favorável a modificações. Esses resultados demonstram a importância dessa porção na estrutura do antagonista. Apesar da seletividade e afinidade com o receptor B<sub>1</sub>, os compostos ainda necessitam de estudos adicionais para determinar seus potenciais para uma avaliação clínica.

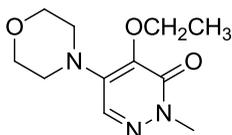
Recentemente outro exemplo de antagonista não-peptídico contendo a porção bifenilica foi reportado por pesquisadores na Alemanha.<sup>22</sup> Neste caso, a subestrutura em questão está conectada à um anel heterocíclico de cinco membros (Figura 19). O composto apresentou alta afinidade com o receptor B<sub>1</sub> (0,3 nanomol.L<sup>-1</sup>), porém dados de caracterizações farmacológicas não foram informados.



**Figura 19** – Diamino heterociclo de cinco membros contendo porção bifenilica com atividade para o receptor B<sub>1</sub>

Os antagonistas não-peptídicos seletivos para o receptor B<sub>1</sub> encontrados na literatura e reportados aqui, possuem em sua estrutura uma unidade heterocíclica. Com relação a esse aspecto, verificou-se na literatura que diversos trabalhos mostraram a presença do heterociclo piridazinona na estrutura de agentes anti-inflamatórios e analgésicos.<sup>23-28</sup>

A emorfazona (Figura 20), um analgésico lançado no mercado farmacêutico do Japão na década de 80, é um exemplo de medicamento que traz o sistema piridazinona em sua estrutura. Além disso, muitos compostos contendo essa subestrutura provocaram efeitos antinociceptivos.<sup>29-31</sup>

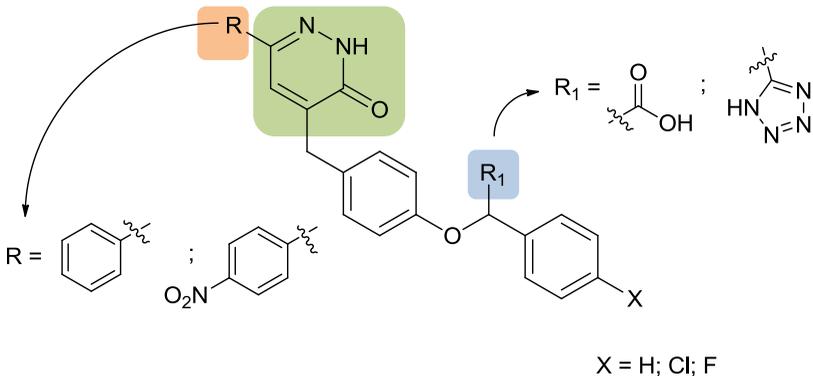


**Figura 20** – Emorfazona

Esses compostos, que apresentaram uma atividade analgésica e antinociceptiva, apontam que essa unidade heterocíclica pode ser um importante centro na construção de um antagonista que tenha afinidade com o receptor B<sub>1</sub>, promovendo efeitos analgésicos. Com isso em mente, o desenho do modelo de antagonista proposto nesse trabalho contempla essa estrutura.

#### 1.4. Relação estrutura-atividade

Com base no estudo de modelagem molecular desenvolvido pela indústria farmacêutica Merck<sup>19</sup>, realizado com alguns compostos seletivos para o receptor B<sub>1</sub>, e estudos de relação estrutura-atividade<sup>21</sup>, foi possível conhecer alguns requisitos estruturais que devem ser incorporados na estrutura de um potencial antagonista do receptor B<sub>1</sub>. De acordo com essas pesquisas, a presença de um grupo lateral alquílico se faz necessária no sentido de conferir à estrutura dos antagonistas um caráter lipofílico, importante na interação com a cavidade hidrofóbica do receptor. É fundamental a presença de um sistema heterocíclico apto ao estabelecimento de ligações de hidrogênio com a superfície do receptor e grupos funcionais que apresentem interações iônicas com a superfície da proteína receptora como grupos ácidos. Deste modo, o modelo de antagonista não peptídico do receptor B<sub>1</sub> proposto neste trabalho contempla as características necessárias que acredita-se serem importantes na interação com o receptor, conforme Figura 21.



**Figura 21** – Modelo de antagonista não peptídico do receptor B<sub>1</sub> da BK contendo o heterociclo piridazinona

## Introdução

Tendo em vista o uso clínico dos antagonistas dos receptores  $B_1$ , não apenas a intensificação da afinidade pelos receptores é procurada, mas também a biodisponibilidade desses compostos é de fundamental importância.

## 2. JUSTIFICATIVA

A inflamação é um importante mecanismo de defesa do organismo, mas também é uma das principais queixas na área médica pelas consequências que traz, dentre elas inchaço local e dor. O desenvolvimento de compostos que possam tratar efetivamente os estados inflamatórios dolorosos, sem produzir efeitos colaterais, é um grande desafio.

Com a função biológica de preservação, integridade e defesa corporal, a inflamação aguda indica lesão ou iminência de lesão tecidual. Já a inflamação crônica dificulta a vida do indivíduo e o leva à perda da capacidade de cumprir tarefas diárias, comprometendo assim a qualidade de vida.<sup>32</sup>

Embora existam medicamentos analgésicos disponíveis no mercado (tipicamente anti-inflamatórios não-esteroidais e opióides), eles causam sérios efeitos colaterais.<sup>33</sup> Em contrapartida, um seletivo antagonista do receptor B<sub>1</sub> seria um medicamento ideal no tratamento de inflamação crônica, visto que esse receptor é expresso somente em condições inflamatórias e não é encontrado em condições normais. Dada a importância do envolvimento deste receptor no processo inflamatório crônico, torna-se atrativo o desenvolvimento de metodologias de síntese de antagonistas para esse receptor. Diante disso, propõe-se o desenvolvimento de uma metodologia sintética para a preparação de uma série de derivados de piridazinonas para atuarem como possíveis modelos de antagonistas do receptor B<sub>1</sub>.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Este trabalho tem como objetivo principal a construção de novos modelos de antagonistas não-peptídicos do receptor B<sub>1</sub> da BK utilizando os sistemas di-hidropiridazinona e piridazinona como unidades heterocíclicas.

#### **3.2. Objetivos específicos**

Obter o sistema di-hidropiridazinona a partir da metodologia de Tóth, preparando os derivados monoalquilados e dialquilados do ácido de Meldrum para posterior ciclização culminando em compostos heterocíclicos, contendo diferentes substituintes nas posições 4 e 6;

Através da oxidação do sistema di-hidropiridazinona, obter os respectivos derivados piridazinônicos;

Caracterizar os compostos sintetizados através de técnicas espectrométricas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H, de <sup>13</sup>C e Infravermelho (IV).

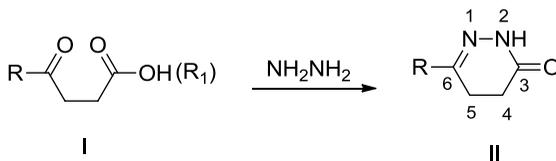


## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

O modelo de antagonista não-peptídico do receptor B<sub>1</sub> desenvolvido neste trabalho contempla a unidade heterocíclica piridazinona, cuja obtenção pode ser alcançada através de uma reação de oxidação do sistema di-hidropiridazinona. Para tanto, foi proposto inicialmente a construção de anéis do tipo 4,5-di-hidro-3(2H)-piridazinonas substituídas.

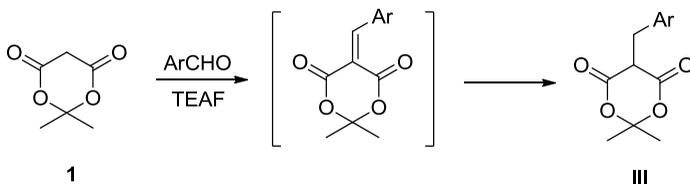
O método clássico para a síntese de derivados de 4,5-di-hidro-3(2H)-piridazinonas (II) envolve a ciclização de ácidos ou ésteres  $\gamma$ -oxocarboxílicos (I) por meio da condensação com hidrazina (esquema 1).<sup>34</sup>



**Esquema 1** – Condensação de hidrazina com ácidos ou ésteres  $\gamma$ -oxocarboxílicos

O sistema  $\gamma$ -oxocarboxílico foi obtido utilizando a metodologia de Tóth, que emprega derivados do ácido de Meldrum.<sup>35</sup> Por essa metodologia é possível obter di-hidropiridazinonas dissustituídas nas posições 4 e 6 do anel.

A etapa inicial é a realização da monoalquilação do ácido de Meldrum, através de uma reação de condensação redutiva com aldeídos aromáticos na presença de formiato de trietilamônio (TEAF), Esquema 2.

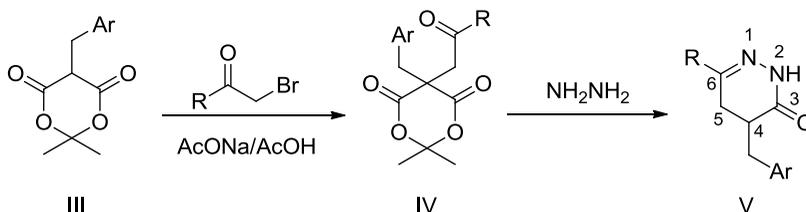


**Esquema 2** – Condensação redutiva do ácido de Meldrum com aldeídos aromáticos

A metodologia para essa reação é muito interessante tendo em vista a dificuldade em executar a monoalquilação do ácido de Meldrum, pois a formação do produto dialquilado utilizando metodologias convencionais, com base e haleto de alquila, é preponderante. O ácido de Meldrum tem uma forte tendência em sofrer a dialquilação mesmo com um equivalente de haleto de alquila, provavelmente porque o produto monoalquilado do ácido de Meldrum é mais nucleofílico que o próprio ácido de Meldrum, reagindo mais rápido.

Através da reação de condensação de Knoevenagel, ocorre a formação de um intermediário olefínico do ácido de Meldrum, que é reduzido por um hidreto formado *in situ*. O produto final da reação é o derivado monoalquilado do ácido de Meldrum obtido exclusivamente em bons rendimentos.

O derivado III é então alquilado com uma  $\alpha$ -halocetona na presença de acetato de sódio/ácido acético e finalmente ciclizado com hidrazina, para a obtenção da respectiva 4,5-di-hidropiridazinona-4,6-dissubstituída V (Esquema 3).



**Esquema 3** – Reação de alquilação do derivado III e posterior ciclização com hidrazina

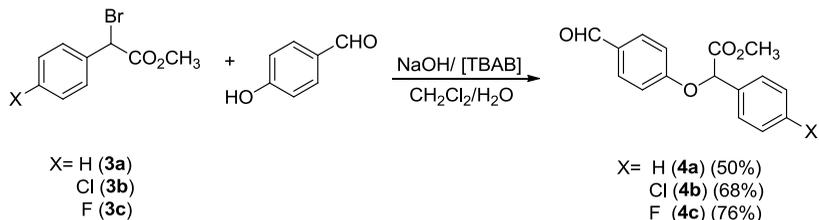
Em apenas três etapas sintéticas o heterociclo di-hidropiridazinona é preparado, com diferentes substituintes nas posições 4 e 6, além de utilizar condições reacionais brandas e reagentes de simples preparação.

Nas di-hidropiridazinonas formadas por esta metodologia, o grupo substituinte da posição 4 do anel deriva diretamente do aldeído empregado na condensação redutiva do ácido de Meldrum, por esta razão a estrutura de interesse deve estar incorporada ao aldeído já na etapa inicial. Portanto, há a necessidade de preparação de aldeídos aromáticos contendo diferentes grupos numa etapa adicional.

Já os grupos substituintes na posição 6 do anel heterocíclico são oriundos das  $\alpha$ -halocetonas empregadas, e devem possuir adequada



hidroxibenaldeído, uma reação envolvendo condições de transferência de fase levando à formação dos aldeídos possuidores da porção fenoxifenilacetato de metila **4a-c** conforme Esquema 5.

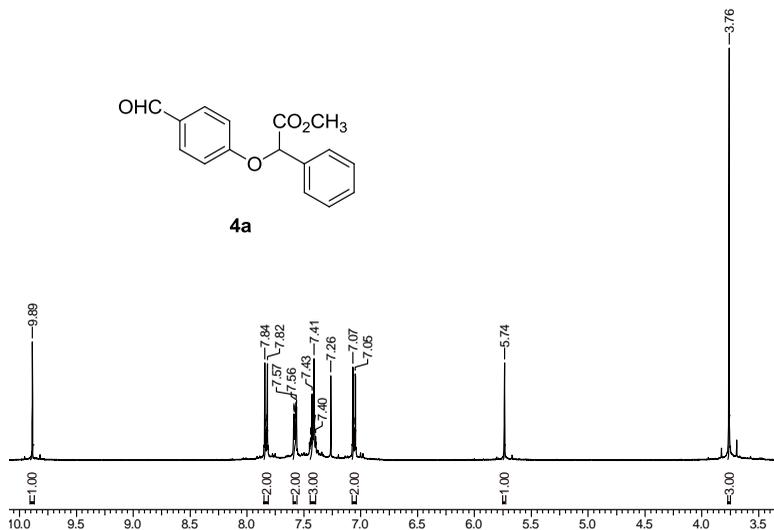


**Esquema 5** – Preparação dos aldeídos aromáticos possuidores da porção fenoxifenilacetato de metila **4a-c**

Essa reação catalisada por transferência de fase foi muito eficiente na preparação dos éteres **4a-c**, que utiliza um sal de amônio quaternário (neste caso o TBAB) como reagente efetivo para o transporte do íon fenolato entre as fases aquosa e orgânica.<sup>38</sup> Neste método, o íon fenolato formado na fase aquosa pela presença da base, é convertido em seu sal de amônio quaternário. Pela certa solubilidade deste sal, ocorre o transporte do íon fenolato para a fase orgânica onde ocorre a rápida alquilação irreversível formando o composto desejado.

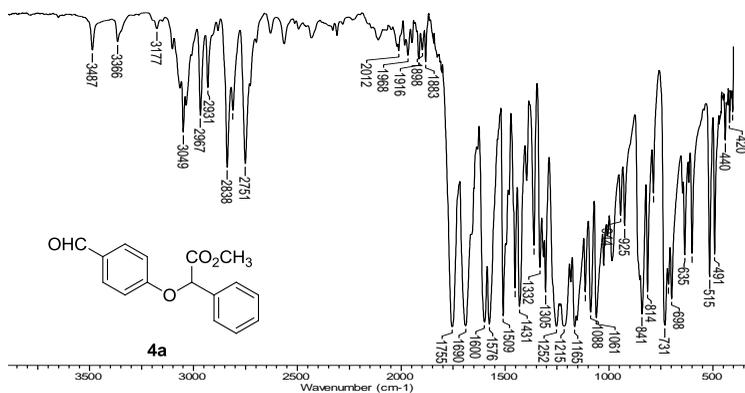
Vale ressaltar que o método é catalítico com respeito ao sal de amônio quaternário, que é regenerado a partir do haleto que é formado na etapa de alquilação.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **4a** (Figura 22) pode ser observado um sinal simpleto em  $\delta$  3,76 referente aos hidrogênios da metoxila; um simpleto em  $\delta$  5,74 do hidrogênio metínico  $\alpha$ -carboxílico e um simpleto referente ao hidrogênio do aldeído em  $\delta$  9,89 indicando a formação do produto desejado.



**Figura 22** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4a**

No espectro de IV (Figura 23) observou-se as bandas de absorção referentes ao estiramento da carbonila do aldeído em 1.690 cm<sup>-1</sup>, da carbonila do éster em 1.755 cm<sup>-1</sup> e a ausência da banda larga e intensa característica da hidroxila fenólica, indicando a formação do aldeído **4a**.

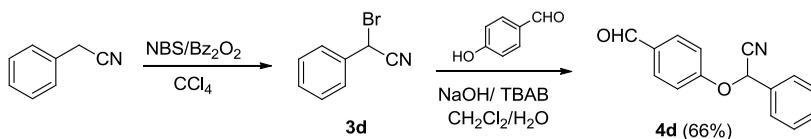


**Figura 23** - Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4a**

#### 4.2.2. Síntese do aldeído possuidor da porção fenoxifenilacetônitrila

Como mencionado anteriormente, a presença de grupos ácidos na estrutura de um potencial antagonista do receptor B<sub>1</sub> é importante tanto na interação com a superfície proteica do receptor quanto na questão da biodisponibilidade oral do fármaco. Dessa forma, propôs-se também a incorporação do isômero ácido tetrazol na porção fenoxifenil.

O heterociclo tetrazol pode ser obtido pela conversão do derivado ciano na presença de azoteto de tributilestanho. Portanto foi necessária a preparação do aldeído possuidor da porção fenoxifenilacetônitrila, cuja metodologia de obtenção foi a mesma utilizada na seção anterior para aldeídos contendo a porção fenoxifenilacetato de metila. Inicialmente preparou-se o agente alquilante 2-bromo-2-fenilacetônitrila (composto **3d**) que posteriormente foi alquilado sem prévia purificação com o 4-hidroxibenzaldeído levando à formação do composto **4d** conforme Esquema 6.

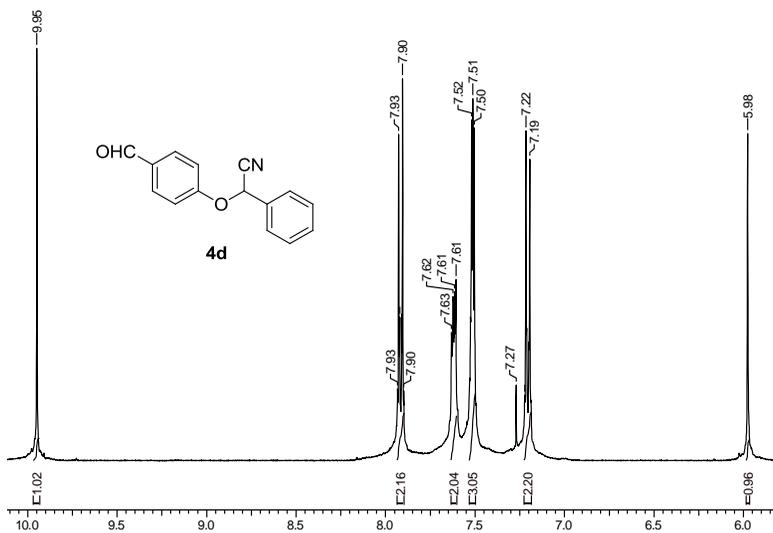


**Esquema 6** – Preparação do aldeído aromático possuidor da porção fenoxifenilacetônitrila **4d**

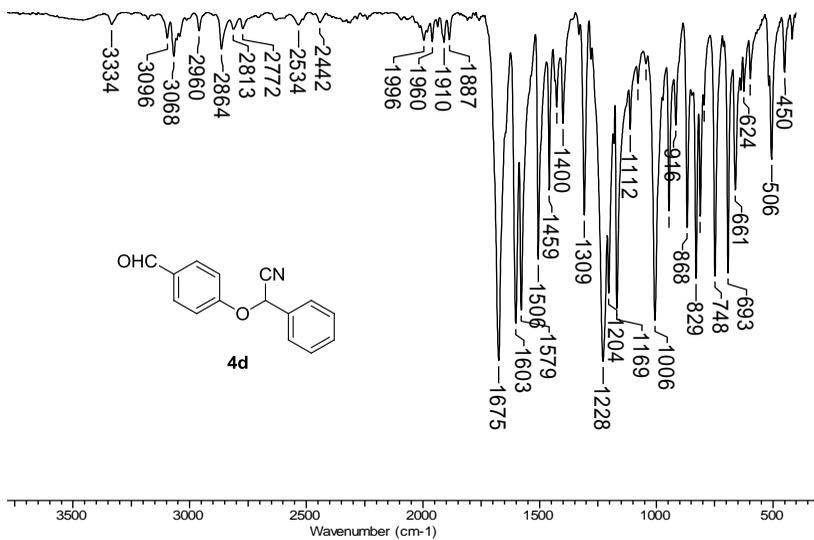
A presença de um sinal simpleto em  $\delta$  5,98 no espectro de RMN de <sup>1</sup>H (do composto **4d**) referente ao hidrogênio  $\alpha$ - ao grupo ciano e do sinal simpleto em  $\delta$  9,95 referente ao hidrogênio do aldeído indicam a formação do produto desejado (Figura 24). No espectro de IV (Figura 25) observou-se a banda de estiramento relativa à carbonila do aldeído em 1.675 cm<sup>-1</sup>, e a ausência da banda larga e intensa característica da hidroxila, indicando a formação do aldeído **4d**. A banda de estiramento do grupo ciano não foi observada, porém a literatura reporta que esta, para sistemas O-CH<sub>2</sub>-CN, é fraca ou ausente, o que ocorreu nesse caso.<sup>39</sup>

Já no espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 26), pôde-se observar o sinal pouco intenso relativo ao carbono do grupo ciano em  $\delta$  116,1.

## Resultados e discussão



**Figura 24** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4d**



**Figura 25** – Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **4d**

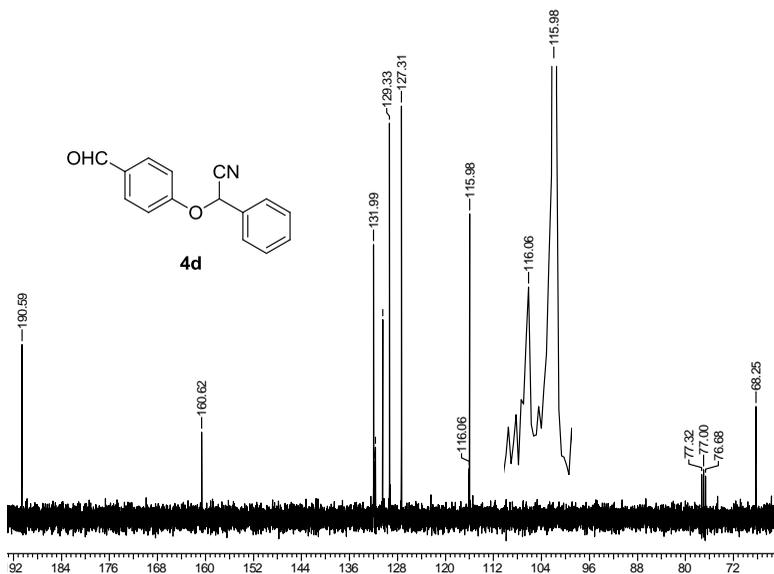
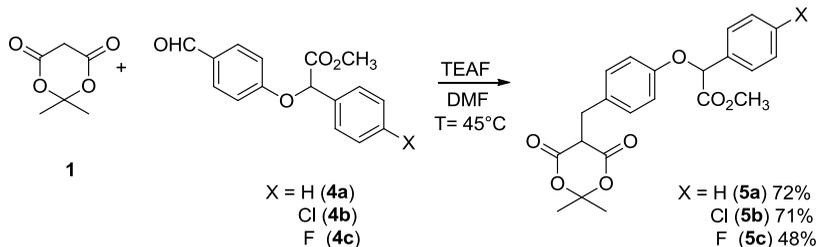


Figura 26 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4d**

### 4.3. Síntese dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum

#### 4.3.1. Síntese dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum contendo a porção fenoxifenilacetato de metila

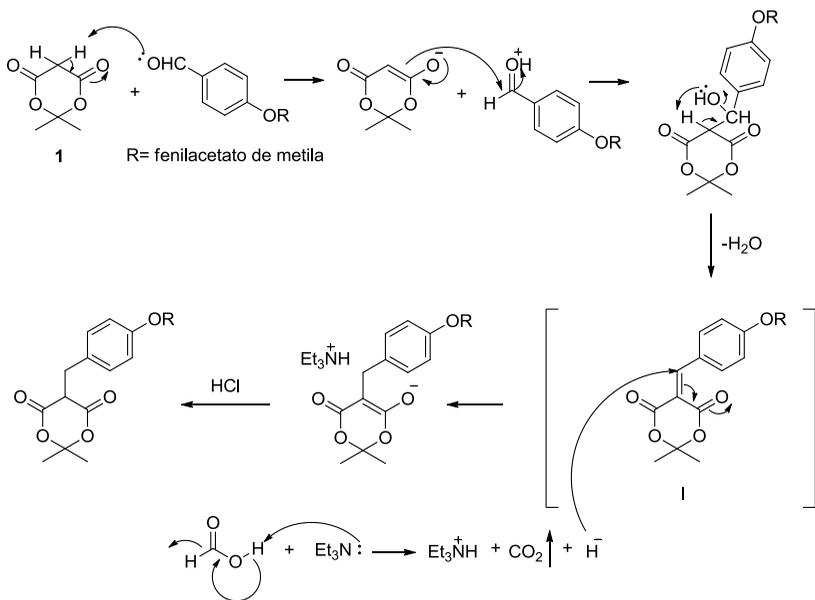
Com os aldeídos aromáticos preparados, realizou-se a condensação redutiva com o ácido de Meldrum previamente sintetizado (item 6.2) na presença de TEAF, levando à formação dos derivados monoalquilados conforme o Esquema 7.



Esquema 7 – Preparação dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum contendo a porção fenoxifenilacetato de metila

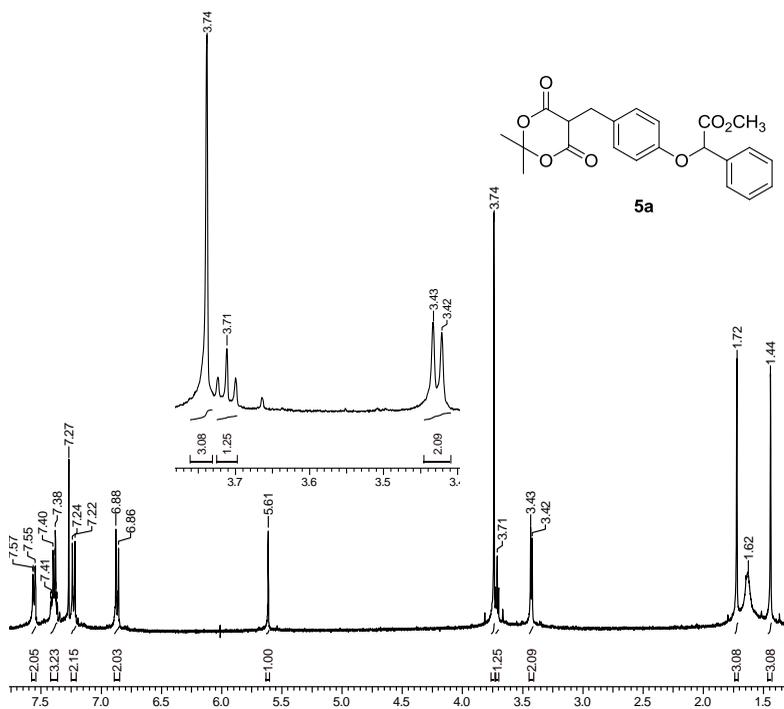
Os derivados monoalquilados **5a**, **5b** e **5c** foram obtidos exclusivamente com rendimentos de 72%, 71% e 48% respectivamente comprovando o sucesso da metodologia utilizada.

O mecanismo proposto para a formação do produto monoalquilado ocorre através da adição nucleofílica do ácido de Meldrum ao carbono carbonílico do aldeído aromático seguido de eliminação de água, levando à formação de um intermediário olefínico (I). Finalmente, esse por sua vez, sofre um ataque nucleofílico do íon hidreto gerado *in situ*, como ilustrado no Esquema 8.



**Esquema 8** – Mecanismo proposto para a formação dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5a** (Figura 27) é possível visualizar os sinais dos hidrogênios das metilas geminadas em dois simples em  $\delta$  1,44 e  $\delta$  1,72; os dois hidrogênios do carbono metilênico benzílico como duplete centrado em  $\delta$  3,42; o hidrogênio do carbono metínico da porção do ácido de Meldrum como um tripleto centrado em  $\delta$  3,71 e a ausência do hidrogênio do aldeído confirmando a formação do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum.



**Figura 27** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5a**

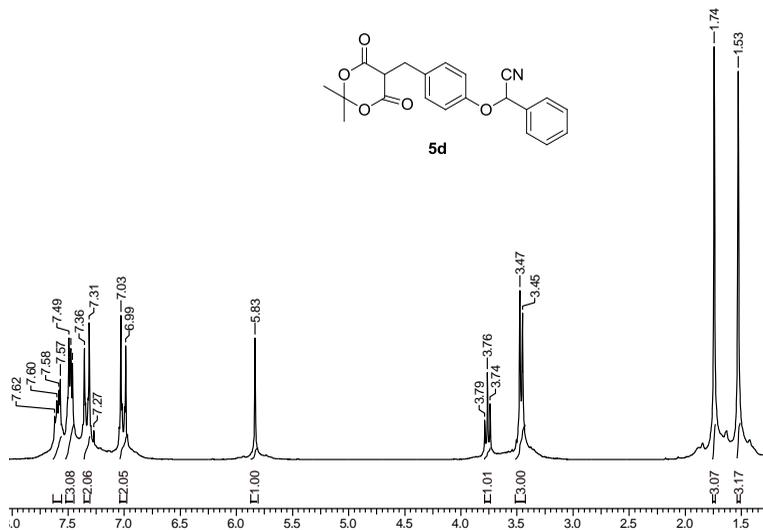
#### 4.3.2. Síntese do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum contendo a porção fenoxifenilacetona

Esse derivado foi preparado com a mesma metodologia descrita na seção anterior. O derivado monoalquilado do ácido de Meldrum possuidor da porção fenoxifenilacetona (composto **5d**) foi obtido exclusivamente com rendimento de 60%.

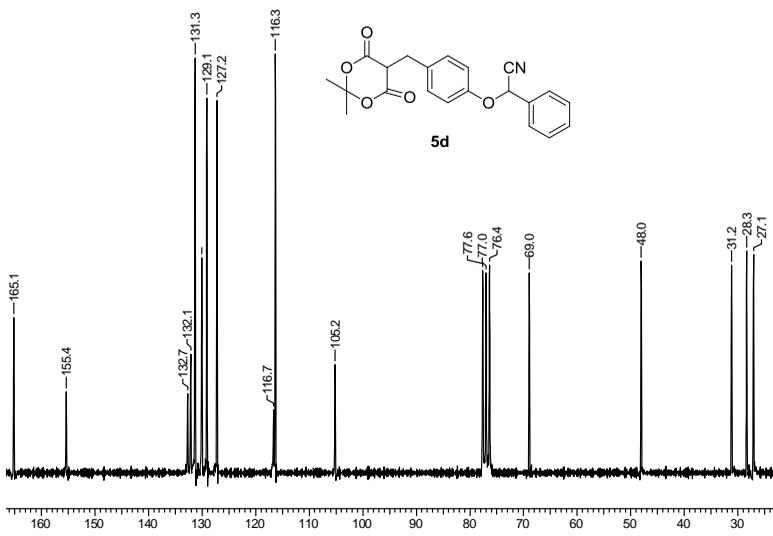
A formação do produto **5d** foi confirmada através do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 28), onde verificou-se os sinais dos dois hidrogênios do carbono metilênico benzílico como duplete centrado em  $\delta$  3,46 e o hidrogênio metínico da porção do ácido de Meldrum como um triploto centrado em  $\delta$  3,76.

Com relação ao espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 29), foi verificada a ausência do sinal do carbono carbonílico do aldeído. Pôde-se observar os sinais das metilas geminadas em  $\delta$  27,1 e  $\delta$  28,3; o carbono metilênico benzílico em  $\delta$  31,2; o carbono metínico da porção do ácido

de Meldrum em  $\delta$  48,0 e o sinal pouco intenso referente ao carbono da nitrila em 116,7.



**Figura 28** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5d**

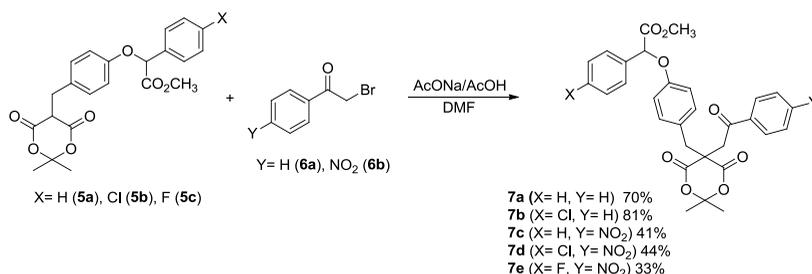


**Figura 29** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5d**

#### 4.4. Síntese dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum

Para a obtenção do anel di-hidropiridazinônico faz-se necessária a incorporação de uma unidade que contenha uma carbonila cetônica aos produtos monoalquilados do ácido de Meldrum (ver esquema 3). Para a incorporação dessa unidade, realizou-se uma reação de alquilação utilizando  $\alpha$ -halocetona, especificamente nesse caso, um haleto de fenacila.

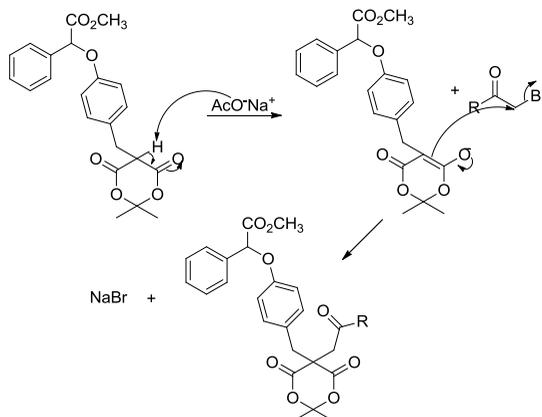
Assim, o tratamento dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum contendo a porção fenoxifenilacetato de metila com diferentes  $\alpha$ -bromocetonas, previamente sintetizadas (item 6.2), em DMF na presença de AcONa/AcOH levou à formação do sistema  $\gamma$ -oxocarboxílico, conforme Esquema 9.



**Esquema 9**– Preparação dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum contendo a porção fenoxifenilacetato de metila

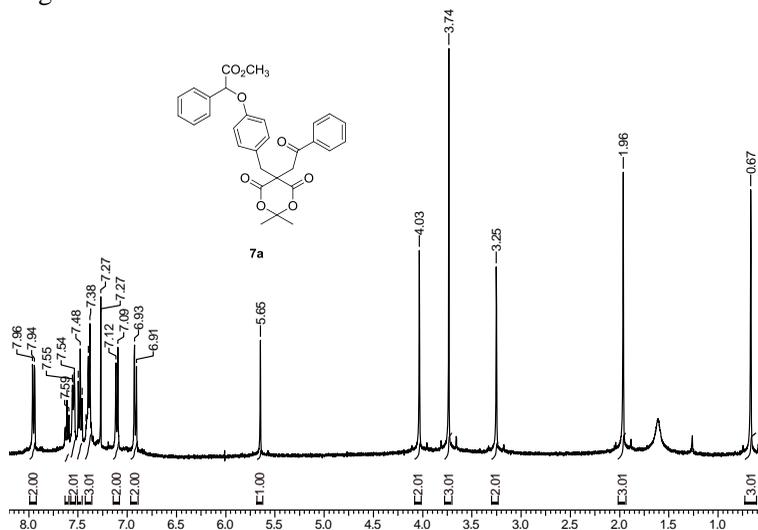
O mecanismo proposto para a formação do produto dialquilado ocorre via substituição nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2), que se dá mediante abstração do hidrogênio ácido do derivado monoalquilado, seguido de um ataque nucleofílico do enolato ao carbono  $\alpha$  da bromocetona, obtendo-se o produto dialquilado (Esquema 10).

## Resultados e discussão



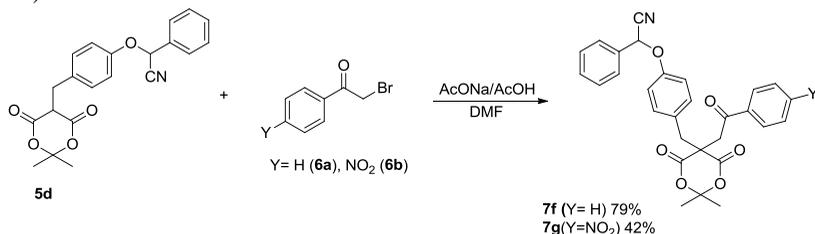
**Esquema 10** – Mecanismo proposto para a formação do derivado dialquilado do ácido de Meldrum

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7a** (Figura 30) observou-se a presença de um simpleto em  $\delta$  4,03 referente aos hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos da porção do grupo fenacila e a ausência do sinal do hidrogênio metínico da subestrutura do ácido de Meldrum.



**Figura 30** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7a**

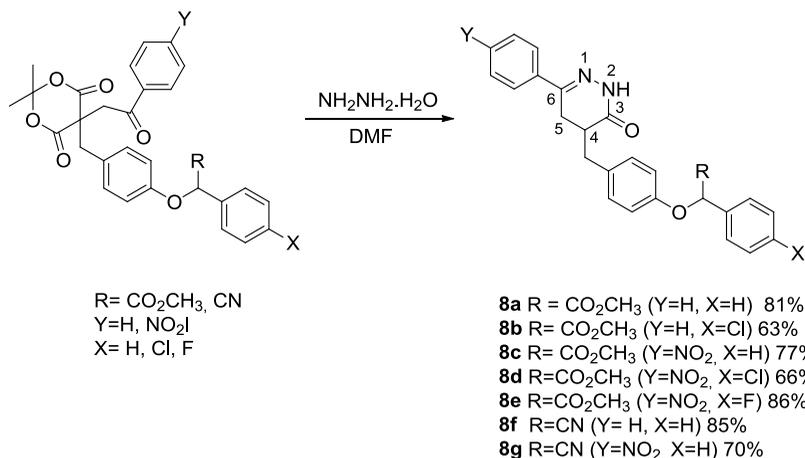
Da mesma forma os derivados dialquilados do ácido de Meldrum contendo a porção fenoxifenilacetoneitrila foram preparados (Esquema 11).



**Esquema 11** – Preparação dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum contendo a porção fenoxifenilacetoneitrila

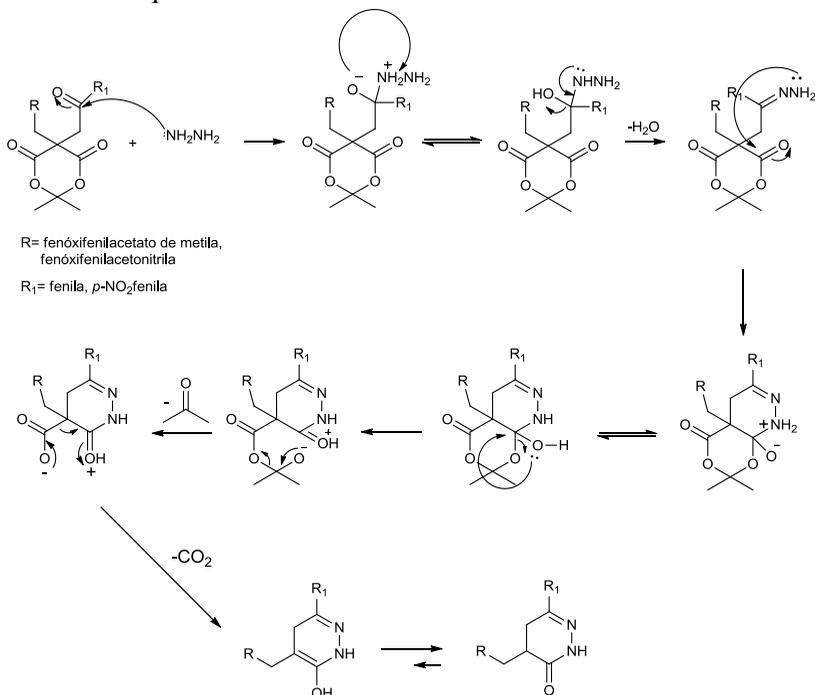
#### 4.5. Síntese dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2H)-piridazinona substituída

A etapa final para a obtenção do sistema heterocíclico foi a ciclização dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum com hidrazina, fornecendo os derivados da 4,5-di-hidropiridazinona-4,6-dissubstituída conforme Esquema 12.



**Esquema 12** – Síntese dos derivados da 4,5-di-hidro-3(2H)piridazinona-4,6-dissubstituída

O mecanismo proposto para a formação do sistema heterocíclico di-hidropiridazinona envolve o ataque do nitrogênio da hidrazina ao carbono carbonílico da cetona, levando à formação da hidrazona correspondente, a qual é ciclizada através de um ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio da hidrazona à carbonila da porção do ácido de Meldrum, seguido de eliminação de cetona e descarboxilação, conforme Esquema 13.



**Esquema 13** – Mecanismo proposto para a formação dos derivados da 4,5-dihidro-3(2H)piridazinona-4,6-dissubstituída

A formação dos produtos ciclizados pôde ser confirmada pela análise do espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 31), cujos sinais para o composto **8a** indicam em  $\delta$  169,5 o carbono carbonílico da di-hidropiridazinona, em  $\delta$  150,6 o carbono C=N do anel, em  $\delta$  37,8 o sinal do carbono  $\alpha$  à carbonila do heterociclo e em  $\delta$  26,5 o carbono  $\alpha$  à ligação C=N do anel. Os deslocamentos químicos dos sinais dos carbonos alifáticos do anel di-hidropiridazinônico foram atribuídos com base nas análises de DEPT, HSQC e NOESY. Inicialmente, pela análise

de DEPT foi possível definir qual sinal era pertencente ao carbono metínico do heterociclo, tendo em vista que o carbono metínico  $\alpha$ -carbonílico possui deslocamento químico em campo mais baixo, na região de  $\delta$  78,8 típico de carbonos alifáticos ligado ao átomo de oxigênio, como em funções do tipo éter, álcoois e ésteres. Embora a análise de DEPT tenha diferenciado os carbonos metilênicos dos carbonos metínicos, foi necessária a utilização das técnicas de HSQC e NOESY para definir os deslocamentos químicos dos sinais dos carbonos metilênicos. Então, realizou-se a análise de correlação carbono-hidrogênio (HSQC) cujo resultado indicou que o carbono da região em  $\delta$  34,5 está ligado à dois átomos de hidrogênios, um na região de  $\delta$  3,25 e outro em  $\delta$  2,65. Finalmente, com a análise de NOESY verificou-se a proximidade espacial dos hidrogênios do sistema aromático para-dissubstituído da porção fenoxifenilacético (que no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , Figura 25, apresentou dois dupletos) com hidrogênios na região de  $\delta$  3,25 e  $\delta$  2,65.

A partir dessas informações, concluiu-se que o sinal no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  na região de  $\delta$  34,5 é relativo ao carbono benzílico, e o sinal em  $\delta$  26,5 é relativo ao carbono metilênico do anel heterocíclico.

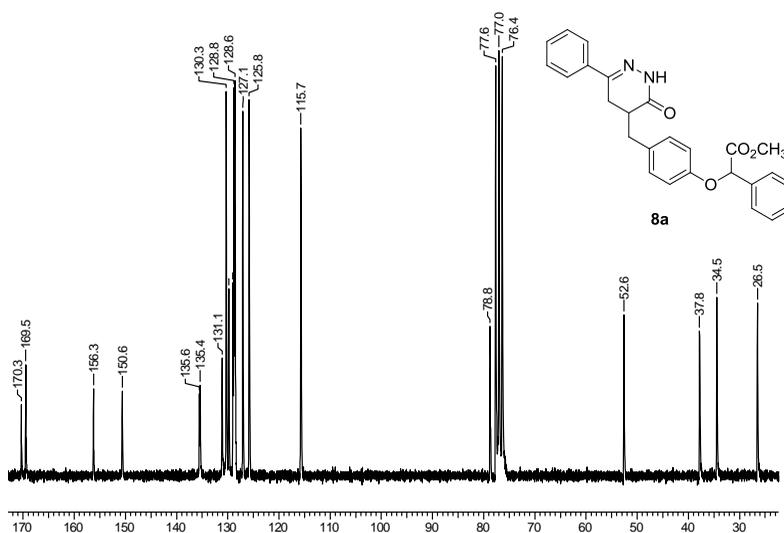
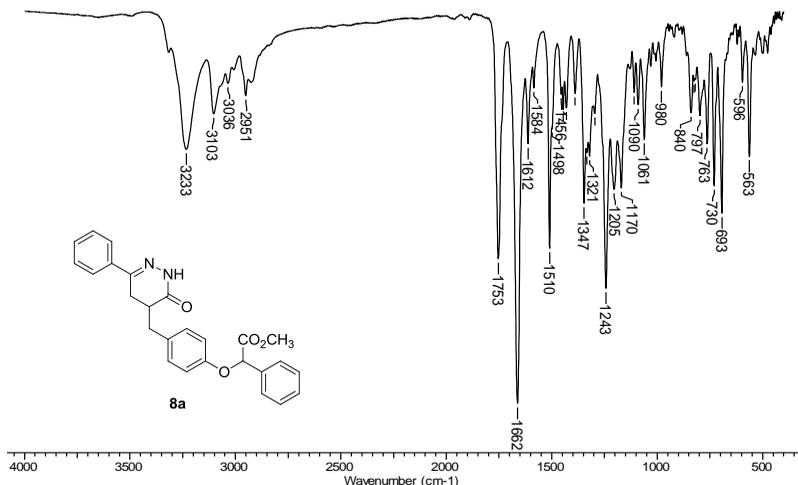


Figura 31 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 8a

Já no espectro de IV (Figura 32) pôde-se observar as bandas relativas aos estiramentos de N-H em  $3.233\text{cm}^{-1}$  e da carbonila da amida em  $1.662\text{cm}^{-1}$ .

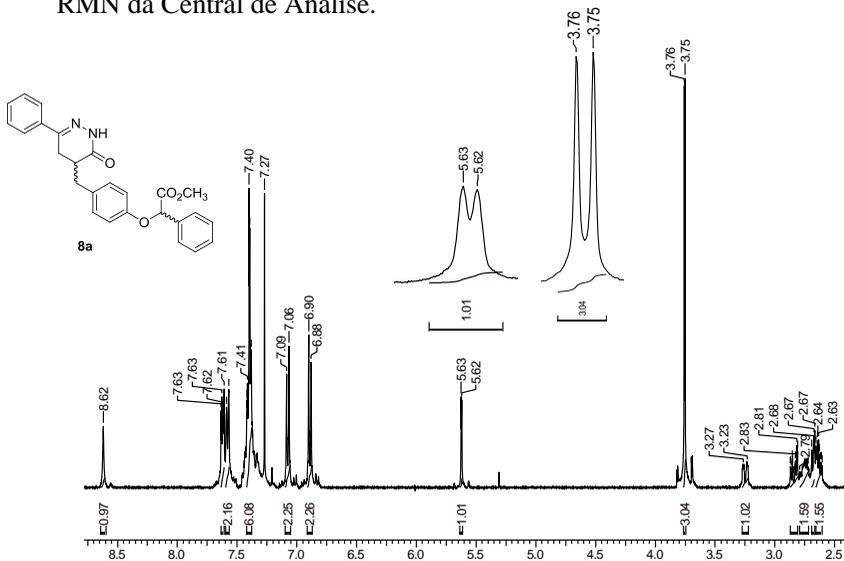


**Figura 32** - Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **8a**

Deve-se ressaltar que a di-hidropiridazinona **8a** possui dois centros quirais, o carbono 4 do anel heterocíclico e o carbono  $\alpha$  à carbonila do éster. Como consequência têm-se dois racematos, RR/SS e RS/SR que possuem uma relação diastereoisomérica entre si. A placa de CCD revela surpreendentemente apenas uma mancha quando é aplicado o composto **8a**. Visto que diastereoisômeros possuem propriedades físico-químicas diferentes esperar-se-ia visualizar duas manchas, mas neste caso coincidentemente as substâncias possuem Rfs idênticos.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 33, composto **8a**) observou-se dois sinais simples em  $\delta$  3,75 e  $\delta$  3,76 referentes aos hidrogênios da metoxila, e dois sinais simples em  $\delta$  5,62 e  $\delta$  5,63 referentes ao hidrogênio  $\alpha$  à carbonila do éster. Essa informação traz a dúvida se os sinais têm origem na relação diastereoisomérica, já que a relação de integração dos picos é 1:1 ou se são apenas isômeros conformacionais, neste caso a barreira rotacional energética seria nula. Uma análise de RMN de  $^1\text{H}$  com aquecimento poderia sanar a dúvida, tendo em vista que sinais de isômeros conformacionais deveriam coalescer a uma certa temperatura ao contrário do caso dos diastereoisômeros, mas

infelizmente este procedimento não pôde ser realizado no aparelho de RMN da Central de Análise.



**Figura 33** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**

Então, modificou-se o solvente para  $\text{DMSO-d}_6$ , tendo em vista que esse solvente tem a capacidade de solvatar muito mais o substrato em relação ao  $\text{CDCl}_3$ , com o intuito de observar alguma mudança na razão dos sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Porém, os sinais da metoxila e do hidrogênio  $\alpha$  à carbonila do éster permaneceram como duplo simpleto na razão de 1:1 (Figura 34). Geralmente a mudança de solvente afeta o equilíbrio entre conformêros devido ao diferente grau de solvatação. Embora seja difícil afirmar, baseado somente neste experimento, de que se trate de racematos com relação diastereoisomérica, a permanência da razão em 1:1 dos sinais no espectro em  $\text{DMSO-d}_6$  é um indicativo de que não se trata de isômeros conformacionais. Fica mais evidente quando compara-se espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (seção de espectros) das di-hidropiridazinonas com as piridazinonas, cuja quiralidade no anel heterocíclico é perdida durante o processo de oxidação (restando apenas um racemato), onde observa-se que a duplicidade dos sinais não é mantida. Além disso, pode-se concluir que não há restrição rotacional na função éster, ou seja, se caso existisse algum tipo de restrição conformacional, ela deveria estar no carbono 4 do anel heterocíclico. No

entanto, quando se observam os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de compostos como **8h** (Figura 35), uma di-hidropiridazinona sem a presença da função éster e com apenas um centro quiral, o mesmo não apresenta duplicidade de sinais levando a crer que os duplos simpletos referem-se à mistura de diastereoisômeros.

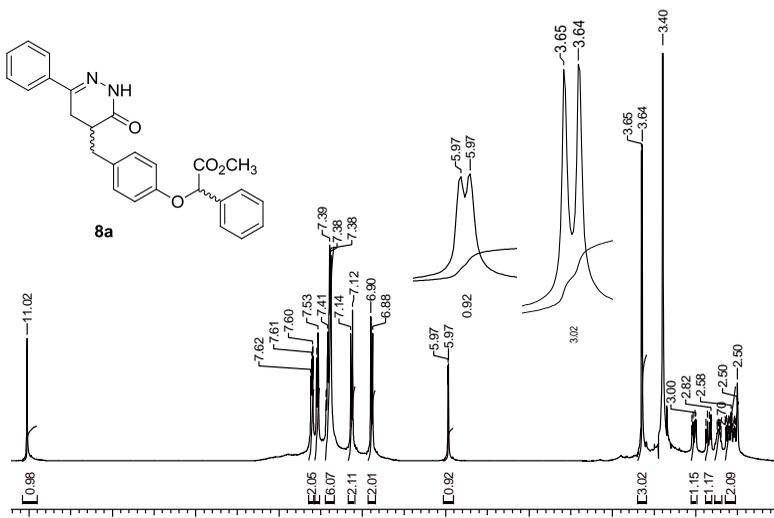


Figura 34 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **8a**

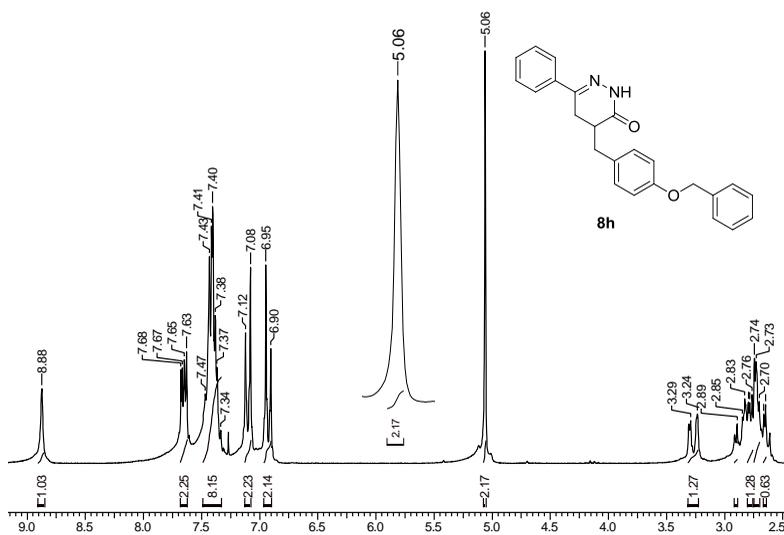
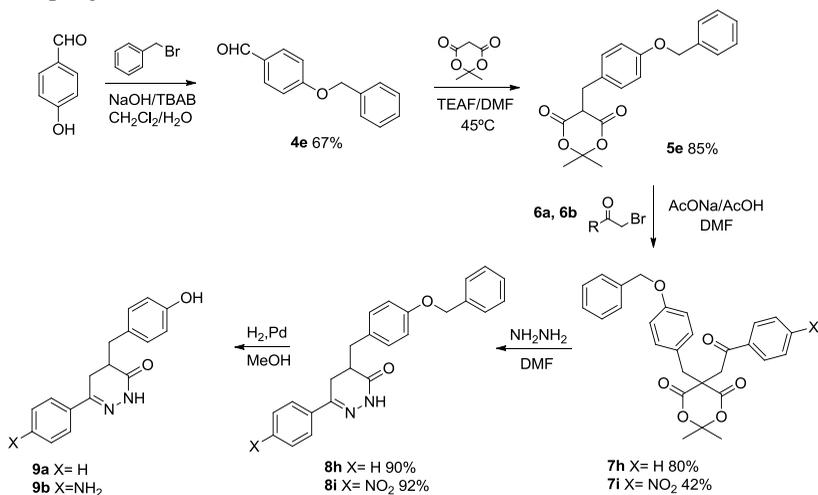


Figura 35 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8h**

#### 4.6. Metodologia de síntese alternativa para derivados da 4,5-di-hidro-3-(2H)-piridazinona substituída

A metodologia utilizada neste trabalho na preparação das di-hidropiridazinonas substituídas nas posições 4e 6 do anel se mostrou eficiente, porém possui uma certa limitação. Para cada derivado heterocéflico sintetizado, houve a necessidade da preparação de aldeídos aromáticos específicos e conseqüentemente diferentes derivados mono e dialquilados do ácido de Meldrum, resultando no que se denomina de rota sintética convergente. Para contornar esse inconveniente, optou-se pela síntese de um derivado da 4,5-di-hidropiridazinona que possibilitasse a incorporação das porções fenilacético e fenilacetônitrila como também outros agentes alquilantes, a partir de uma mesma estrutura, tornando o método de síntese mais versátil e geral.

Decidiu-se então pela preparação de um único aldeído aromático, o 4-fenilmetoxibenzaldeído (composto **4e**), a partir da reação do 4-hidroxibenzaldeído com brometo de benzila. A preparação deste aldeído protegido na forma de benziléter possibilitou sua utilização na construção da di-hidropiridazinona **8h**. A desproteção do benziléter se deu por hidrogenólise gerando o derivado fenol livre **9a** (Esquema 14), que foi alquilado com diferentes agentes alquilantes para a incorporação das porções anteriormente mencionadas.



**Esquema 14** – Preparação das di-hidropiridazinonas **9a-b**

Tendo em mente que a dupla ligação carbono-nitrogênio do anel heterocíclico poderia ser reduzida nas condições da hidrogenólise, buscou-se condições de hidrogenação catalítica que preservassem a função acima mencionada e ao mesmo tempo levasse à desproteção do benziléter via hidrogenólise. Essas condições foram alcançadas utilizando Pd/C, em um balão de látex (bexiga) contendo H<sub>2</sub>. A reação foi acompanhada por CCD até o consumo total do material de partida, que foi de aproximadamente 24 horas, e mostrando apenas a formação de um único produto, o composto desejado **9a**.

A formação do fenol **9a** foi confirmada pelo espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 36), onde se observou um simpleto em  $\delta$  10,99 referente ao hidrogênio fenólico indicando que a desproteção ocorreu; e os sinais relativos à hidrogênios alifáticos na região de  $\delta$  2,48-3,01 integrando cinco hidrogênios, indicando que a dupla ligação carbono-nitrogênio foi preservada. Além disso, o espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 37), mostra a presença de um sinal em  $\delta$  149,7 atribuído ao carbono da ligação C=N do anel heterocíclico e os sinais dos carbonos alifáticos em 26,6; 34,4 e 37,4. Se a redução da ligação C=N tivesse ocorrido, observariam-se 4 sinais de carbonos alifáticos.

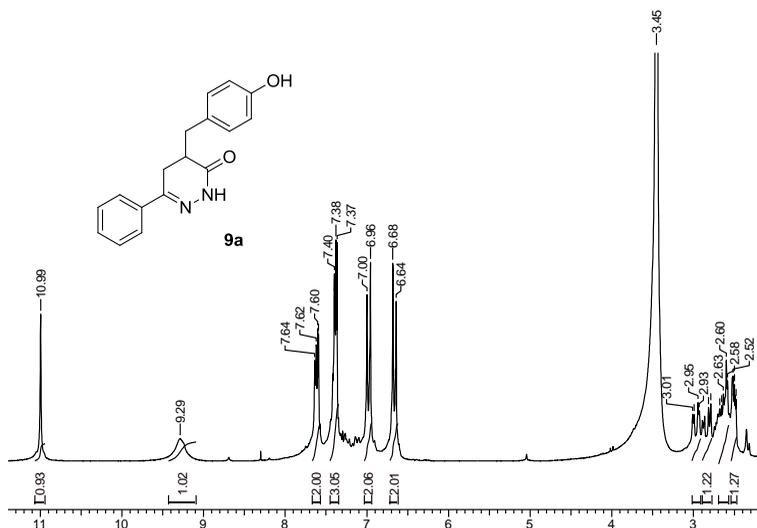
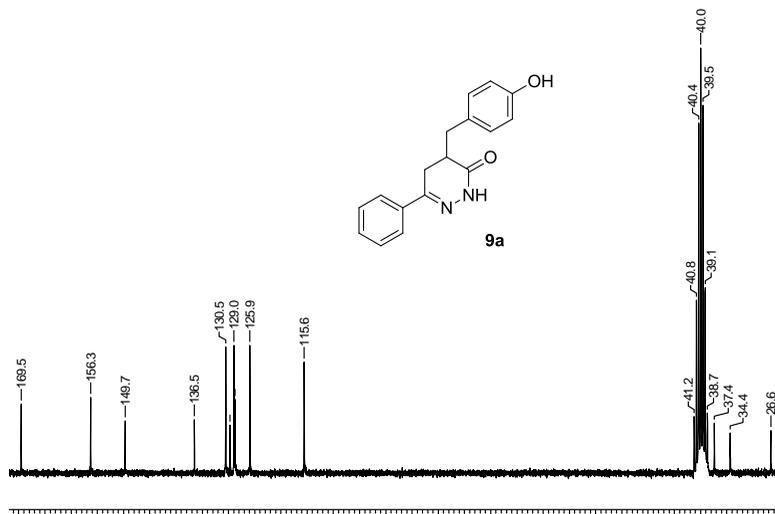


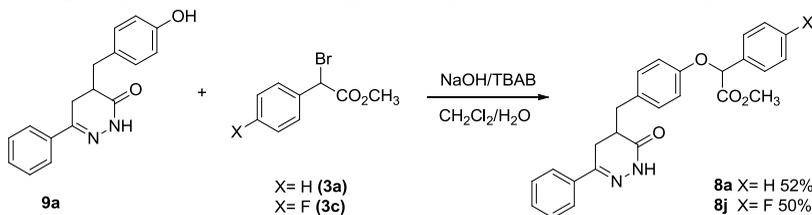
Figura 36 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **9a**



**Figura 37** - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **9a**

Apesar da reação de hidrogenólise do benziléter ser altamente seletiva em relação à redução da C=N do anel, outras funções tais como NO<sub>2</sub> e haletos ligados ao anel aromático podem sofrer redução e hidrogenólise respectivamente na condição de redução catalítica utilizada. A hidrogenólise do composto **8i** é um exemplo dessa situação, cujo grupo NO<sub>2</sub> foi reduzido à amino. Isso poderia ser evitado utilizando outro grupo protetor como exemplo o TBDMS (tert-Butildimetilsilil éter), cuja condição de desproteção se dá em meio neutro (fluoreto) ou levemente ácido (pH~5).<sup>40</sup> Porém neste trabalho não se utilizou deste expediente.

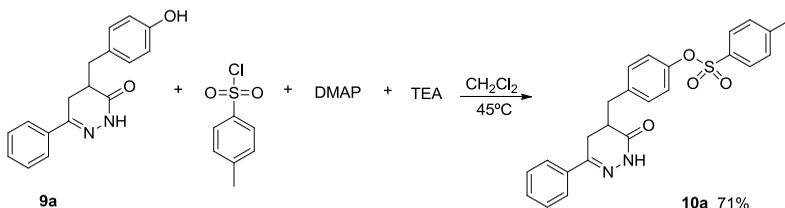
Tendo preparado o composto **9a**, o mesmo foi submetido à reações de alquilação com diferentes agentes alquilantes, conforme Esquema 15.



**Esquema 15** – Preparação de di-hidropiridazinonas contendo a porção fenoxifenilacetato de metila a partir do derivado fenol **9a**

O rendimento global de síntese da di-hidropiridazinona **8a** por essa rota sintética foi aproximadamente o mesmo utilizando a metodologia de síntese anterior (~20%). Porém, a vantagem desse método é a possibilidade de incorporação de diferentes grupos a partir de uma mesma estrutura que contemple a di-hidropiridazinona.

Também foi possível incorporar grupos que pela metodologia utilizada anteriormente não era possível, como o grupo *p*-toluenossulfonila com bom rendimento (esquema 16).

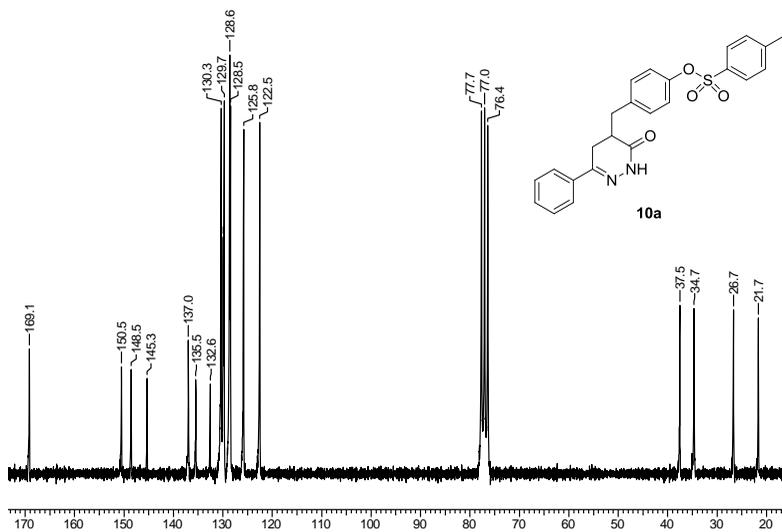


**Esquema 16** – Preparação de di-hidropiridazinona contendo o grupo *p*-toluenossulfonila a partir do derivado fenol **9a**

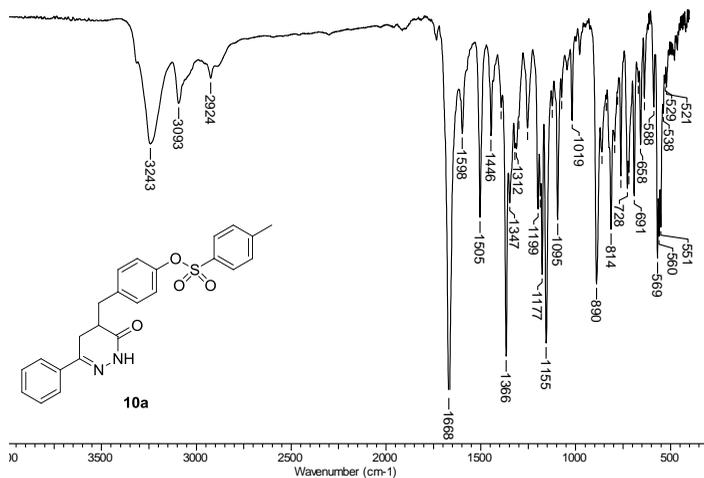
A incorporação desta subestrutura está baseada na presença do grupo sulfonila em estruturas de antagonistas do receptor B<sub>1</sub> da BK existentes, como o caso dos primeiros antagonistas não peptídicos, desenvolvidos pela Sanofi,<sup>13,15</sup> antagonistas da classe da di-hidroquinoxalinona, desenvolvidos pela Merck,<sup>19</sup> e outros exemplos encontrados na literatura.<sup>20,41</sup>

Pelo espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **10a** (Figura 38), é possível verificar a presença do sinal do carbono da metila do grupo *p*-toluenossulfonila em  $\delta$  21,7, os sinais referentes ao carbono carbonílico em  $\delta$  169,1 e o carbono da C=N do anel em  $\delta$  150,5. No espectro do IV (Figura 39), pode-se observar bandas em 1.366 cm<sup>-1</sup> relativo ao estiramento assimétrico do grupo S(=O)<sub>2</sub>, em 1.117 cm<sup>-1</sup> o estiramento simétrico do grupo SO<sub>2</sub> e vários estiramentos do sistema S-O-C na região de 1.095-814 cm<sup>-1</sup>.

## Resultados e discussão



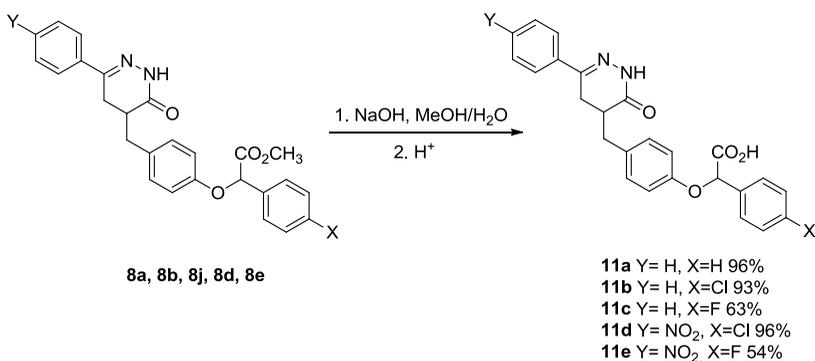
**Figura 38** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **10a**



**Figura 39** - Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **10a**

#### 4.7. Hidrólise dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2H)-piridazinona contendo a porção fenoxifenilacetato de metila

Grupos ácidos são importantes na estrutura de um antagonista, para interação com o receptor e também pela questão da biodisponibilidade oral. Com isso em mente, realizou-se em uma etapa simples e eficiente a hidrólise dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2H)-piridazinona contendo a porção fenoxifenilacetato de metila. A hidrólise dos grupos ésteres foi executada na presença de NaOH em MeOH/H<sub>2</sub>O conforme Esquema 17, obtendo-se os derivados ácidos sem qualquer outra alteração na molécula em ótimos rendimentos.

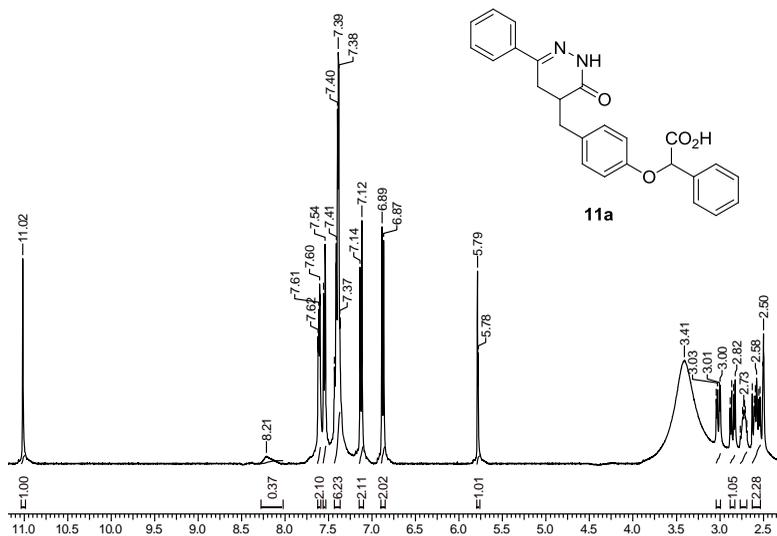


**Esquema 17** – Hidrólise do grupo éster dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2H)-piridazinona contendo a porção fenoxifenilacetato de metila.

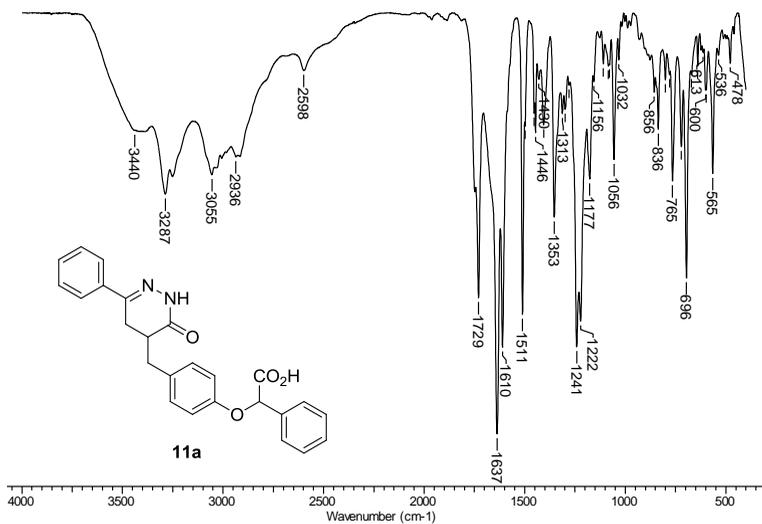
A transformação do grupo éster pôde ser confirmada pelo espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 40) para o composto **11a**, onde o sinal referente à metoxila não foi observado e o sinal referente ao hidrogênio ácido é visto em δ 11,02.

Também foi possível confirmar a formação do grupo ácido pelo espectro de IV (Figura 41, composto **11a**), onde o sinal característico de estiramento da hidroxila do grupo ácido é observado em 3.440cm<sup>-1</sup>. A banda de estiramento da carbonila, mediante a transformação de éster para ácido carboxílico, sofreu um ligeiro deslocamento de 1753 para 1.729 cm<sup>-1</sup>.

## Resultados e discussão



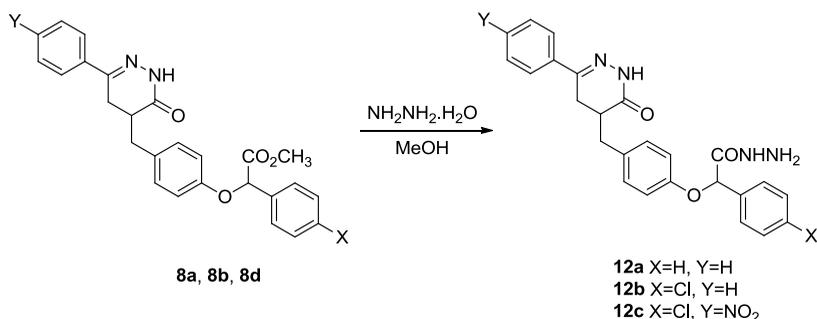
**Figura 40** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **11a**



**Figura 41** - Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **11a**

#### 4.8. Obtenção de hidrazidas a partir dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2H)-piridazinona contendo a porção fenoxifenilacetato de metila

A presença do grupo éster na estrutura dos compostos derivados da di-hidropiridazinona proporcionou não somente a hidrólise dos respectivos compostos fornecendo os produtos ácidos, como também a preparação dos derivados hidrazídicos, conforme Esquema 18.



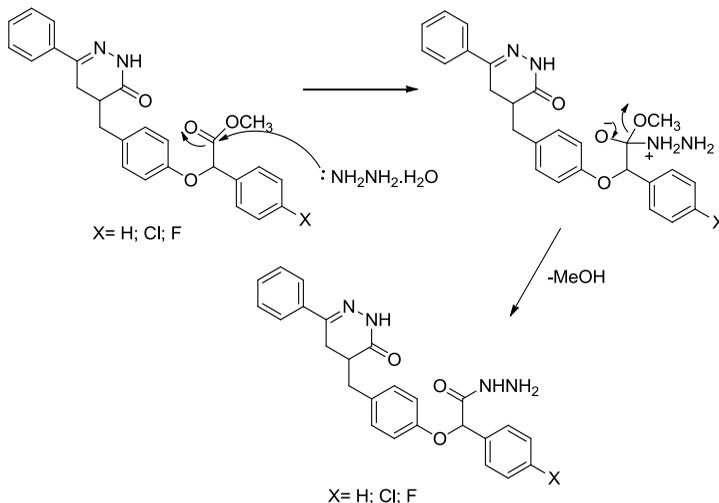
**Esquema 18** – Obtenção dos compostos hidrazídicos a partir dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2H)-piridazinona contendo a porção fenoxifenilacetato de metila.

Utilizando um grande excesso de hidrazina, foi possível a transformação do grupo éster para hidrazida com rendimentos quantitativos em aproximadamente uma hora de reação, no qual se pôde observar a formação de um sólido insolúvel no meio reacional, o qual foi isolado por uma simples filtração em funil de Buchner.

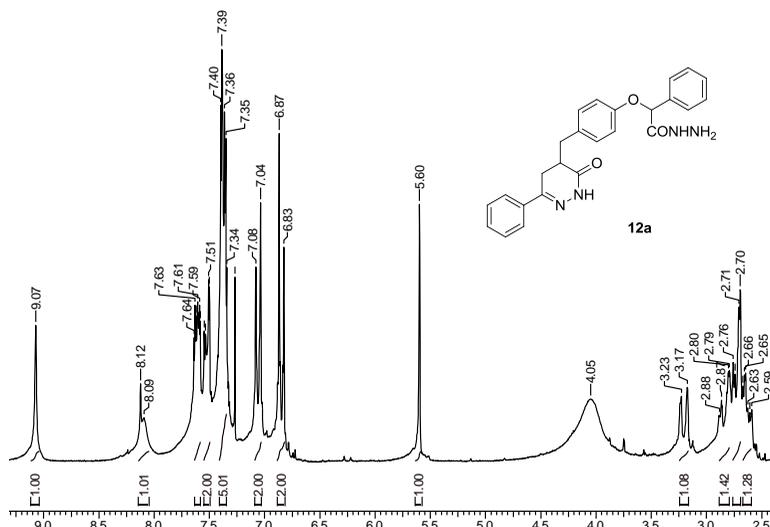
O mecanismo proposto para a formação da hidrazida (Esquema 19) envolve o ataque nucleofílico do nitrogênio da hidrazina ao carbono carbonílico do éster, passando por um intermediário tetraédrico, regeneração da carbonila e eliminação de molécula de metanol.

A comprovação da formação do sistema hidrazídico se deu por RMN de <sup>1</sup>H (Figura 42, composto **12a**) onde verificou-se um simpleto relativo ao hidrogênio hidrazídico secundário em  $\delta$  9,07; e um simpleto arredondado relativo aos hidrogênios hidrazídicos primários em  $\delta$  4,05; e também a ausência do simpleto referente aos hidrogênios da metila do

éster. Pelo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também observou-se a ausência do sinal referente ao carbono da metoxila do éster (seção de espectros).



**Esquema 19** – Mecanismo proposto para a formação da hidrazida a partir do derivado da 4,5-di-hidro-3(2H)piridazinona contendo a porção fenoxifenilacetato de metila.

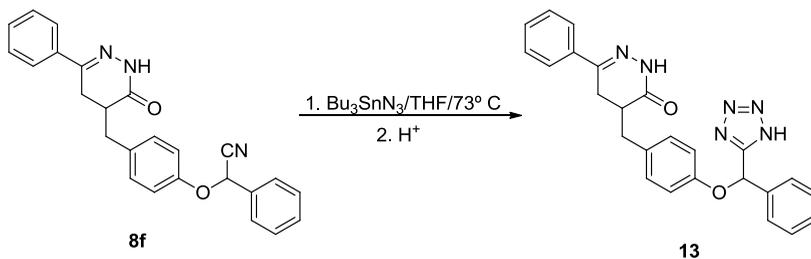


**Figura 42** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12a**

#### 4.9. Obtenção do grupo ácido tetrazol a partir do derivado 4,5-di-hidro-3-(2H)-piridazinona contendo a porção fenoxifenilacetoneitrila

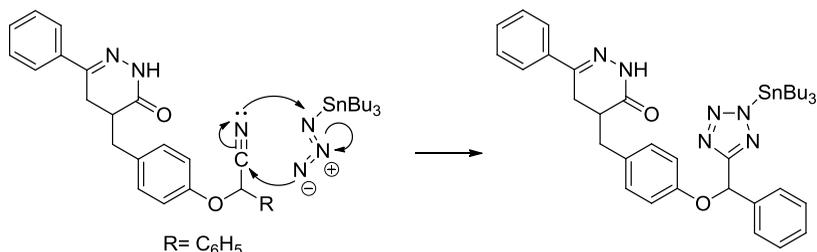
A presença de grupos ácidos na estrutura de um potencial antagonista do receptor B<sub>1</sub> faz-se necessária e com isso em mente, além da presença do ácido carboxílico, o grupo tetrazol também foi incorporado à estrutura da di-hidropiridazinona. O heterociclo tetrazol é comumente utilizado como um substituto isótero para unidades de ácidos carboxílicos. A ligação N-H livre dos tetrazóis os tornam moléculas ácidas e não é surpreendente que tenham valores de pKa similares aos correspondentes ácidos carboxílicos, devido à estabilidade da carga negativa pela deslocalização eletrônica.<sup>42</sup> Como o seu homólogo ácido carboxílico, o tetrazol é ionizado em pH fisiológico (~7,4), porém é cerca de dez vezes mais lipofílico que os correspondentes carboxilatos, um importante fator a ser levado em conta no planejamento de uma molécula que necessite atravessar membranas celulares. Além disso, a capacidade de íons tetrazolatos em realizar ligação de hidrogênio com sítios de reconhecimento de receptores mostrou ser uma interação fundamental para um aumento na afinidade com o receptor. Outra vantagem de tetrazóis em relação à ácidos carboxílicos é a resistência dos primeiros a muitos processos biológicos de degradação metabólica.<sup>42</sup>

Diante dessas interessantes propriedades do grupo tetrazol, preparou-se um derivado da 4,5-di-hidro-3-(2H)-piridazinona contendo esse isótero ácido, obtido a partir da conversão do grupo ciano, por meio da reação com azoteto de tributilestano em THF sob refluxo, gerando o produto estanilado (Esquema 20).



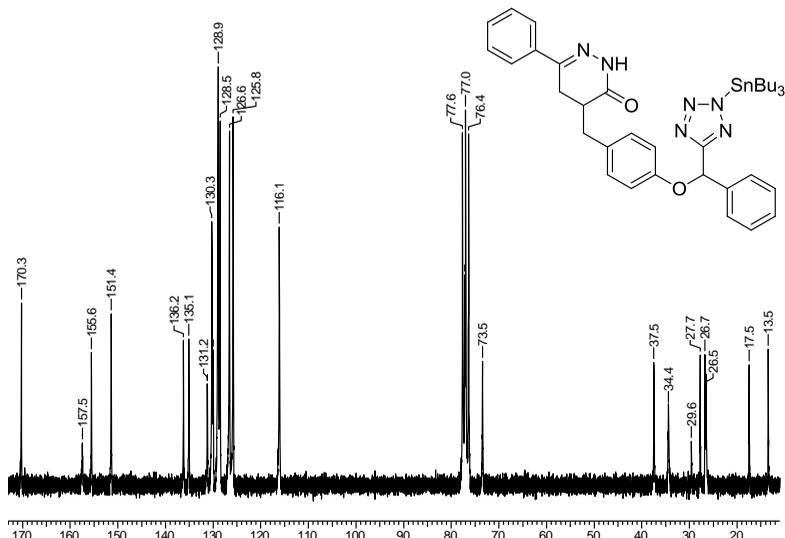
**Esquema 20** – Obtenção dos derivados da 4,5-dihidro-3-(2H)-piridazinona contendo o grupo ácido tetrazol a partir do grupo ciano.

O mecanismo proposto para a formação do anel tetrazólico envolve reação de cicloadição 1,3-dipolar conforme Esquema 21:



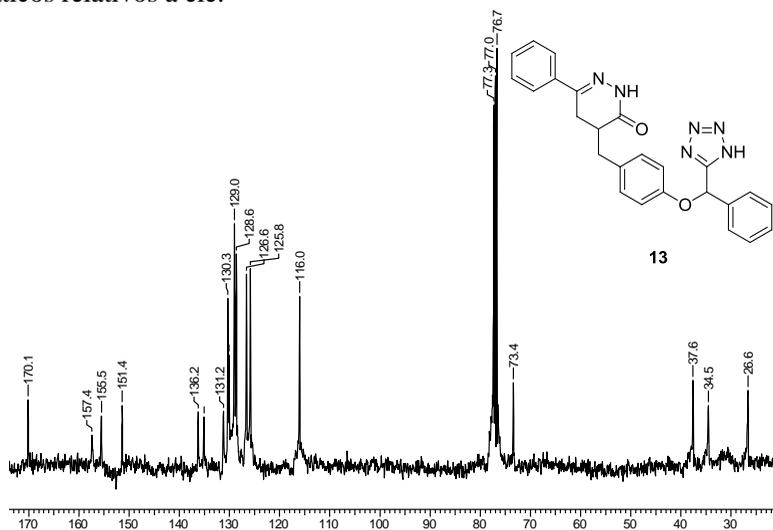
**Esquema 21** – Mecanismo proposto para a formação do anel tetrazólico

A formação do sistema tetrazol foi confirmada por RMN de <sup>13</sup>C (Figura 43), cujo sinal pouco intenso do carbono do grupo ciano, que antes se encontrava em  $\delta$  116,7 (para o composto **8f**), não é observado. O sinal do carbono da ligação C=N do anel tetrazólico é visto em  $\delta$  157,5. Porém, o tratamento com HCl 0,5 mol.L<sup>-1</sup> não foi eficiente na obtenção do tetrazol livre, os sinais em  $\delta$  13,5;  $\delta$  17,5;  $\delta$  27,7 e  $\delta$  29,6 indicam que o grupo tributilestanila ainda se encontra presente.



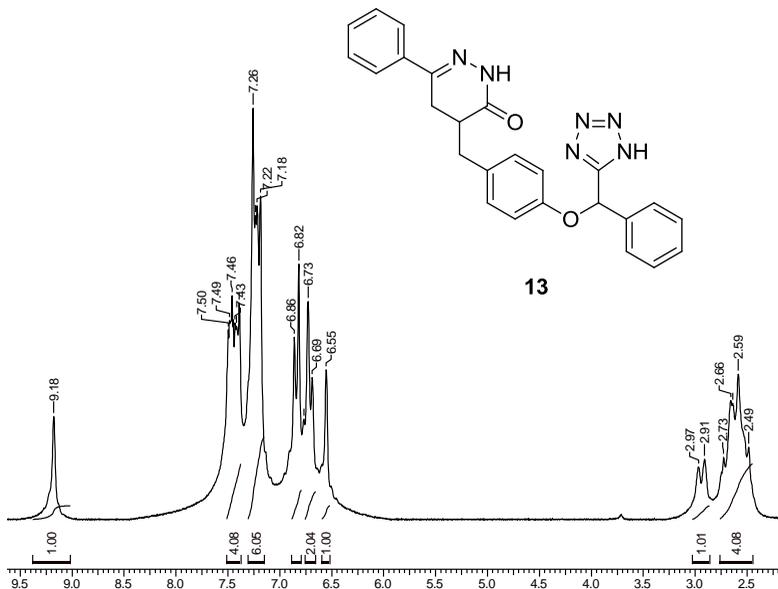
**Figura 43** - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto tetrazólico após tratamento com HCl 0,5 mol.L<sup>-1</sup>

Para removê-lo, adicionou-se uma solução de fluoreto de potássio à uma solução do produto estanilado em THF, sob agitação overnight. Após separação das fases, e acidificação, obteve-se um precipitado branco. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 44) confirmou a remoção do grupo estanilado, em que pode-se observar a ausência dos sinais alifáticos relativos a ele.



**Figura 44** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **13**

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 45) também comprova a formação do produto desejado. O simpleto relativo ao hidrogênio  $\alpha$  ao átomo de oxigênio sofreu um deslocamento químico, o que era esperado devido à mudança do ambiente químico. O simpleto relativo ao hidrogênio  $\alpha$  ao grupo ciano se encontrava em  $\delta$  5,83 e com a conversão deste grupo à tetrazol, o sinal simpleto é encontrado em  $\delta$  6,55 típico de hidrogênio ligado a carbono  $\alpha$  a tetrazol e feniléter.<sup>43</sup>

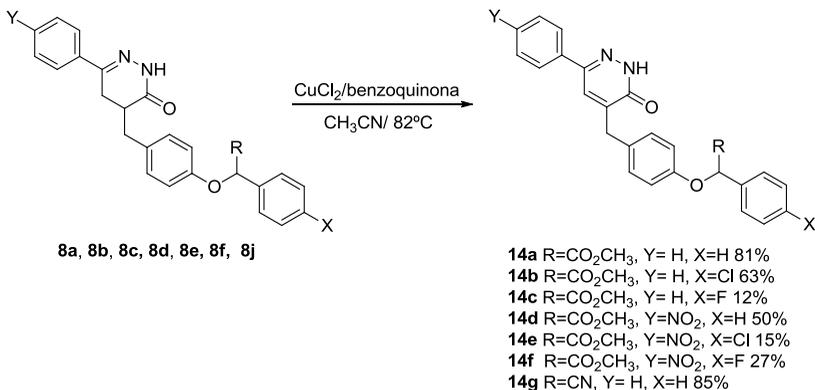


**Figura 45** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **13**

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

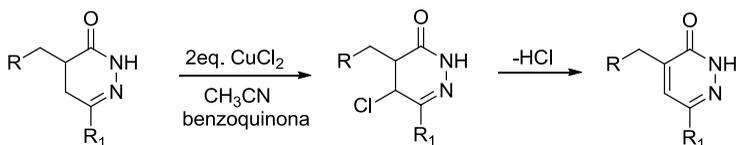
Como visto na introdução deste trabalho, o sistema piridazinona é encontrado em diversas moléculas que apresentam efeitos anti-inflamatório, analgésico e antinociceptivo<sup>23-31</sup>. Dessa forma, o modelo de antagonista do receptor  $\text{B}_1$  desenvolvido neste trabalho, contempla essa unidade heterocíclica.

A obtenção dos produtos contendo o heterociclo piridazinona se deu a partir da oxidação dos derivados da 4,5-di-hidro-3(2H)-piridazinona substituída com  $\text{CuCl}_2$  aplicando a metodologia de Csende<sup>44</sup> modificada (conforme Esquema 22), utilizando benzoquinona como supressor radicalar.



**Esquema 22** – Obtenção do sistema piridazinona através da oxidação dos derivados da 4,5-di-hidro-3-(2H)-piridazinona

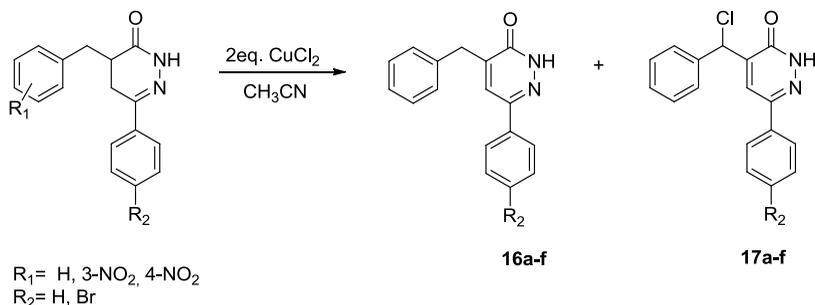
A formação dos derivados da piridazinona se dá via halogenação, cloração no carbono 5 do anel di-hidropiridazinônico, seguido de eliminação espontânea de HCl sob condições reacionais descritas anteriormente (Esquema 23).



R= Fenóxifenilacetato de metila;  
 Fenóxifenilacetonitrila  
 R<sub>1</sub>= Fenil; p-NO<sub>2</sub>fenil

**Esquema 23** – Formação dos derivados da 3-(2H)-piridazinona

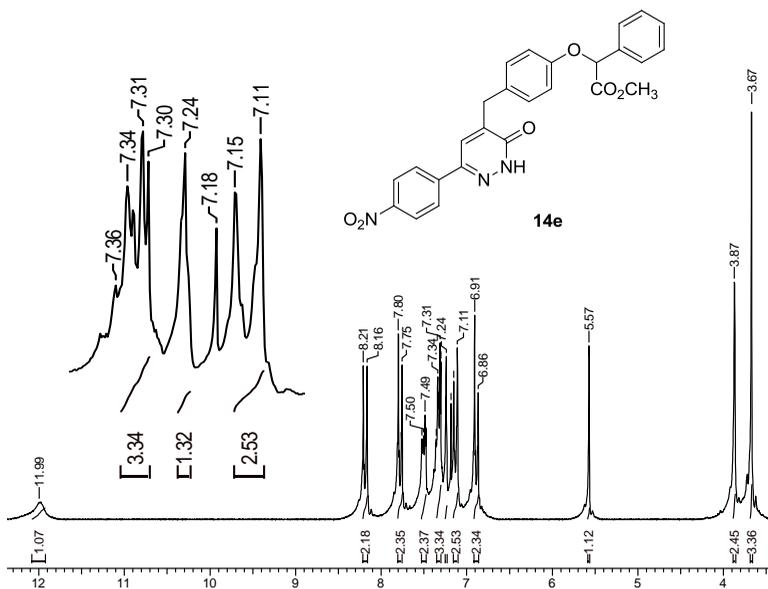
A condição necessária da presença de um supressor radicalar no meio reacional foi verificada durante um estudo sobre o mecanismo de desidrogenação de uma série de di-hidropiridazinonas 4,6-dissubstituídas que foi tema de tese desenvolvida em nosso laboratório.<sup>45</sup> Naquele estudo concluiu-se que ocorria formação de produto lateral **17a-f** pela cloração benzílica dos produtos oxidados formados **16a-f** a partir das di-hidropiridazinonas (Esquema 24), via mecanismo radicalar.



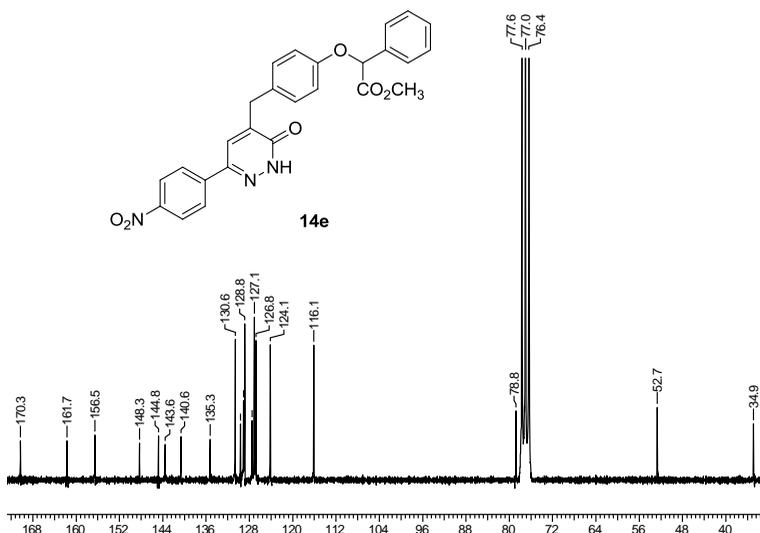
**Esquema 24** – Produtos da reação de oxidação das di-hidropiridazinonas na presença de 2eq. de  $\text{CuCl}_2$  sob refluxo em  $\text{CH}_3\text{CN}$

Deste modo, na presença de benzoquinona, direcionou-se a reação para a formação exclusiva dos produtos oxidados. E de fato obteve-se os derivados da piridazinona em bons rendimentos. A confirmação da formação dos produtos se deu através de espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 46) que para o composto **14e** apresentou um simpleto em  $\delta$  7,24 relativo ao hidrogênio  $\alpha$  à  $\text{C}=\text{N}$  do anel; um simpleto em  $\delta$  3,87 relativo aos hidrogênios benzílicos, e um simpleto em  $\delta$  11,99 relativo ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da piridazinona, além da ausência dos sinais dos hidrogênios alifáticos do anel. Pelo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 47, composto **14e**) também foi possível verificar a oxidação da di-hidropiridazinona, pela presença dos sinais em  $\delta$  143,6 e  $\delta$  144,8 relativos aos carbonos 4 e 5 do anel piridazinônico. Não há mais a presença dos sinais dos carbonos alifáticos do anel, há apenas os sinais simpletos referentes ao carbono benzílico em  $\delta$  34,9; ao carbono da metoxila em  $\delta$  52,7 e ao carbono  $\alpha$  à carboxila em  $\delta$  78,8.

## Resultados e discussão



**Figura 46** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14e**



**Figura 47** - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14e**

## Resultados e discussão

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma série de potenciais antagonistas do receptor B<sub>1</sub> da BK contendo o heterociclo piridazinona foi preparada. Para tanto, utilizou-se a metodologia de Tóth na construção dos derivados da di-hidropiridazinona, que se mostrou bastante eficiente e reprodutiva. A partir de reação de oxidação, os derivados piridazinônicos foram obtidos com sucesso em bons rendimentos.

Optou-se por modificações na metodologia seguida para a obtenção do sistema heterocíclico, que permitiram a síntese de outros derivados da di-hidropiridazinona como o composto **10a**.

Diferentes di-hidropiridazinonas contendo grupos ácidos como os compostos **11a-e** (possuidores da porção fenoxifenilacético) e o composto **13** contendo o heterociclo tetrazol foram preparadas. Deste modo, foram sintetizados vários compostos ainda inéditos, sendo caracterizados pela primeira vez.

Os compostos obtidos, desde intermediários a produtos finais, apresentaram rendimentos bons a satisfatórios e foram devidamente caracterizados por espectrometria de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e IV.

Uma avaliação farmacológica dos candidatos à antagonistas não-peptídicos do receptor B<sub>1</sub> sintetizados neste trabalho é de suma importância, para a determinação das possibilidades de utilização do sistema heterocíclico derivado da piridazinona na construção de antagonistas do receptor B<sub>1</sub>.



## 6. SEÇÃO EXPERIMENTAL

### 6.1. Materiais e métodos

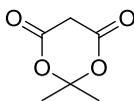
Os pontos de fusão (p.f.) dos compostos foram obtidos em um equipamento eletrotérmico modelo MQ APF-301. Os espectros de infravermelho na região de 4.000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  foram realizados em Espectrofotômetro FT Perkin Elmer 16PC, utilizando-se pastilhas de KBr. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono foram efetuados em espectrômetros de Ressonância Magnética Nuclear da marca Bruker AC-200F e Variant 400MHz utilizando como solvente  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-d}_6$ . Os deslocamentos químicos foram expressos em valores adimensionais  $\delta$  (ppm) em relação a um padrão interno de tetrametilsilano (TMS).

### 6.2. Reagentes

Os solventes e reagentes utilizados são comerciais e quando necessário algum tipo de purificação foram realizados conforme métodos relatados na literatura.<sup>46</sup>

### 6.3. Procedimento para as reações

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

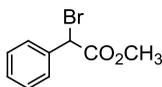


A uma suspensão de ácido malônico (0,25 mol) em anidrido acético (0,30 mol), sob agitação, adicionou-se ácido sulfúrico (0,75 mL). A solução resultante foi resfriada em banho de água-gelo, e acetona (0,27 mol) foi adicionada numa razão em que a temperatura da mistura reacional não excedesse 25 °C. A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

**Ponto de fusão:** 93-95 °C (Lit.<sup>47</sup> 94-95 °C)

**Rendimento:** 61 %

## 2-Bromo-2-fenilacetato de metila (3a)

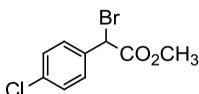


Uma solução de fenil acetato de metila (19,98 mmol), *N*-bromosucinimida (19,98 mmol) e peróxido de benzoíla (2 mmol) em  $\text{CCl}_4$  (50 mL) foi refluxada por 4 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, a succinimida filtrada, a solução lavada com solução de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , seca sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente removido a vácuo para fornecer o produto como um óleo viscoso.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3,73$  (s; 3H); 5,36 (s; 1H); 7,31-7,57 (m; 5H)

**Rendimento:** 86 % de pureza (determinado por RMN de  $^1\text{H}$ )

## 2-Bromo-2-(4-clorofenil)acetato de metila (3b)



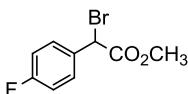
Utilizou-se o mesmo procedimento da preparação do composto **3a**.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3,77$  (s; 3H); 5,32 (s; 1H); 7,32 (d;  $J = 8,4$  Hz; 2H); 7,48 (d;  $J =$

8,4 Hz; 2H)

**Rendimento:** 90 % de pureza (determinado por RMN de  $^1\text{H}$ )

## 2-Bromo-2-(4-fluorofenil)acetato de metila (3c)

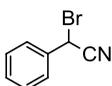


Utilizou-se o mesmo procedimento da preparação do composto **3a**.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3,82$  (s; 3H); 5,37 (s; 1H); 7,52-7,60 (m, 4H)

**Rendimento:** 78 % de pureza (determinado por RMN de  $^1\text{H}$ )

## 2-Bromo-2-fenilacetona nitrila (3d)

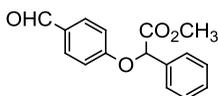


À uma solução de cianeto de benzila (40 mmol) em  $\text{CCl}_4$  (100 mL), adicionou-se *N*-bromosucinimida (40 mmol) e peróxido de benzoíla (4 mol), mantendo sob refluxo overnight. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, a succinimida filtrada, a solução lavada com solução de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , seca sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente removido a vácuo para fornecer o produto como um óleo viscoso.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 5,51$  (s, 1H); 7,44 (m, 5H).

**Rendimento:** 80% de pureza (determinado por RMN de  $^1\text{H}$ )

### 2-Fenil-2-(4-formilfenoxi)acetato de metila <sup>48</sup> (4a)



À uma solução de 2-bromo-2-fenilacetato de metila (18,02 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL), adicionou-se o 4-hidroxibenzaldeído (16,38 mmol) e TBAB (1,67 mmol), por fim adicionou-se uma solução básica de NaOH (18,02 mmol) em água (5 mL). A mistura bifásica foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 16 horas. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 30 mL) e secos sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo oleoso resultante cromatografado em sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), resultando em um óleo, que posteriormente solidificou e foi triturado com éter etílico/ hexano resultando em um pó branco.

**Ponto de fusão:** 87 °C (Lit.<sup>48</sup> 87 °C)

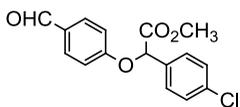
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 3,76 (s; 3H); 5,74 (s; 1H); 7,06 (d; J=8,0 Hz; 2H); 7,40-7,44 (m; 3H); 7,58 (dd, J= 12 Hz, J= 4,0 Hz, 2H); 7,83 (d; J = 8,0 Hz; 2H); 9,89 (s; 1H)

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 52,8; 78,5; 115,6; 127,1; 128,9; 129,3; 130,7; 132,0; 134,4; 162,0; 169,5; 190,6

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2.836; 2.750; 1.756; 1.690; 1.252; 1.216

**Rendimento:** 51 %

### (4-Clorofenil)-(4-formilfenoxi)acetato de metila (4b)



Utilizou-se o mesmo procedimento da preparação do composto 4a.

**Ponto de fusão:** 102,7 °C

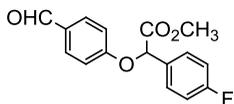
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 3,77 (s; 3H); 5,72 (s; 1H); 7,05 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,40 (d, J = 8,4 Hz; 2H); 7,53 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,84 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 9,90 (s; 1H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 53,0; 77,7; 115,5; 128,4; 129,2; 130,9; 132,0; 132,9; 135,4; 161,7; 169,2; 190,6

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2.840, 2.753, 1.754, 1.683, 1.245, 1.198

**Rendimento:** 68 %

#### (4-Fluorofenil)-(4-formilfenoxi)acetato de metila (4c)



Utilizou-se o mesmo procedimento da preparação do composto **4a**.

**Ponto de fusão:** 72,8-74,8 °C

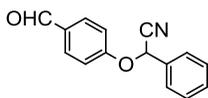
**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 3,68 (s, 3H); 5,64 (s, 1H); 6,97 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,05 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,46-7,52 (m, 2H); 7,76 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 9,81 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 52,9; 77,8; 115,6; 115,8; 116,2; 128,9; 129,1; 130,9; 132,0; (J<sub>C-F</sub>) 160,8; 161,8; (J<sub>C-F</sub>) 165,7; 190,4

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.073, 2.959, 2.797, 2.723, 1.748, 1.693, 1.509, 1.222

**Rendimento:** 76 %

#### 2-Fenil-2-(4-formilfenoxi)acetonitrila (4d)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **4a**.

**Ponto de fusão:** 87 °C

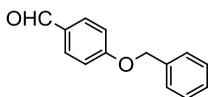
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 5,98 (s, 1H); 7,20 (d, J= 8,6 Hz, 2H); 7,50 – 7,52 (m, 3H); 7,61-7,63 (m, 2H); 7,91 (d, J= 8,6 Hz, 2H); 9,95 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 68,3; 116,0; 116,1; 127,3; 129,3; 130,5; 131,7; 131,8; 132,0; 160,6; 190,6

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.068, 2.960, 1.675, 1.228

**Rendimento:** 66 %

#### 4-Fenilmetoxibenzaldeído (4e)



À uma solução do 4-hidroxibenzaldeído (20,05 mmol) em DMF e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26,66 mmol), adicionou-se o brometo de benzila sob agitação a 60°C por 5 horas (acompanhou-se por CCD).

Lavou-se a mistura reacional com solução saturada de NaCl (40 mL) e extraiu-se com éter de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução com solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, e secos sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo sólido lavado com hexano. O sólido branco foi filtrado por sucção em um funil de Büchner e seco em um dessecador sob vácuo.

**Ponto de fusão:** 71,2-72,2 °C (Lit.<sup>49</sup> 71-74 °C)

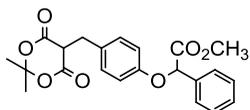
**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 5,17 (s, 1H); 7,09 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,36-7,47 (m, 5H); 7,85 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 9,89 (s, 1H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 70,3; 115,2; 127,5; 128,3; 128,7; 130,2; 132,0; 136,0; 163,8; 190,7

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.054, 2.931, 2.830, 2.745, 1.687, 1,261

Rendimento: 67 %

### 2-[4-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil)fenoxi]fenilacetato de metila <sup>48</sup> (5a)



A uma solução de **4a** (6,62 mmol) em DMF, adicionou-se o TEAF (10 mL) e o ácido de Meldrum (6,62 mmol), sob agitação com aquecimento de 45 °C por 1,5 h (acompanhou-se por CCD). A mistura reacional foi vertida em água gelada (50 mL) e então acidificada até pH 2 com solução de HCl 2 mol/L. O precipitado formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, e cromatografado em sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (7,5:2,5), para fornecer o produto como um pó branco.

**Ponto de fusão:** 113,7 °C (Lit.<sup>48</sup> 112,5-113,0 °C)

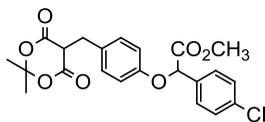
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1,44 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 3,41 (d, J= 4,4 Hz, 2H), 3,71 (t, 1H); 3,74 (s, 3H); 5,61 (s, 1H), 6,87 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,21 (d, J= 8,4 Hz, 2H); 7,36-7,42 (m; 3H); 7,56 -7,57 (m, 2H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 27,3; 28,4; 31,4; 48,2; 48,2; 52,6; 52,7; 78,4; 78,5; 105,2; 115,5; 127,0; 128,8; 129,0; 130,3; 131,1; 135,2; 156,4; 165,3; 170,2

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.036, 2.892, 1.790, 1.753, 1.307, 1.214

**Rendimento:** 71,7 %

### 4-Cloro-2-[4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil)fenoxi]fenilacetato de metila (5b)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **5a**.

**Ponto de fusão:** 91-92 °C

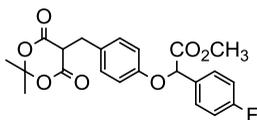
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1,46 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,42 (d, J= 4,88 Hz, 2H), 3,71 (t, 1H); 3,74 (s, 3H); 5,59 (s, 1H), 6,85 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,24 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,37 (d, J= 8,4Hz; 2H); 7,50 (d, J= 8,4 Hz, 2H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 27,3; 28,4; 31,4; 48,1; 52,7; 77,8; 105,2; 115,5; 128,4; 129,0; 130,6; 131,2; 133,8; 135,0; 156,2; 165,3; 169,9$

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2.953, 1.787, 1.751, 1.321, 1.205

**Rendimento:** 71 %

#### **4-Fluoro-2-[4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil)fenóxi]fenilacetato de metila (5c)**



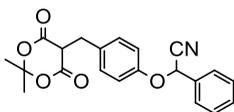
Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **5a**.

**Ponto de fusão:** óleo

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1,38$  (s, 3H); 1,64 (s, 3H); 3,34 (d,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 2H); 3,64 (t, 1H); 3,66 (s, 3H); 5,51 (s, 1H); 6,74-6,80 (m, 2H); 6,96-7,05 (m, 3H); 7,18 (m, 1H); 7,42-7,51 (m, 2H)

**Rendimento:** 45 %

#### **2-[4-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil)fenóxi]fenilacetoneitrila (5d)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **5a**.

**Ponto de fusão:** 95,9-97,4 °C

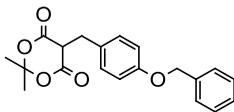
**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1,53$  (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 3,46 (d,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 2H); 3,76 (t, 1H); 5,83 (s, 1H); 7,01 (d,  $J = 8,8\text{ Hz}$ , 2H); 7,33 (d,  $J = 8,8\text{ Hz}$ , 2H); 7,46- 7,49 (m, 3H); 7,57-7,62 (m, 2H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 27,1; 28,3; 31,2; 48,4; 69,0; 105,2; 116,3; 116,7; 127,2; 129,1; 130,1; 131,3; 132,1; 132,7; 155,4; 165,1$

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.009; 2.935, 2.253, 1.783, 1.744, 1.513

**Rendimento:** 60 %

#### **2-[4-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil)fenóxi]fenil (5e)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **5a**.

**Ponto de fusão:** 104,8- 105,4 °C

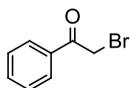
**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 1,49 (s, 3H); 1,75 (s, 3H); 3,47 (d,  $J$ = 4,9 Hz, 2H); 3,76 (t, 1H); 5,07 (s, 1H); 6,92 (d,  $J$ = 8,3 Hz, 2H); 7,27 (d,  $J$ = 8,8 Hz, 2H); 7,34- 7,47 (m, 5H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 27,3; 28,4; 31,5; 48,2; 69,9; 105,2; 115,0; 127,4; 127,9; 128,5; 129,4; 131,0; 136,9; 157,9; 165,4

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2.999, 2.901, 1.792, 1.739, 1,516, 1.245

**Rendimento:** 85 %

### 2-Bromo-acetofenona (brometo de fenacila) (6a)

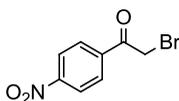


A uma solução de acetofenona (0,0833 mol) em ácido acético glacial (20 mL), sob agitação, adicionou-se bromo (0,0833 mol) vagarosamente, não deixando a temperatura ultrapassar 20 °C. Após adição do bromo, verteu-se a mistura reacional em acetato de etila (100 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com água (3 x 40 mL), com solução diluída de bicarbonato de sódio (3 x 40 mL), com solução 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2 x 40 mL), seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo oleoso resultante foi dissolvido em etanol e a solução foi mantida em um refrigerador por 24 horas. O sólido branco cristalino formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner e seco em um dessecador sob vácuo.

**Ponto de fusão:** 48,5 - 49,0 °C (Lit.<sup>50</sup>: 50 °C)

**Rendimento:** 53 %

### 2-Bromo-4-nitroacetofenona (6b)

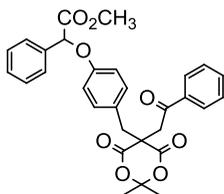


**Ponto de fusão:** 65 °C (Lit.<sup>51</sup>: 90-92 °C)

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 6,62 (s, 1H); 8,28-8,39 (m, 4H).

**Rendimento:** quantitativo

## 2-{4-[2,2-Dimetil-4,6-dioxo-5-(2-oxofeniletíl)-[1,3]dioxan-5-ilmetil]fenoxi} fenilacetato de metila (7a)



À uma solução do composto **5a** (10,7 mol) em DMF (25 mL), adicionou-se AcONa anidro (11,2 mmol), AcOH (0,2 mL) e 2-bromo-acetofenona (11,2 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 h, sendo então vertida em uma mistura água-gelo (20g) e solução saturada de carbonato de sódio (10 mL). O precipitado formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, lavado com água gelada, e recristalizado em hexano/acetato de etila (1:1), obtendo-se o produto como um sólido branco.

**Ponto de fusão:** 197-199 °C

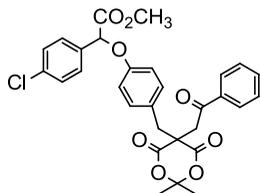
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0,67 (s, 3H); 1,96 (s, 3H); 3,25 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,03 (s, 2H); 5,65 (s, 1H); 6,92 (d,  $J$  = 8Hz, 2H); 7,10 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H); 7,38-7,42 (m; 3H); 7,46-7,50 (t, 2H); 7,54-7,56 (m, 2H); 7,61 (t, 1H); 7,95 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 28,2; 28,4; 44,4; 47,8; 51,9; 52,6; 78,3; 107,6; 116,0; 126,8; 127,0; 128,3; 128,7; 128,8; 129,1; 131,4; 134,1; 134,9; 135,0; 157,0; 168,2; 169,9; 196,5

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.069, 2.953, 1.757, 1.742, 1.728, 1.683, 1.512

**Rendimento:** 65 %

## 2-{4-Clorofenil[2,2-dimetil-4,6-dioxo-5-(2-oxofeniletíl)-[1,3]dioxan-5-ilmetil]fenoxi} acetato de metila (7b)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **7a**.

**Ponto de fusão:** 176,2 – 178 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0,68 (s, 3H); 1,97 (s, 3H); 3,25 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,04 (s, 2H); 5,62 (s, 1H); 6,90 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,11 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,37 (d,  $J$  = 8,4 Hz,

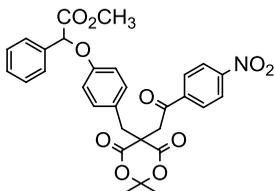
2H); 7,46 – 7,50 (m, 4H); 7,61 (t, 1H); 7,95 (dd,  $J$  = 8,2 Hz;  $J$  = 1,48 Hz, 2H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 28,2; 28,4; 44,5; 47,9; 51,9; 52,8; 77,6; 107,6; 115,9; 127,1; 128,3; 128,4; 128,7; 129,0; 131,5; 133,5; 134,1; 134,9; 135,1; 156,8; 168,2; 169,5; 196,4

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2.998, 2.955, 2.926, 1.755, 1.730, 1.681, 1.511, 1.276

**Rendimento:** 70 %

**2-{4-[2,2-Dimetil-4,6-dioxo-5-(2-oxo-4-nitro-feniletíl)-[1,3]dioxan-5-ilmetil]fenoxi} fenilacetato de metila (7c)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **7a**.

**Ponto de fusão:** 184,2-186,2 °C

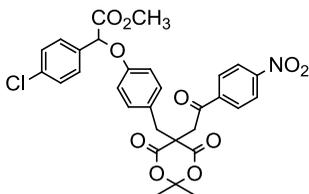
**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 0,69 (s, 3H); 1,95 (s, 3H); 3,25 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,04 (s, 2H); 5,65 (s, 1H); 6,92 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,09 (d, J= 8,3 Hz, 2H); 7,37-7,42 (m, 3H); 7,52-7,57 (m, 2H); 8,11 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 8,33 (d, J= 8,8 Hz, 2H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 28,1; 28,5; 44,5; 47,9; 51,9; 52,6; 78,3; 107,8; 116,1; 123,9; 126,4; 127,1; 128,8; 129,1; 129,4; 131,4; 134,9; 139,2; 150,9; 157,2; 167,9; 195,3

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.105; 3.077; 3.037; 3000; 2.956; 2.921; 1.759; 1.741; 1.693; 1.527; 1.348

**Rendimento:** 81 %

**2-{4-Clorofenil[2,2-dimetil-4,6-dioxo-5-(2-oxo-4-nitro-feniletíl)-[1,3]dioxan-5-ilmetil]fenoxi} acetato de metila (7d)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **7a**.

**Ponto de fusão:** 182,7-184,7 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 0,70 (s, 3H); 1,95 (s, 3H); 3,25 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,04 (s, 2H); 5,62 (s, 1H); 6,90 (d, J= 8,6 Hz, 2H); 7,10 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,36

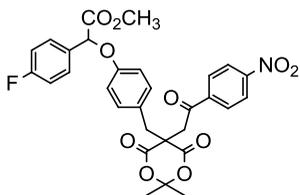
(d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,49 (d, J= 8,3 Hz, 2H); 8,11 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 8,33 (d, J= 8,8 Hz, 2H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 28,1; 28,5; 44,5; 47,9; 51,9; 52,7; 77,6; 107,8; 116,0; 124,0; 126,7; 128,4; 129,0; 129,4; 131,4; 133,5; 135,1; 139,2; 150,9; 157,0; 167,9; 169,5; 195,3

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.104; 3.076; 2.999; 2.951; 2.921; 1.753; 1.736; 1.688; 1.530; 1.347

**Rendimento:** 44 %

**2-{4-Fluorofenil[2,2-dimetil-4,6-dioxo-5-(2-oxo-4-nitro-feniletil)-[1,3]dioxan-5-ilmetil]fenoxi} acetato de metila (7e)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **7a**.

**Ponto de fusão:** 184-188 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 0,71 (s, 3H); 1,95 (s, 3H); 3,25 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,04 (s, 2H); 5,63 (s, 1H); 6,90 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,04-7,12 (m, 4H); 7,50-7,57

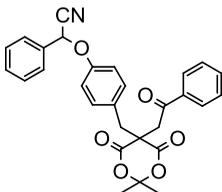
(m, 2H); 8,11 (d, J= 8,3 Hz, 2H); 8,33 (d, J= 8,3 Hz, 2H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 28,1; 28,5; 44,5; 47,9; 51,9; 52,7; 77,6; 107,8; 115,6; 116,0; 123,9; 126,6; 128,9; 129,0; 129,4; 130,8; 130,8; 131,4; 139,2; 150,9; 157,0; (J<sub>C-F</sub>) 160,6; (J<sub>C-F</sub>) 165,5; 167,9; 169,7; 195,3

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.107; 3.078; 3.002; 2.961; 2.923; 1.754; 1.735; 1690; 1.510; 1.347

**Rendimento:** 33 %

**2-{4-[2,2-Dimetil-4,6-dioxo-5-(2-oxofeniletil)-[1,3]dioxan-5-ilmetil]fenoxi} fenilacetnitrila (7f)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **7a**.

**Ponto de fusão:** 180,3 – 182,6 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 0,77 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 4,06 (s, 2H); 5,88 (s, 1H); 7,05 (d, J= 8,6 Hz, 2H); 7,20 (d, J= 8,2 Hz,

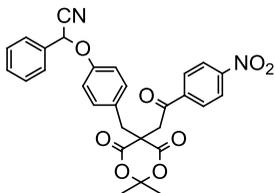
2H); 7,47 – 7,50 (m, 5H); 7,58-7,64 (m, 3H); 7,96 (d, J= 7,82 Hz, 2H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 28,4; 44,4; 47,8; 51,9; 68,9; 107,7; 116,4; 116,9; 127,3; 128,3; 128,7; 129,2; 130,2; 131,7; 132,5; 134,1; 134,9; 156,1; 168,1; 196,4

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.067; 2.930; 1.762; 1.728; 1.683

**Rendimento:** 79 %

**2-{4-[2,2-Dimetil-4,6-dioxo-5-(2-oxo-4-nitro-feniletil)-[1,3]dioxan-5-ilmetil]fenoxi} fenilacetnitrila (7g)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **7a**

**Ponto de fusão:** 183-185 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 0,80 (s, 3H); 1,97 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 4,06 (s, 2H); 5,88 (s, 1H); 7,06 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,19 (d,

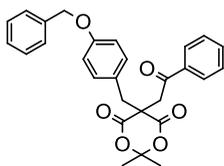
J=8,8 Hz, 2H); 7,47-7,50 (m, 3H); 7,55-7,62 (m, 2H); 8,12 (d, J= 9,3 Hz, 2H); 8,33 (d, J= 9,3Hz, 2H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 28,3; 28,5; 44,4; 47,9; 51,8; 68,8; 107,9; 116,3; 116,9; 124,0; 127,3; 128,2; 129,3; 129,4; 130,3; 131,7; 132,4; 139,2; 150,9; 156,2; 167,8; 195,3

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.108, 3.004, 2.935, 1.724, 1.685, 1.524, 1.342, 1.217

**Rendimento:** 42 %

**2-{4-[5-[2-(Fenil)-2-oxoetil]-2,2-dimetil-4,6-dioxo-5[1,3]dioxan-5-ilmetil] fenoxi} fenil (7h)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **7a**.

**Ponto de fusão:** 169,8- 173,3 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 0,74 (s, 3H); 1,98 (s, 3H); 3,27 (s, 2H); 4,04 (s, 2H); 5,08 (s, 1H); 6,93 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,12 (d, J= 8,6 Hz,

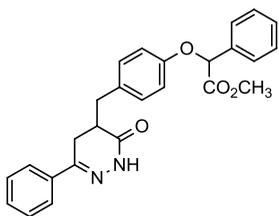
2H); 7,29-7,65 (m, 8H); 7,96 (d, J= 7,3Hz, 2H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 28,2; 28,5; 44,6; 47,8; 52,0; 69,9; 107,6; 115,4; 125,9; 127,3; 128,0; 128,3; 128,6; 128,7; 131,3; 134,1; 135,1; 136,7; 158,7; 168,3; 196,5

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.064; 2.933; 1759; 1.728; 1.681

**Rendimento:** 79 %

**2-[4-[6-Fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenoxi]fenilacetato de metila (8a)**



Mistura de diastereoisômeros.

Em banho de gelo, à uma solução do composto **7a** (2,10 mmol) em DMF (10 mL), adicionou-se lentamente hidrazina monohidratada (8,40 mmol) mantendo sobre agitação em banho de gelo por mais 20 minutos. A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Verteu-se a mistura em gelo/água (60 mL). A mistura foi acidificada com HCl 2 mol/L até pH 4-5. O produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 30 mL), os extratos orgânicos combinados, lavados com água (6 x 20 mL) e secos sob sulfato de sódio. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo oleoso foi cromatografado em sílica gel eluindo-se com hexano/acetato de etila (6:4) resultando em um sólido branco.

**Ponto de fusão:** 140 – 142 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2,60 – 2,66 (m, 1H); 2,67-2,69 (m, 1H); 2,72-2,79 (m, 1H); 2,81-2,87 (m, 1H); 3,25 (d, J= 13,4 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 5,62 (s, 1H), 6,89 (d, J=8,6 Hz, 2H); 7,08 (d, J=8,6 Hz, 2H); 7,38-7,42 (m, 6H); 7,57-7,59 (m, 2H); 7,61-7,63 (m, 2H); 8,62 (s, 1H)

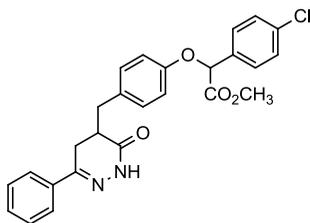
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 2,53-2,64 (m, 2H); 2,70-2,77 (1H); 2,82-2,88 (m, 1H); 3,02 (dd, J= 8Hz, J= 4Hz, 1H); 3,64 (s, 3H); 5,97 (s, 1H); 6,89 (d, J= 8Hz, 2H); 7,13 (d, J= 8Hz, 2H); 7,38-7,44 (m, 6H); 7,54 (d, J= 8Hz, 2H); 7,60-7,62 (m, 2H); 11,02 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 26,5; 34,5; 37,8; 52,6; 78,8; 115,7; 125,8; 127,1; 128,6; 128,8; 129,0; 129,8; 130,3; 131,1; 135,4; 135,6; 150,6; 156,3; 169,5; 170,3

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.233, 3.103, 3.036, 2.951, 1.753, 1.662, 1.510, 1.243

**Rendimento:** 81 %

**2-[4-Clorofenil[6-fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenoxi]acetato de metila (8b)**



Mistura de diastereoisômeros.

Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **8a**.

**Ponto de fusão:** 72 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 2,59-2,64 (m, 1H); 2,66-2,69 (m, 1H); 2,71-2,75 (m, 1H); 2,80-2,86 (m, 1H); 3,24 (d,

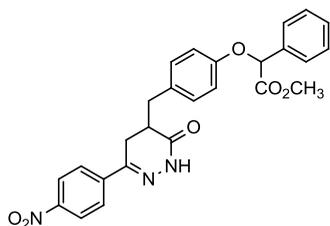
J= 13,6 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 5,58 (s, 1H); 6,86 (d, J= 8,6 Hz, 2H); 7,07 (d, J= 8,6 Hz, 2H); 7,36-7,39 (m, 5H); 7,51 (d, J= 8,2 Hz, 2H); 7,60-7,62 (m, 2H); 8,68 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 26,4; 26,4; 34,3; 34,3; 37,7; 37,7; 52,8; 77,8; 77,9; 115,5; 115,6; 125,8; 128,3; 128,6; 129,0; 129,8; 130,3; 131,2; 131,3; 133,8; 134,9; 135,4; 135,5; 150,6; 150,58; 150,6; 155,8; 155,9; 169,5; 170,0

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.234, 3.064, 2.952, 1.757, 1.675, 1.509, 1.234

**Rendimento:** 63 %

**2-[4-[6-4-Nitro-fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenoxi]fenilacetato de metila (8c)**



Mistura de diastereoisômeros.

Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **8a**.

**Ponto de fusão:** 70,6-75,6 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 2,60-2,70 (m, 1H); 2,72-2,77 (m, 1H); 2,80-2,93(m, 2H); 3,25 (d, J= 16,1Hz,

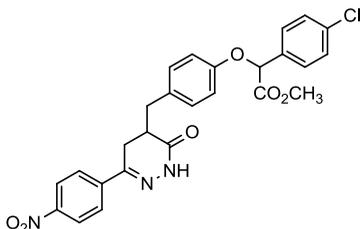
1H); 3,75 (s, 3H); 5,62 (s, 1H); 6,89 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,06 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,37-7,47 (m, 3H); 7,55-7,60 (m, 3H); 7,77 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 8,22 (d, J= 7,8 Hz, 2H); 9,08 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 26,3; 26,3; 34,5; 37,5; 37,5; 52,6; 78,6; 78,6; 115,7; 115,7; 123,8; 126,5; 127,0; 128,8; 129,0; 130,2; 130,5; 135,2; 141,3; 147,9; 147,9; 148,2; 156,3; 156,3; 169,1; 170,2

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.235; 3.108; 3.033; 2.952; 2.923; 1.755; 1.683; 1.512; 1.342

**Rendimento:** 77 %

**2-[4-Clorofenil[6-4-nitro-fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-  
ilmetil]fenoxi]fenilacetato de metila (8d)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **8a**.

**Ponto de fusão:** 81,7- 86,7 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

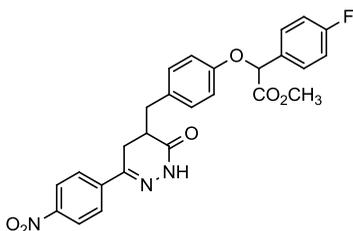
2,63-2,75 (m, 2H); 2,82-2,94 (m, 2H); 3,24 (d, J= 15,6 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 5,59 (s, 1H); 6,86 (d, J= 8,3 Hz, 2H); 7,07 (d, J= 8,8 Hz, 2H);

7,38 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,51 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,78 (d, J= 9,2 Hz, 2H); 8,22 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 9,16 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 26,4; 34,5; 37,5; 52,7; 78,0; 115,7; 123,8; 126,5; 128,4; 129,0; 130,3; 130,8; 133,8; 135,0; 141,3; 147,9; 148,3; 156,1; 169,1; 169,9

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.238, 3.105, 2.953, 1.756, 1.683, 1.512, 1.342, 1.236

**2-[4-Fluorofenil[6-4-nitro-fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-  
ilmetil]fenoxi]fenilacetato de metila (8e)**



Mistura de diastereoisômeros.

Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **8a**.

**Ponto de fusão:** 68,4 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ=

2,64-2,75 (m, 2H); 2,82-2,94 (m, 2H); 3,26 (d, J= 12,7 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 5,60 (s, 1H); 6,87 (d, J= 8,8 Hz, 2H);

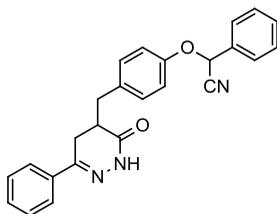
7,05-7,14 (m, 4H); 7,52-7,59 (m, 2H); 7,78 (d, J= 9,2 Hz, 2H); 8,22 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 9,16 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 26,4; 29,7; 34,5; 37,5; 37,6; 52,7; 78,0; 115,6; 115,8; 116,0; 123,8; 126,6; 128,8; 129,0; 130,3; 130,8; 131,1; 131,2; 141,4; 147,9; 148,3; 156,3; (J<sub>C-F</sub>)160,6; (J<sub>C-F</sub>)165,6; 169,0; 170,1

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.230, 3.111, 2.953, 2.854, 1.756, 1.681, 1.509, 1.342, 1.227

**Rendimento:** 73 %

**2-[4-[6-Fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenoxi]fenilacetnitrila (8f)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **8a**.

**Ponto de fusão:** 105,8-108 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 2,64-2,94 (m, 4H ); 3,29 (d, J= 10,7 Hz, 1H); 5,84 (s, 1H); 7,03 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,18 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,39-7,42 (m, 3H); 7,47-7,50

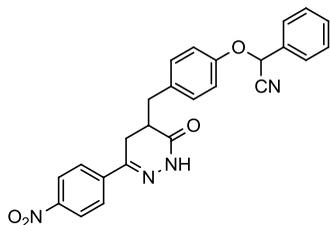
(m, 2H); 7,59-7,68 (m, 5H); 9,04 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 26,5, 34,5, 37,7; 69,2; 69,2; 116,6; 116,6; 116,7; 125,8; 127,3; 128,6; 129,2; 129,9; 130,1; 130,6; 132,7; 132,9; 135,5; 135,5; 150,6; 155,3; 169,4

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.261, 3.066, 2.928, 1.676, 1.507, 1.213

**Rendimento:** 85 %

**2-[4-[6-4-Nitrofenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenoxi]fenilacetnitrila (8g)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **8a**.

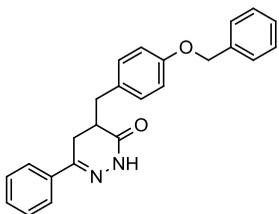
**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 2,60-2,98 (m, 4H); 3,30 (d, J=10,2 Hz, 1H); 5,85 (s, 1H); 7,04 (d, J=8,8Hz, 2H); 7,17 (d, J= 8,8Hz, 2H); 7,48-7,51 (m, 3H); 7,59-7,64 (m, 2H); 7,81 (d, J=8,8Hz, 2H); 8,24 (d, J= 8,8Hz, 2H);

9,12 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ=26,5; 34,6; 37,5; 37,5; 69,2; 116,7; 123,9; 126,6; 127,3; 129,3; 130,3; 130,6; 130,6; 132,4; 132,4; 132,6; 141,3; 148,0; 148,3; 155,4; 168,9

**Rendimento:** 70 %

**2-{4-[(6-(Fenil))-3-oxo-4,5-di-hidro-(2H)-piridazin-4-ilmetil]fenoxi}benzil} (8h)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **8a**.

**Ponto de fusão:** 169,7 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 2,65-2,89 (m, 4H); 3,24-3,31 (m, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,93 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,10 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,34-7,47 (m, 8H); 7,63-7,68 (m,

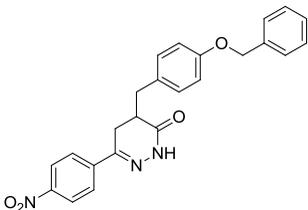
2H); 8,88 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 26,5; 34,5; 37,9; 70,1; 115,1; 125,9; 127,5; 128,0; 128,6; 129,8; 130,1; 130,2; 135,6; 137,0; 150,6; 157,8; 169,6

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.210; 3.031; 2.924; 1.667

**Rendimento:** 90 %

**2-{4-[(6-(4-Nitrofenil))-3-oxo-4,5-di-hidro-(2H)-piridazin-4-ilmetil]fenóxi}benzil} (8i)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **8a**.

**Ponto de fusão:** 151,6-154 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ= 2,57-2,70 (m, 2H); 2,75-2,93 (m, 2H); 2,98-3,07 (m, 1H); 5,05 (s, 1H); 6,91 (d, J= 8,4 Hz, 2H); 7,13 (d, J= 8,4 Hz, 2H);

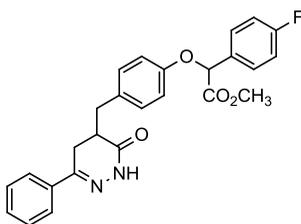
7,31-7,45 (m, 5H); 7,86 (d, J= 9,1 Hz, 2H); 8,23 (d, J= 9,1 Hz, 2H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ= 32,9; 40,6; 43,2; 75,9; 121,4; 130,4; 133,3; 134,3; 134,4; 135,1; 136,9; 136,9; 143,9; 148,8; 154,0; 154,1; 163,7; 175,6

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.214; 3.105; 2.938; 1.669; 1.523; 1.341; 1.246; 1.112; 854; 737

**Rendimento:** 92 %

## 2-[4-Fluorofenil[6-fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenoxi]acetato de metila (8j)



À uma solução do composto **3c** (0,45 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) adicionou-se sob agitação TBAB, o composto **9a** (0,41 mmol) e por fim a solução básica de NaOH (0,45 mmol) em  $100\mu\text{L}$  de água. A mistura reacional foi agitada por 24 horas. As fases foram separadas, e a aquosa extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x 15 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente removido à vácuo. O resíduo oleoso foi cromatografado em sílica gel eluindo-se com hexano/acetato de etila (6:4) resultando em um sólido branco.

**Ponto de fusão:** 60 °C

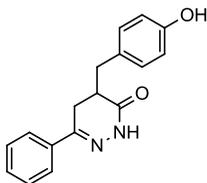
**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 2,61-2,71 (m, 2H); 2,77-2,89 (m, 2H); 3,26 (d,  $J$ = 11,2 Hz, 1H); 3,75 (s, 1H); 5,61 (s, 1H); 6,88 (d,  $J$ = 8,3 Hz, 2H); 7,05-7,14 (m, 4H); 7,37-7,40 (m, 2H); 7,53-7,66 (m, 5H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 26,4; 29,5; 34,4; 37,6; 37,7; 52,5; 78,0; 78,0; 115,4; 115,6; 115,6; 115,9; 125,7; 128,4; 128,7; 128,9; 129,7; 130,3; 131,2; 131,2; 131,3; 135,5; 150,4; 150,4; 156,0;  $J_{\text{C-F}}$  (160,5; 165,4); 169,6; 170,08.

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.227, 2.953; 2.922, 1.756; 1.673; 1.509; 1.226

**Rendimento:** 50%

## 4-[(6-(Fenil)-3-oxo-4,5-di-hidro-(2H)-piridazin-4-ilmetil]fenol (9a)



Em uma suspensão do composto **8h** (0,108 mmol) em MeOH, adicionou-se paládio sobre carvão 10% (5 mg) e conectou-se uma bexiga contendo  $\text{H}_2$ . Ao térmico da reação (21 h, acompanhada por CCD), filtrou-se o paládio em celite, e evaporou-se o solvente, resultando em um sólido branco.

**Ponto de fusão:** 147,8-150 °C

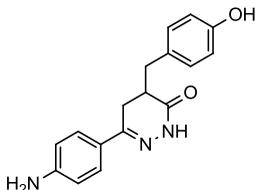
**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$ = 2,48-2,52 (m, 1H); 2,58-2,68 (m, 2H); 2,79-2,89 (m, 1H); 2,93-3,01 (m, 1H); 6,63-6,68 (d,  $J$ = 8,8 Hz, 2H); 6,95-6,99 (d,  $J$ = 8,3 Hz, 2H); 7,36-7,39 (m, 3H); 7,59-7,63 (m, 2H); 9,28 (s, 1H); 10,99 (s, 1H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$ = 26,6; 34,4; 37,4; 115,6; 125,9; 128,7; 129,0; 129,7; 130,5; 136,5; 149,7; 156,3; 169,5

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.266; 3.111; 2.915, 2.828; 1.664; 1.516; 1.348; 1.244

**Rendimento:** quantitativo

#### 4-[(6-(4-Aminofenil)]-3-oxo-4,5-di-hidro-(2H)-piridazin-4-ilmetil]fenol (9b)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **9a**.

**Ponto de fusão:** 95 °C

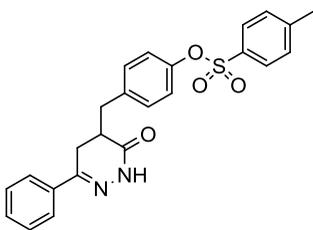
**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$ = 2,44-2,64 (m, 3H); 2,71-2,81 (m, 2H); 2,99 (d, J= 9,8 Hz, 1H); 5,50 (s, 2H); 6,59 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 6,71 (d, J= 8,3 Hz, 2H); 7,01 (d, J= 8,3 Hz, 2H); 7,37 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 9,32 (s, 1H); 10,72 (s, 1H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$ = 26,2; 34,2; 37,6; 113,8; 115,6; 123,7; 127,2; 128,9; 130,5; 150,3; 150,5; 156,2; 169,6

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.406, 3.340, 3.237, 2.918, 2.854, 1.649, 1.614, 1.516, 1.352

**Rendimento:** quantitativo

#### 2-[4-[6-Fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenoxi]toluenossulfonato (10a)



À uma solução do composto **9a** (0,18 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL), adicionou-se trietilamina (0,19 mmol), cloreto de tionila (0,19 mmol) e por fim DMAP (0,19 mmol). A mistura reacional foi agitada em refluxo por 20 minutos. A solução foi lavada com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6x 20 mL), os extratos orgânicos combinados,

secos sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente foi removido a vácuo. O óleo resultante foi cromatografado em sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (6:4) fornecendo um sólido branco.

**Ponto de fusão:** 144-147 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 2,35 (s, 3H); 2,62-2,67 (m, 2H); 2,73-2,82 (m, 2H); 3,19 (d, J= 9,8 Hz, 1H); 6,84 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,02

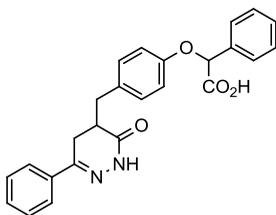
(d, J=8,3 Hz, 2H); 7,21 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,29-7,34 (m, 3H); 7,51-7,56 (m, 2H); 7,62 (d, J= 8,3 Hz, 2H); 8,94 (s, 1H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 21,7; 26,7; 34,7; 37,5; 122,5; 125,8; 128,5; 128,6; 129,7; 129,9; 130,3; 132,6; 135,5; 137,0; 145,3; 148,5; 150,5; 169,1

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.243; 3.093; 2.924; 1.668; 1.505; 1.366; 1.177

**Rendimento:** 72 %

### Ácido 2-[4-[6-fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenoxi]fenilacético (11a)



A uma solução do composto **9a** (0,39 mmol) em metanol (10 mL), adicionou-se uma solução de NaOH (1,18 mmol) em água (2 mL). A mistura foi aquecida a 60 °C por 1 h. A mesma foi resfriada e os solventes removidos sob vácuo. O resíduo resultante foi redissolvido em água (10 mL) e a solução acidificada até pH 3-4 com solução de HCl 2mol/L. Ocorreu a formação de um precipitado que foi filtrado e seco sob vácuo, resultando um sólido branco.

**Ponto de fusão:** 194,1-195,2 °C

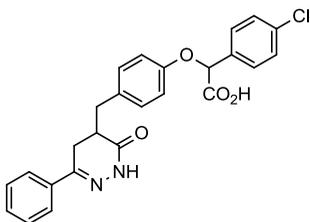
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$ = 2,54-2,63 (m, 2H); 2,69-2,76 (m, 1H); 2,82-2,88 (dd, J= 8,2 Hz, J= 3,32 Hz, 1H); 3,02 (dd, J= 6,84 Hz, J=2,14 Hz, 1H); 5,78 (s, 1H); 6,88 (d, J=8,6 Hz, 2H); 7,13 (d, J=8,6 Hz, 2H); 7,37-7,43 (m, 5H); 7,55 (d, J= 7,4 Hz, 2H); 7,60-7,62 (m, 2H); 8,21 (s, 1H); 11,02 (s, 1H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$ = 26,7; 34,2; 37,1; 77,7; 115,4; 125,9; 127,8; 129,0; 129,7; 130,6; 131,5; 136,4; 136,6; 149,7; 156,1; 169,4; 171,4

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.436; 3.286; 3.054; 2.915; 1.728; 1.637; 1.511

**Rendimento:** 96 %

**Ácido 2-{4-[6-(fenil)-3-oxo-4,5-di-hidro-(2H)-piridazin-4-ilmetil]fenoxi}4clorofenil} acético (11b)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **11a**.

**Ponto de fusão:** 227,5 °C

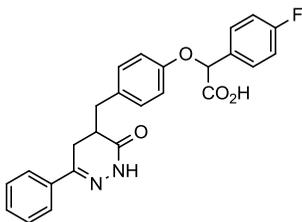
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ= 2,53-2,63 (m, 3H); 2,73 (m, 1H); 2,82-2,88 (dd, J= 6,3 Hz, J= 16,4 Hz, 1H); 3,02 (dd, J= 4,3 Hz, J= 13,3 Hz, 1H); 5,85 (s, 1H); 6,87 (d, J= 8,5 Hz, 2H); 7,13 (d, J= 8,2 Hz, 2H); 7,38 (d, J= 4Hz, 2H); 7,48 (d, J= 7,5 Hz, 2H); 7,56,-7,61 (m, 5H); 8,24 (m, 1H); 11,02 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ= 26,8; 34,3; 37,1; 77,0; 115,6; 125,9; 129,0; 129,6; 130,7; 131,8; 133,8; 135,7; 136,5; 149,8; 156,0; 169,4; 171,1

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.439; 3.285; 3.032; 2.918; 1.728; 1.634

**Rendimento:** 93 %

**Ácido 2-{4-[6-(fenil)-3-oxo-4,5-di-hidro-(2H)-piridazin-4-ilmetil]fenoxi}4-fluorofenil} acético (11c)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **11a**.

**Ponto de fusão:** 96,3-100,1 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ= 2,55-2,75 (m, 3H); 2,81-2,91 (m, 1H); 2,98-3,06 (m, 1H); 5,78 (s, 1H); 6,87 (d, J= 8,3 Hz, 2H); 7,12 (d, J= 8,3 Hz, 2H);

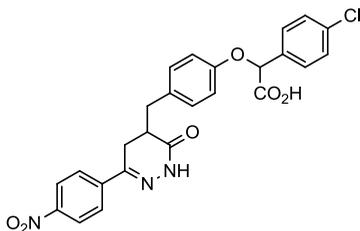
7,25 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,37-7,39 (m, 3H); 7,55-7,61 (m, 4H); 8,29 (s, 1H); 10,99 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ= 26,8; 34,3; 37,1; 77,3; 115,5; 116,0; 125,9; 129,0; 129,7; 129,8; 130,0; 130,6; 131,5; 133,3; 136,5; 149,8; 156,1; J<sub>C-F</sub> (160,1; 165,0); 169,4; 171,4

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.441, 3.286, 3.029, 2.917, 1.726, 1.635, 1.608, 1.509, 1.352, 1.223

**Rendimento:** 63 %

**Ácido** 2-[4-clorofenil[6-4-nitro-fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenoxi]fenilacético (**11d**)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **11a**.

**Ponto de fusão:** > 260 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**

δ= 2,55-2,66 (m, 2H); 2,77 (m, 1H); 2,88-3,04 (m, 2H); 5,39 (s, 1H); 6,82 (d, J= 8,3 Hz, 2H); 7,07 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,35 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,53 (d,

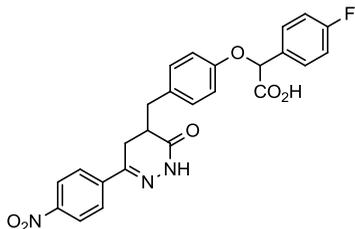
J=8,3 Hz, 2H); 7,85 (d, J=8,8 Hz, 2H); 8,23 (d, J=8,8 Hz, 2H); 11,27 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ= 26,2; 33,8; 36,5; 79,3; 115,0; 123,7; 126,5; 127,8; 128,8; 129,7; 129,8; 131,8; 138,0; 142,1; 147,3; 147,4; 156,5; 168,9; 170,9

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.363; 3.109; 2.913; 1.679; 1.519; 1.342; 1.228

**Rendimento:** 96 %

**Ácido** 2-[4-fluorofenil[6-4-nitro-fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenoxi]fenilacético (**11e**)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **11a**.

**Ponto de fusão:** 128-134,5 °C

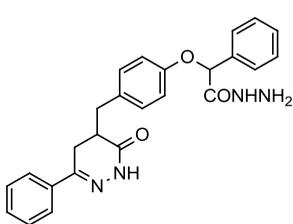
**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**

δ= 2,59-3,05 (m, 5H); 5,74 (s, 1H); 6,85 (d, J= 8Hz, 2H); 7,09-7,25 (m, 5H); 7,53-7,60 (m, 3H); 7,84 (d, J= 8Hz, 2H); 8,22 (d, J= 8Hz, 2H); 11,27

(s, 1H)

**Rendimento:** 54 %

## 2-[4-[6-Fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenoxi]fenilacetohidrazida (12a)



À uma solução do composto **8a** ( $4,67 \times 10^5$  mol) em MeOH (7 mL), em banho de gelo, adicionou-se a hidrazina (24  $\mu$ L). Após a adição, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi deixada sob agitação por uma hora, quando observou-se a formação de um sólido branco insolúvel no meio reacional. O sólido foi filtrado em funil de Büchner e seco em um dessecador sob vácuo.

**Ponto de fusão:** 198,2-200 °C

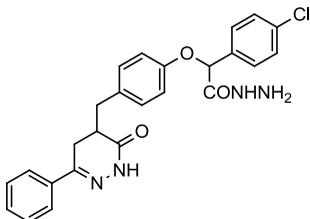
**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 2,59-2,67 (m, 1H); 2,70-2,76 (m, 2H); 2,79-2,88 (m, 2H); 3,20 (d,  $J$ = 10,7 Hz, 1H); 4,05 (s, N-H<sub>2</sub>); 5,60 (s, 1H); 6,85 (d,  $J$ =8, 8Hz, 2H); 7,06 (d,  $J$ =8,3 Hz, 2H); 7,34-7,40 (m, 5H); 7,50-7,55 (m, 2H); 7,58-7,64 (m, 2H); 8,12 (s, 1H); 9,07 (s, 1H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 26,6; 34,5; 37,7; 80,1; 115,9; 125,8; 126,5; 128,6; 128,8; 129,9; 130,5; 131,6; 135,5; 135,6; 136,0; 150,6; 155,6; 169,5; 170,1

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.322; 3.239; 3.102; 2.953; 1.749; 1.661; 1.509; 1.244

**Rendimento:** quantitativo

## 2-[4-Clorofenil[6-fenil-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]acetato de metila (12b)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **12a**.

**Ponto de fusão:** 196,4-199,7 °C

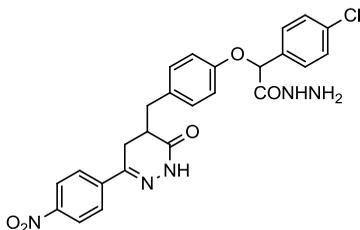
**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$ = 2,59-2,75 (m, 3H); 2,80-2,90 (1H); 3,01 (dd,  $J$ = 3,3 Hz,  $J$ = 12,1 Hz, 1H); 4,39 (s, N-H<sub>2</sub>); 5,68 (s, 1H); 6,88 (d,  $J$ = 8,4 Hz, 2H); 7,11 (d,  $J$ = 8,4 Hz, 2H); 7,37-7,47 (m, 5H); 7,52 (d,  $J$ =8,8 Hz, 2H); 7,58-7,63 (m, 2H); 9,66 (s, 1H); 11,00 (s, 1H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$ = 26,8; 34,2; 37,1; 77,7; 115,9; 125,9; 128,8; 129,0; 129,3; 129,8; 130,6; 131,8; 133,4; 136,4; 136,6; 149,8; 155,8; 168,0; 169,4

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.330; 3.298; 3.218; 3.096; 2.951; 1.676; 1.510; 1.238

**Rendimento:** quantitativo

**2-[4-Clorofenil[6-(4-nitrofenil)-3-oxo-4,5-di-hidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]fenilacetatohidrazida (12c)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **12a**.

**Ponto de fusão:** 201,3-203,6 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ= 2,58-2,66 (m, 2H); 2,75-2,82 (m, 1H); 2,88-2,91 (m, 1H); 2,95-3,04 (m, 1H); 4,32 (s, N-H<sub>2</sub>); 5,65 (s, 1H); 6,86 (d, J=8,0 Hz, 2H); 7,09 (d, J=8,3

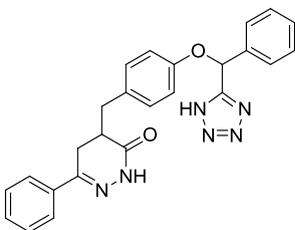
Hz, 2H); 7,43 (d, J= 8,3 Hz, 2H); 7,53 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,83 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 8,22 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 9,64 (s, 1H); 11,26 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ= 26,7; 34,3; 36,9; 77,7; 115,9; 124,2; 127,1; 128,8; 129,3; 130,6; 131,6; 133,4; 136,6; 142,5; 147,9; 155,8; 168,0; 169,4

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.320, 3.235, 3.114, 2.914, 1.679, 1.520, 1.341, 1.234

**Rendimento:** quantitativo

**2-[4-[6-Fenil-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]feniltetrazol (13)**



À uma solução do composto **8h** (0,26 mmol) em THF (2 mL), adicionou-se o azoteto de tributilestano (0,32 mmol), sob agitação com refluxo overnight. O solvente foi removido sob vácuo, e o óleo foi cromatografado em sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (6:4). O produto desejado na forma de óleo foi

redissolvido em THF e uma solução de KF foi adicionado sob agitação overnight. A fase orgânica foi separada e evaporada. Adicionou-se água e acidificou-se o meio até pH~2 com HCl 2 mol/L. O precipitado branco formado foi filtrado em funil de Buchner e seco em um dessecador sob vácuo.

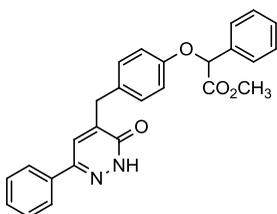
**Ponto de fusão:** 98,7-100 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 2,49-2,73 (m, 4H); 2,94 (d, J= 12,0 Hz, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,71 (d, J= 8,0 Hz, 2H); 6,84 (d, J= 8,0 Hz, 2H); 7,18-7,26 (m, 6H); 7,39-7,50 (m, 4H); 9,18 (s, 1H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 26,6; 34,5; 37,6; 73,4; 116,0; 125,8; 126,6; 128,6; 129,0; 130,1; 130,3; 131,2; 135,1; 136,2; 151,4; 155,5; 157,4; 170,1

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.244; 3.105; 3.033; 2.924; 2.719; 1.663; 1.611; 1.517; 1.509; 1.447; 1.347; 1.231

### 2-[4-Fenil[6-fenil-(2H)-piridazin-3-ona-4-ilmetil]fenoxi]acetato de metila (14a)



A uma solução de di-hidropiridazinona (0,12 mmol) em acetonitrila (8 mL), sob atmosfera inerte, adicionou-se benzoquinona (0,48 mmol) e  $\text{CuCl}_2$  (0,24 mmol) sob agitação. A mistura reacional foi refluxada por 31 horas (acompanhou-se por CCD). A mesma foi resfriada e o solvente removido sob vácuo. O

resíduo foi cromatografado em sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (6:4) fornecendo um sólido bege.

**Ponto de fusão:** 180 °C

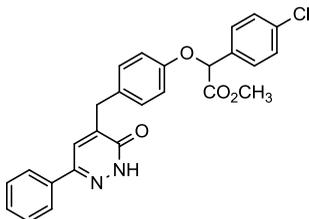
**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 3,67 (s, 3H); 3,85 (s, 2H); 5,57 (s, 1H); 6,88 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,13 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,20 (s, 1H); 7,30-7,35 (m, 6H); 7,48-7,53 (m, 2H); 7,56-7,61 (m, 2H); 11,77 (s, 1H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 34,8; 52,6; 78,8; 116,0; 126,0; 127,1; 128,2; 128,8; 129,0; 129,3; 130,2; 130,6; 134,9; 135,3; 143,9; 145,9; 156,3; 162,0; 170,3

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.214; 3.031; 2.952; 1.757; 1.662; 1.608; 1.509; 1.240

**Rendimento:** 81 %

### 2-[4-Clorofenil[6-fenil-(2H)-piridazin-3-ona-4-ilmetil]fenoxi]acetato de metila (14b)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **14a**.

**Ponto de fusão:** 140,3-142 °C

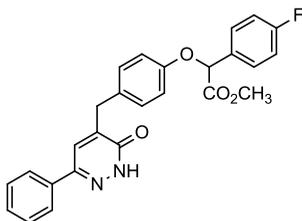
**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 3,65 (s, 3H); 3,85 (s, 2H); 5,53 (s, 1H); 6,84 (d,

J= 8,8 Hz, 2H); 7,14 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,23 (s, 1H); 7,31-7,34 (m, 5H); 7,45 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,57-7,62 (m, 2H); 12,43 (s, 1H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 34,8; 52,7; 78,1; 115,9; 126,0; 128,2; 128,4; 128,8; 129,0; 129,3; 130,5; 130,6; 133,8; 134,9; 134,9; 143,7; 145,9; 156,0; 162,1; 169,9

**Rendimento:** 63 %

### 2-[4-Fluorofenil[6-fenil-(2H)-piridazin-3-ona-4-ilmetil]fenoxi]acetato de metila (14c)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **14a**

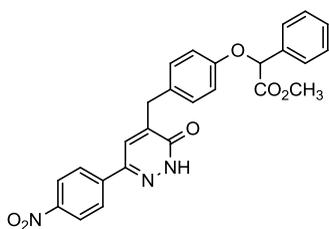
**Ponto de fusão:** 79 - 84 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 3,75 (s, 3H); 3,92 (s, 2H); 5,63 (s, 1H); 6,86-7,23 (m, 6H); 7,35 (s, 1H); 7,40-7,75 (m, 7H); 10,85 (s, 1H)

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.059, 2.959, 2.922, 2.851, 1.755, 1.663, 1604, 1.509, 1.228

**Rendimento:** 12%

### 2-[4-fenil-[6-(4-nitrofenil)-(2H)-piridazin-3-ona-4-ilmetil]fenoxi]acetato de metila (14d)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **14a**.

**Ponto de fusão:** 193-196 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 3,76 (s, 3H); 3,96 (s, 2H); 5,66 (s, 1H); 6,97 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,22 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,39-7,42 (m, 3H); 7,57-7,61 (m, 2H); 7,87 (d, J= 9,3

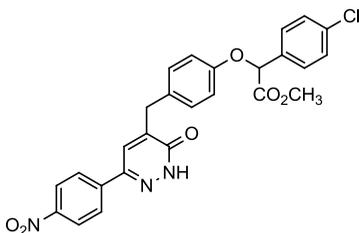
Hz, 2H); 8,27 (d, J= 8,8 Hz); 12,08 (s, 1H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 34,9; 52,7; 78,8; 116,1; 124,1; 126,8; 127,1; 127,5; 128,8; 129,1; 129,6; 130,6; 135,3; 140,6; 143,6; 144,8; 148,3; 146,5; 161,7; 170,3

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.213, 3.140, 3.030, 2.958, 2.853, 1.749, 1.668, 1.595, 1.508, 1.346

**Rendimento:** 50 %

**2-[4-Clorofenil[6-(4-nitrofenil)-(2H)-piridazin-3-ona-4-ilmetil]fenOxi]acetato de metila (14e)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **14a**.

**Ponto de fusão:** 168- 170 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 3,76 (s, 3H); 3,96 (s, 2H); 5,63 (s, 1H); 6,95 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 7,22 (d, J= 8,3 Hz, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,38 (d, J= 8,3Hz, 2H); 7,53 (d, J= 8,3 Hz,

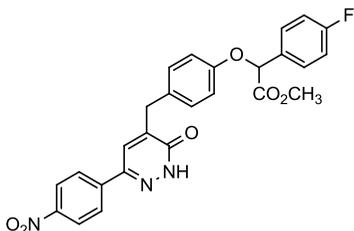
2H); 7,87 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 8,27 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 12,23 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 34,9; 52,8; 78,1; 116,0; 124,1; 126,8; 127,5; 128,4; 129,1; 129,9; 130,7; 133,8; 135,1; 140,6; 143,6; 144,7; 148,3; 156,3; 161,7; 169,9

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3.213, 3.137, 3.032, 2.956, 2.919, 2.850, 1.750, 1.668, 1.596, 1.508, 1.346

**Rendimento:** 15 %

**2-[4-Fluorofenil[6-(4-nitrofenil)-(2H)-piridazin-3-ona-4-ilmetil]fenOxi]acetato de metila (14f)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto 14a.

**Ponto de fusão:** 166-168 °C

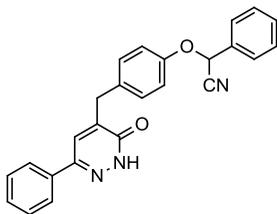
**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 3,76 (s, 3H); 3,95 (s, 2H); 5,63 (s, 1H); 6,95 (d, J= 8,0 Hz, 2H); 7,12 (d, J= 8,0 Hz, 2H); 7,22 (d, J= 8,0 Hz, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,51-7,60 (m, 3H);

7,87 (d, J= 10Hz, 2H); 8,28 (d, J= 10Hz, 2H); 11,87 (s, 1H)

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 34,9; 52,7; 78,0; 115,6; 116,0; 124,1; 126,7; 127,5; 128,8; 129,0; 129,8; 130,6; 140,6; 143,5; 144,8; 148,3; 156,3; 160,6; 161,5; 170,1

**Rendimento:** 27%

**2-[4-[6-fenil-(2*H*)-piridazin-3-ona-4-ilmetil]fenoxi]fenilacetnitrila  
(14g)**



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **14a**.

**Ponto de fusão:** óleo

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 3,88 (s, 2H); 5,74 (s, 1H); 6,97 (d,  $J$ = 8,3 Hz, 2H); 7,20 (d,  $J$ = 8,8 Hz, 2H); 7,24 (s, 1H); 7,29-7,32 (m, 3H); 7,34-7,37 (m, 3H); 7,47-7,52

(m, 2H); 7,57-7,62 (m, 2H); 12,61 (s, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 34,9; 69,3; 116,7; 116,9; 126,0; 127,3; 128,3; 128,8; 129,2; 129,4; 130,1; 130,8; 132,1; 132,8; 134,8; 143,5; 145,9; 155,4; 162,1

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.211, 3.135, 3.032, 2.963, 2.918, 2.852, 1.651, 1.606, 1.507, 1.214

**Rendimento:** 85 %



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOGLIOLO, L. *Bogliolo Patologia*. 7.Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2006, 136p.
2. ROBINS, S. L. *Patologia estrutural e funcional*. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1997, 7p.
3. RUBIN, E. Rubin patologia, bases clinicopatológicas da medicina. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2006, 44p.
4. FARIA, J.L. *Patologia geral, fundamentos das doenças com aplicações clínicas*. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1998, 138p.
5. ROCHA E SILVA, M.; BERALDO, W. T.; ROSENFELD, G. Bradykinin, a Hypotensive and Smooth Muscle Stimulating Factor Released from Plasma Globulin by Snake Venoms and by Trypsin. *American Journal of physiology*. v 156 (2), p. 261-273, 1949.
6. FERREIRA, S. H. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in venom of *Bothrops jararaca*. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. v. 24 (1), p 163, 1965.
7. COUTURE, R.; HARRISSON, M.; VIANA, R. M.; CLOUTIER, F. Kinin receptors in pain and inflammation. *European Journal of Pharmacology*. v 249, p 161-176, 2001.
8. CALIXTO, J. B.; CABRINI, D. A.; FERREIRA, J.; CAMPOS, M. M. Kinins in pain and inflammation. *Pain*. v 87, p11, 2000.
9. GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G. As bases farmacológicas da terapêutica. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, S.A., 1991, 378p.
10. RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. *Farmacologia*. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2001, 182 p.
11. REGOLI, D.; ALLOGHO, N. S.; RIZZI, A.; GOBEIL, J. F. Bradykinin receptors and their antagonists. *European Journal of Pharmacology*. v 348, p. 1-10, 1998.
12. HA, S. N.; HEY, P. J.; RANSOM R. W.; BOCK M.G.; SU, D.; MURPHY, K. L.; CHANG, R.; CHEN, T.; PETTIBONE, D.; HESS, J. F. Identification of critical residues of bradykinin receptor B1 for interaction with the kinin S guided by site-directed mutagenesis and molecular modeling. *Biochemistry*. v 45, p. 14355-14361, 2006.
13. STEWART, M. J.; GERA, L.; YORK, E. J.; CHAN, D. C.; BUNN, P. Bradykinin antagonists: present progress and future prospects. *Immunopharmacology*. v 43, p. 155-161, 1999.

14. BOCK M. G.; LONGMORE, J. Bradykinin antagonists: new opportunities. *Current Opinion in Chemical Biology*. v 4, p. 401-406, 2000.
15. ALTAMURA, M.; MEINI, S.; QUARTARA, L.; MAGGI, A.C. Nonpeptide antagonists for kinin receptors. *Regulatory peptides*. v 80, p.13-26, 1999.
16. PESQUERO, B. J.; ARAUJO, R. C; HEPPENSTALL, P. A.; STUCKY, L. C.; SILVA, A. J.; WALTHER, T.; OLIVEIRA, M. S.; PESQUERO, L. J.; PAIVA, C. M. A.; CALIXTO, B. J.; LEWIN, R. G.; BADER, M. Hypoalgesia and altered inflammatory responses in mice lacking kinin B1 receptors. *Proceedings of the Nacional Academy of Sciences of the United States of America*. v 97, p8140-8145, 2000.
17. CAMPOS, M. M.; LEAL, C. P.; YUNES, A. R.; CALIXTO, B. J. Non-peptide antagonists for kinin B1 receptors: new insights into their therapeutic potencial for the management of inflammation and pain. *TRENDS in Pharmacological Sciences*. V 27, p. 646-651, 2006.
18. WOOD, R. M.; KIM, J.J.; HAN, W.; DORSEY, D. B.; HOMNICK, F. C.; DiPARDO, M. R.; KUDUK, D. S.; MacNEIL, T.; MURPHY, L.K.; LIS, V. E.; RANSOM, W. R.; STUMP, L. G.; LYNCH, J. J.; O'MALLEY, S. S.; MILLER, J. P.; CHEN, T.; HARREL, M. C.; CHANG, S. L. R.; SANDHU, P.; ELLIS, D.J.; BONDISKEY, J. P.; PETTIBONE, J. D.; FREIDINGER, M. R.; BOCK, G. M. Benzodiazepines as Potent and Selective Bradykinin B<sub>1</sub> Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*. v 46, p. 1803-1806, 2003.
19. HA, N. S.; HEY, J.P.; RANSOM, W. R.; HARREL, J. M.; MURPHY, L. K.; CHANG, R.; CHEN, T.; SU, D.; MARKOWITZ, K. M.; BOCK, G. M.; FREIDINGER, M. R.; HESS, J. F. Binding modes of dihydroquinolines in a homology model of bradykinin receptor 1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. v 331, p.159-166, 2005.
20. QIAN, W.; CHEN, J. J.; HUMAN, J.; AYA, T.; ZHU, T.; BISWAS, K.; PETERKIN, T.; HUNGATE, W. R.; ARIK, L.; JOHNSON, E.; KUMAR, G.; JOSEPH, S.; JONA, J.; GUO, H.; WU, Z. Discovery of dehydro-oxopiperazine acetamides as novel bradykinin B1 receptor antagonists with enhanced in vitro potency. *Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v 22, p. 1061-1067, 2012.
21. KUDUK, D. S.; CHANG, K. R.; NG, C.; MURPHY, L. K.; RANSOM W. R.; TANG, C.; PRUEKSARITANONT, T.; FREIDINGER, M. R.; PETTIBONE, J. D.; BOCK, G. M. Bradykinin B1 antagonists: SAR studies in the 2,3-diaminopyridine series. *Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v 15, p. 3925-3929, 2005.

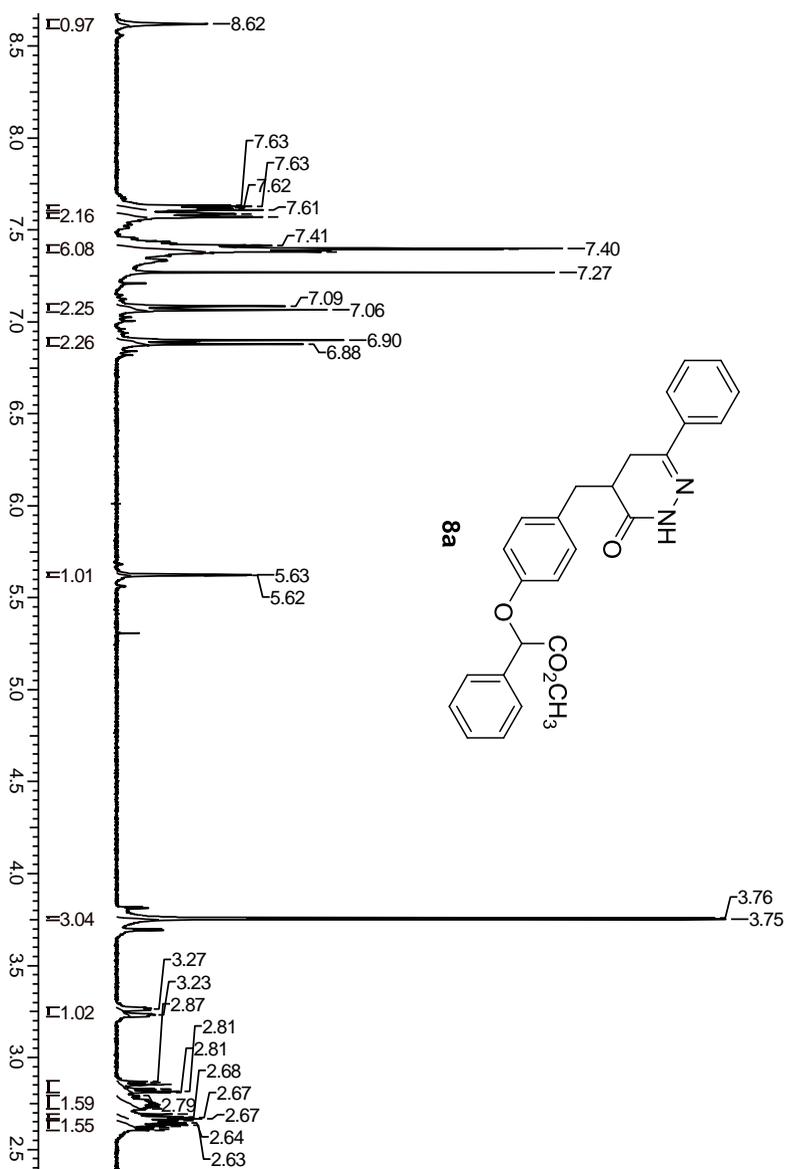
22. ZISCHINSKY, G.; STRAGIES, M. S.; PFEIFER, R. J.; GIBSON, C.; LOCARDI, E.; SCHARN, D.; RICHTER, U.; DINKEL, K.; SCHNATBAUM, K. Novel small molecule bradykinin B<sub>1</sub> receptor antagonists. Part 2: 5-membered diaminoheterocycles. *Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v 20, p. 1229-1232, 2010.
23. DOGRUER, S. D.; SAHIN, M. F.; KUPELI, E.; YESILADA, E. Synthesis and Analgesic and Anti-inflammatory Activity of New Pyridazinones. *Turkish Journal of Chemistry*. v 27, p. 727-738, 2003.
24. ABOUZID, K.; BEKHIT, A. S. Novel anti-inflammatory agents based on pyridazinone scaffold; design, synthesis and in vivo activity, *Bioinorganic and Medicinal Chemistry*. v 16, p. 5547-5556, 2008.
25. ASIF, M. General study of pyridazine compounds against cyclooxygenase enzyme and their relation with analgesic, anti-inflammatory and anti-arthritis activities. *Chronicles of Young Scientists*. v 1, p.3-9, 2010.
26. BANOGLU, E.; AKOGLU, Ç.; UNLU, S.; KUPELI, E.; YESILADA, E.; SAHIN, M. F. Amide Derivates of [6-(5-Methyl-3-phenylpyrazole-1-yl)-3(2H)-pyridazinone-2-yl]acetic Acids as Potential Analgesic and Anti-Inflammatory Compounds. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. v 337, p.7-14, 2004.
27. ASIF, M.; SINGH, D.; SINGH, A. Analgesic Activity of Some 6-Phenyl-4-Substituted Benzylidene Tetrahydro Pyridazin-3-(2H)-Ones. *Global Journal of Pharmacology*. v 5 (1), p.18-22, 2011.
28. DAL PIAZ, V.; GIOVANNONI, M. P.; BARLOCCO, D.; GIARDINA, G.; PETRONE, G.; CLARKE, D. G. 4,5-Functionalized 6-phenyl-3-(2H)-pyridazinones: synthesis and evaluation of antinociceptive activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v 31, p.65-70, 1996.
29. PIERETTI, S.; DAL PIAZ, V.; MATUCCI, R.; GIOVANNONI M. P.; GALLI, A. Antinociceptive activity of a 3(2H)-pyridazinone derivate in mice. *Life Sciences*. v 65 (13), p.1381-1394, 1999.
30. GOKÇE, M.; DOGRUER, D.; SAHIN, F. M. Synthesis and antinociceptive activity of 6-substituted-3-pyridazinone derivatives. *Il Farmaco*. v 56, p.233-237, 2001.
31. GIOVANNONI, M. P.; VERGELLI, C.; GHELARDINI, C.; GALEOTTI, N.; BARTOLINI, A.; DAL PIAZ, V. [(3-Chlorophenyl)piperazinylpropyl]pyridazinones and Analogues as Potent Antinociceptive Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. v 46, p. 1055-1059, 2003.

32. TEIXEIRA, M.J., *Dor, Manual para o Clínico*. 1. ED. São Paulo: Atheneu, 2006, 562 p.
33. HUSZAR, J.; TIMAR, Z.; SZALAI, K. K.; KESERU, G.; FULOP, F.; PENKE, B. Novel bradykinin-1 antagonists containing a (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)acetic acid scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v 43, p.1552-1558, 2008.
34. KATRITZKY, R. A.; REES, W. C.; BOULTON, J. A.; McKILLOP, A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press. v 3, p. 1-56, 1984.
35. TOTH, G.; MOLNAR, S.; TAMAS, T.; BORBELY, I. An efficient synthesis of 4,5-dihydro-3(2h)-pyridazinone derivates. *Synthetic Communications*. v 27 (20), p. 3513-3523, 1997.
36. WOOD, R. M.; SCHIRRIPIA, M. K.; KIM, J. J.; WAN, B.; MURPHY, L. K.; RANSOM, W. R.; CHANG, S. L. R.; TANG, C.; PRUEKSARITANONT, T.; DETWILER, J. T.; HETTRICK, A. L.; LANDIS, R. E.; LEONARD, M. Y.; KRUEGER, A. J.; LEWIS, D. S.; PETTIBONE, J. D.; FREIDINGER, M. R.; BOCK, G. M. Cyclopropylamino Acid Amide as a Pharmacophoric Replacement for 2,3-diaminopyridine. Application to the Design of Novel Bradykinin B<sub>1</sub> Receptor Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*. v 49, p.1231-1234, 2006.
37. FENG, D.; WAI, M. J.; KUDUK, D. S.; NG, C.; MURPHY, L. K.; RANSOM, W. R.; REISS, D.; CHANG, S. L. R.; HARRELL, M. C.; MacNEIL, T.; TANG, C.; PRUEKSARITANONT, T.; FREIDINGER, M. R.; PETTIBONE, J. D.; BOCK, G. M. 2,3-Diaminopyridine as a platform for designing structurally unique nonpeptide bradykinin B<sub>1</sub> receptor antagonists. *Bioinorganic and Medicinal Chemistry Letters*. v 15, p. 2385-2388, 2005.
38. McKILLOP, A.; FIAUD, C. J.; HUG, P. R. The use of phase-transfer catalysis for the synthesis of phenol ethers. *Tetrahedron*. v 30, p. 1379-1382, 1974.
39. PRETSCH, E.; BUHLMANN, P.; AFFOLTER, C. *Structure Determination of Organic Compounds: tables of spectra data*. 3. Ed. Berlin: Springer, 2000, 421 p.
40. WUTS, G. M. P.; GREENE W. T. *Greene's protective groups in organic synthesis*. 4. Ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2007, 1082 p.
41. ELES, J.; BEKE, G.; VAGO, I.; BOZO, E.; HUSZAR, J.; TARCSAY, A.; KOLOK, S.; SCHMIDT, E.; VASTAG, M.; HORNOK,

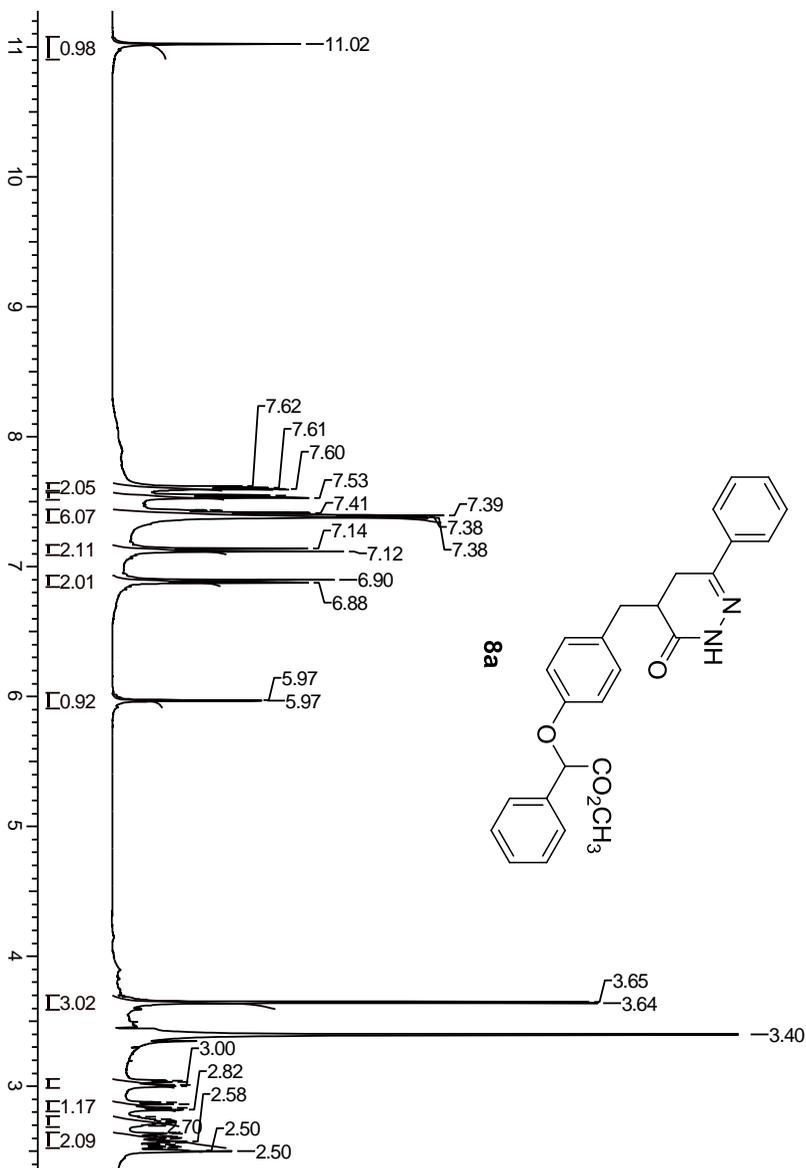
- K.; FARKAS, S.; DOMANY, G.; KESERU, M. G. Quinolinyl- and phenantridinyl-acetamides as bradykinin B1 receptor antagonists. *Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v 22, p. 3095-3099, 2012.
42. HERR, J. R. 5-Substituted-1H-tetrazoles as Carboxylic Acid Isosteres: Medicinal Chemistry and Synthetic Methods. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v 10, p. 3379–3393, 2002.
43. ADAMS, A.; JONES, A.; BERGER, J. P.; DROPINSKI, J. F.; ELBRECHT, A.; LIU, K.; MACNAUL, K. L.; SHI, G.; VON LANGEN, D. J.; ZHOU, G., inventores; Merck & CO., INC., cessionário. 2-aryloxy-2-aryllalkanoic acids for diabetes and lipid disorders. World Intellectual Property Organization WO 02/064094 A2. 2002
44. CSENDE, F.; SZABO, Z.; BERNATH, G.; STAJER, G. Cooper (II) Chloride as an Efficient reagent for the Dehydrogenation of pyridazinone Derivates. *Synthesis*. v 10, p.1205-1324, 1995.
45. De BOER, P. S. L. Antihipertensivos: Síntese de Novos Potenciais Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II Contendo o Heterociclo Piridazinona. 2006. 77f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.
46. PERRIN, D. D.; ARMAREGO, L. F. W. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3. Ed. Oxford: Pergamon Press, 1988, 391p.
47. DAVIDSON, D.; BERNHARD, S. The Structure of Meldrum's supposed  $\beta$ -Lactonic Acid. *Journal of the American Chemical Society*. v 30, p. 3426-3428, 1948.
48. MEYER, E.; JOUSSEF, C. A.; GALLARDO, H.; SOUZA, B. P. L. Synthesis of New 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinone Derivates. *Synthetic Communication*. v 34 (5), p. 783-793, 2004.
49. CHHUN, C.; SCHMITZER, R. A. A pseudorotaxane umbrella thread with chloride transmembrane transport properties. *Medicinal Chemistry Communications*. v 2, p. 987-990, 2011.
50. RATHER, J. B.; REID, E. E. Identification of acids. IV. Phenacyl esters. *Journal of the American Chemical Society*. v 41, p. 75-83, 1919.
51. TASAGANVA, R. G.; TAMBE, S. M.; KARIDURAGANAVAR, M. Y. Synthesis and characterization of thermally stable second-order nonlinear optical side-chain polyurethanes containing nitro-substituted oxadiazole and thiazole chromophores. *Journal of Molecular Structure*. v 1000, p. 10-23, 2011.

## Referências bibliográficas

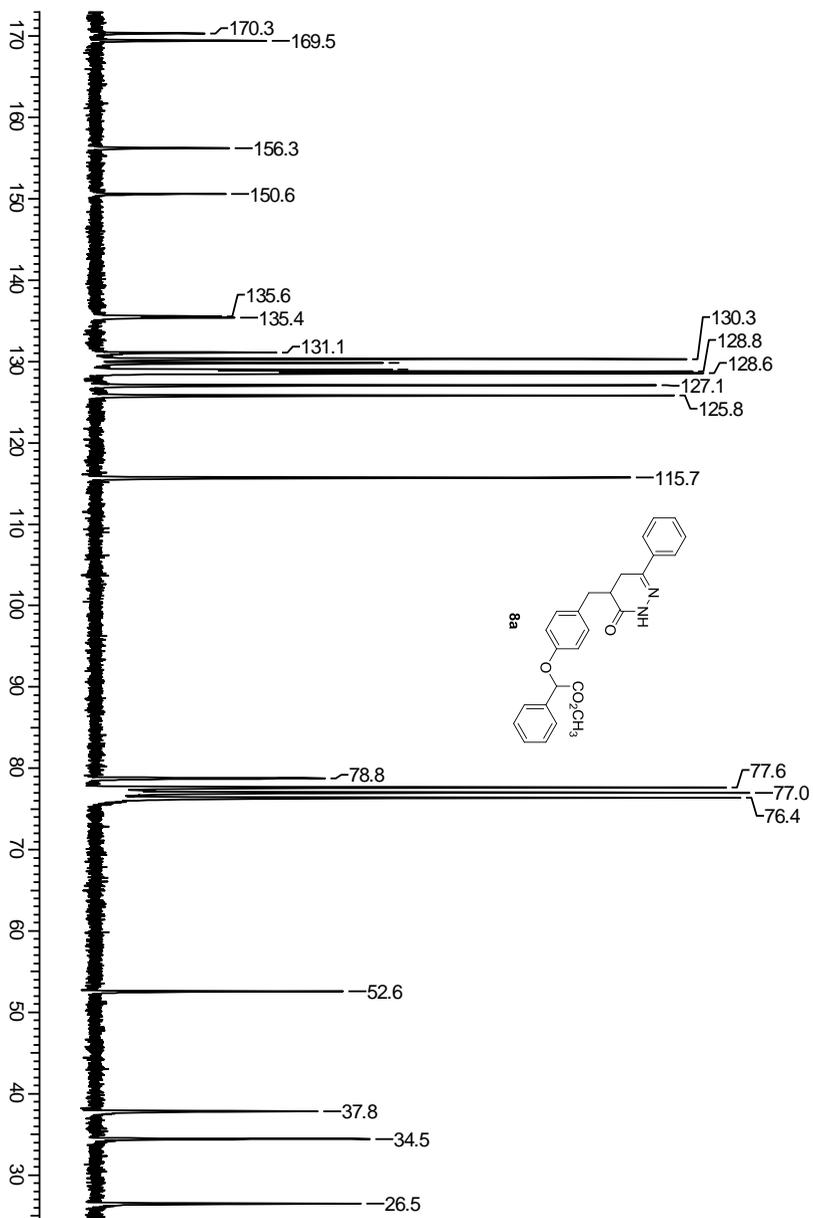
## SEÇÃO DE ESPECTROS



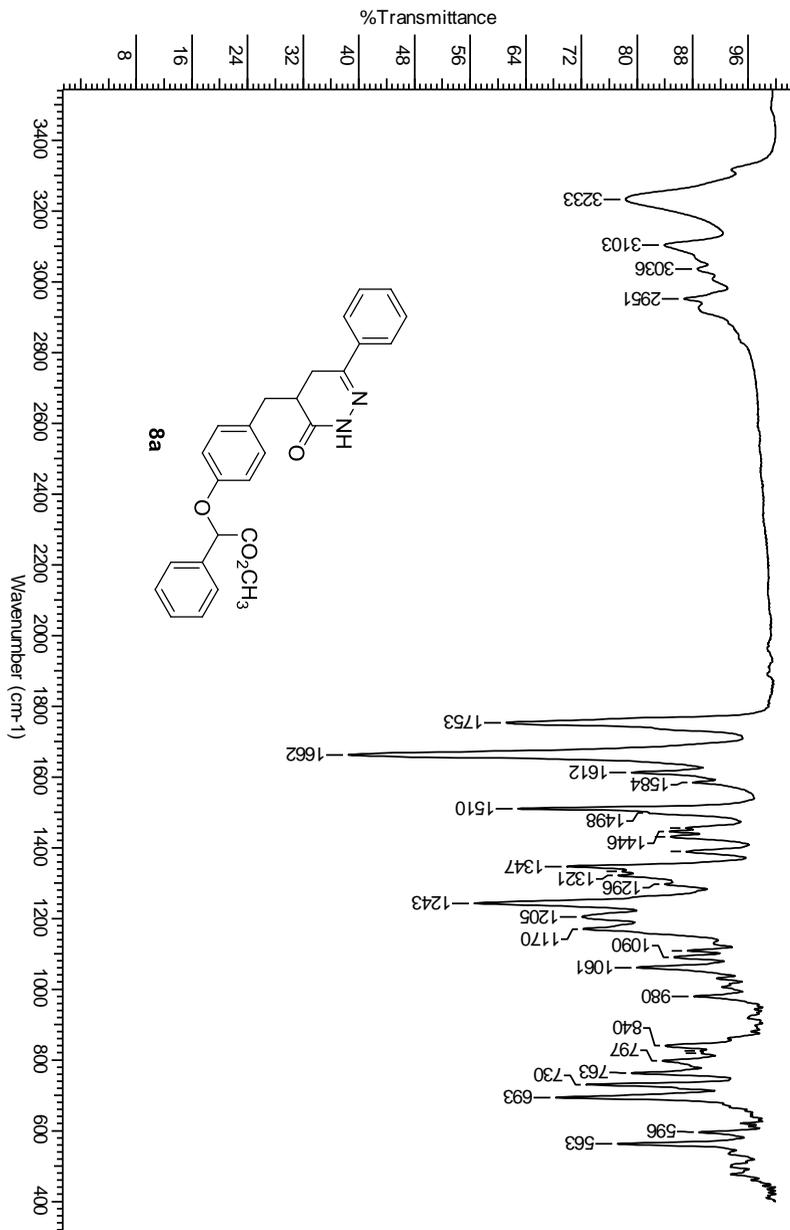
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**



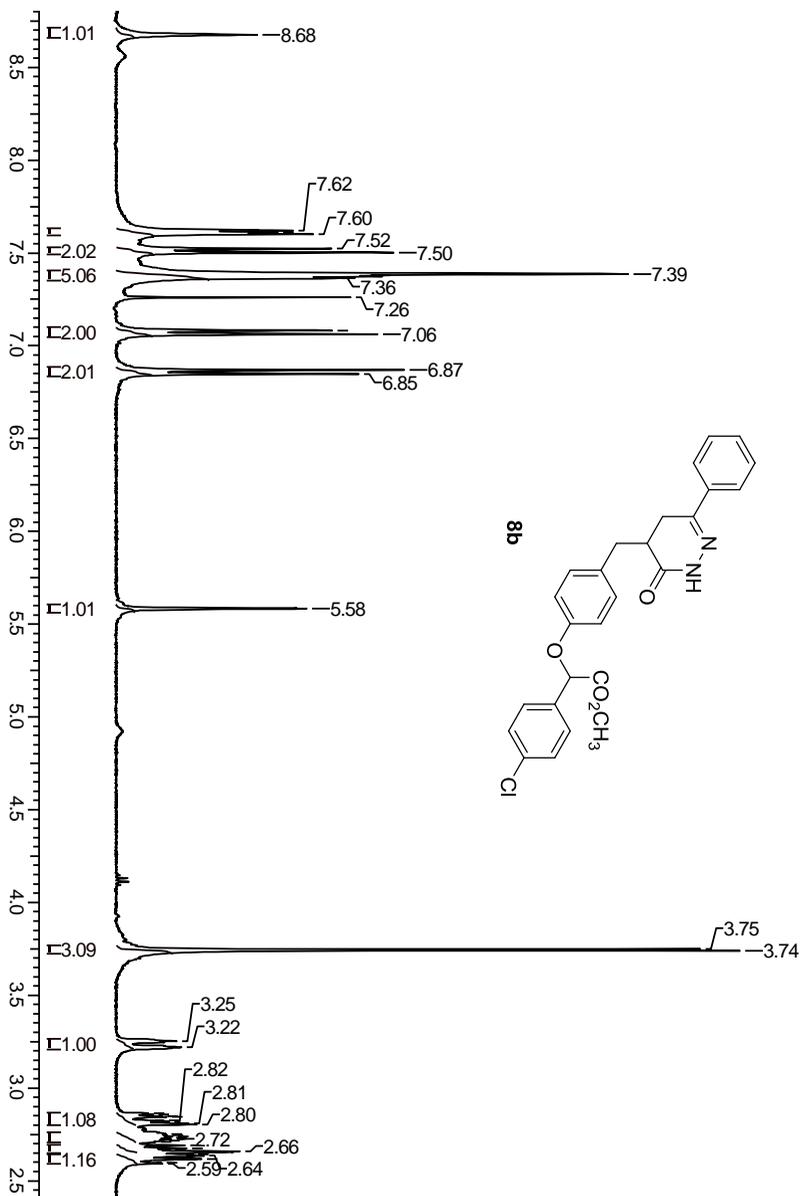
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **8a**



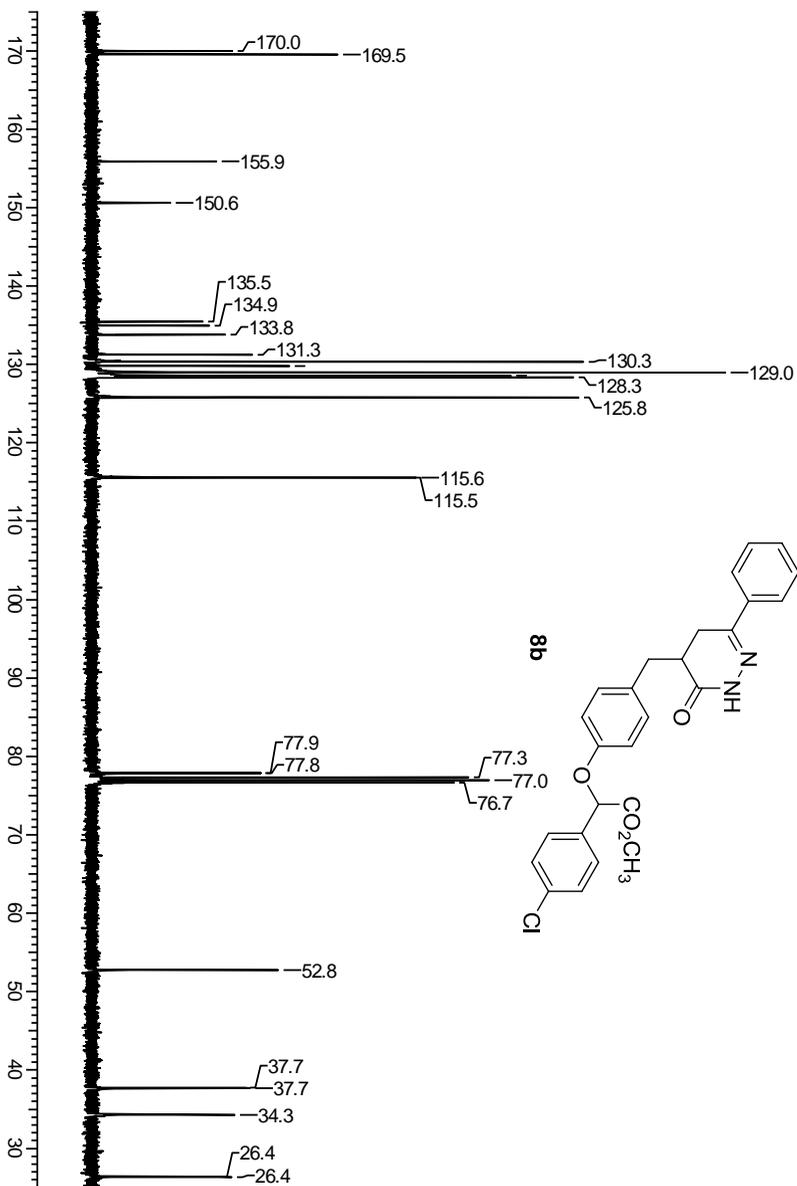
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**



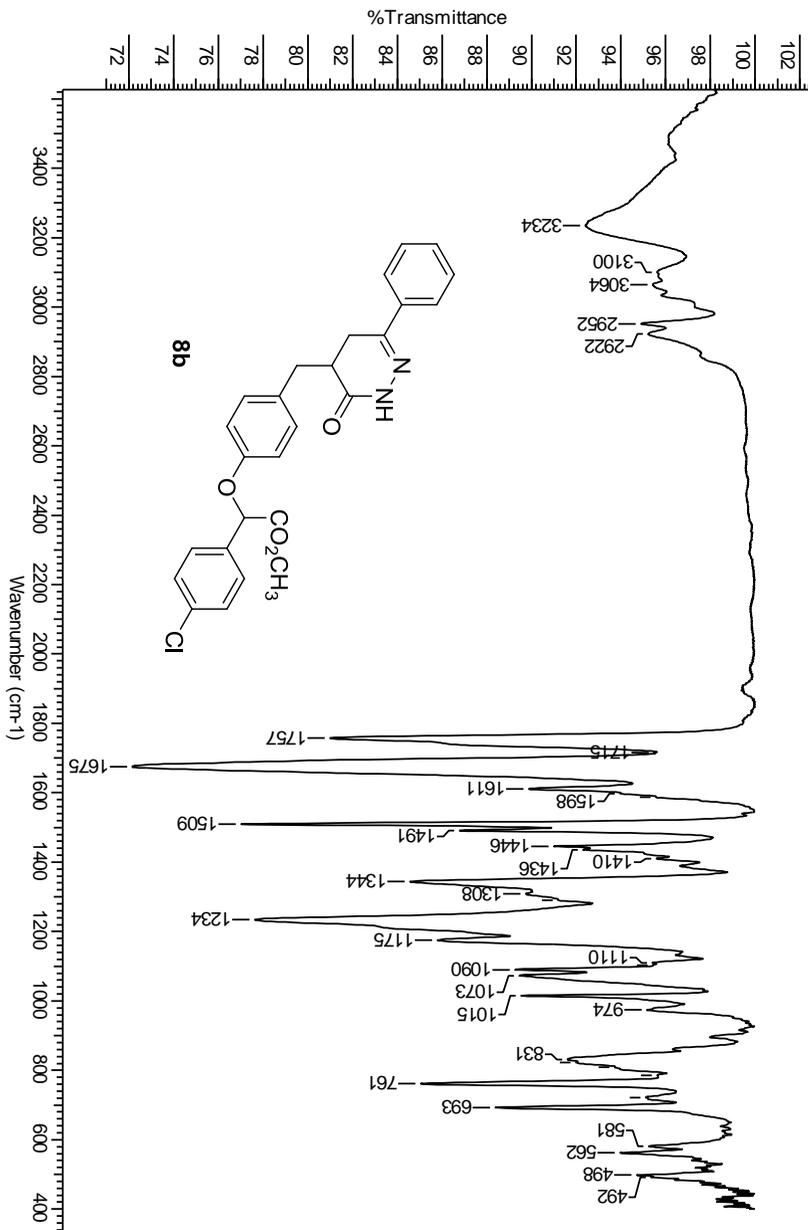
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **8a**



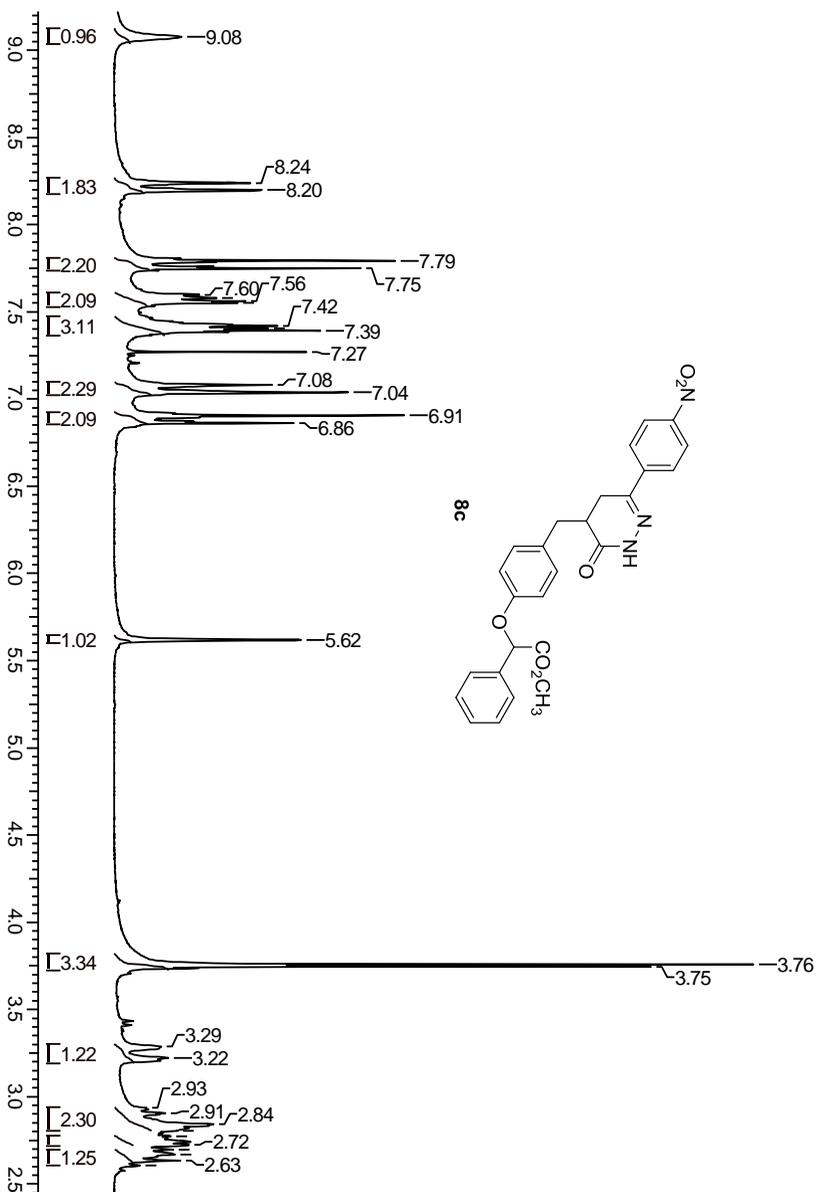
spectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8b**



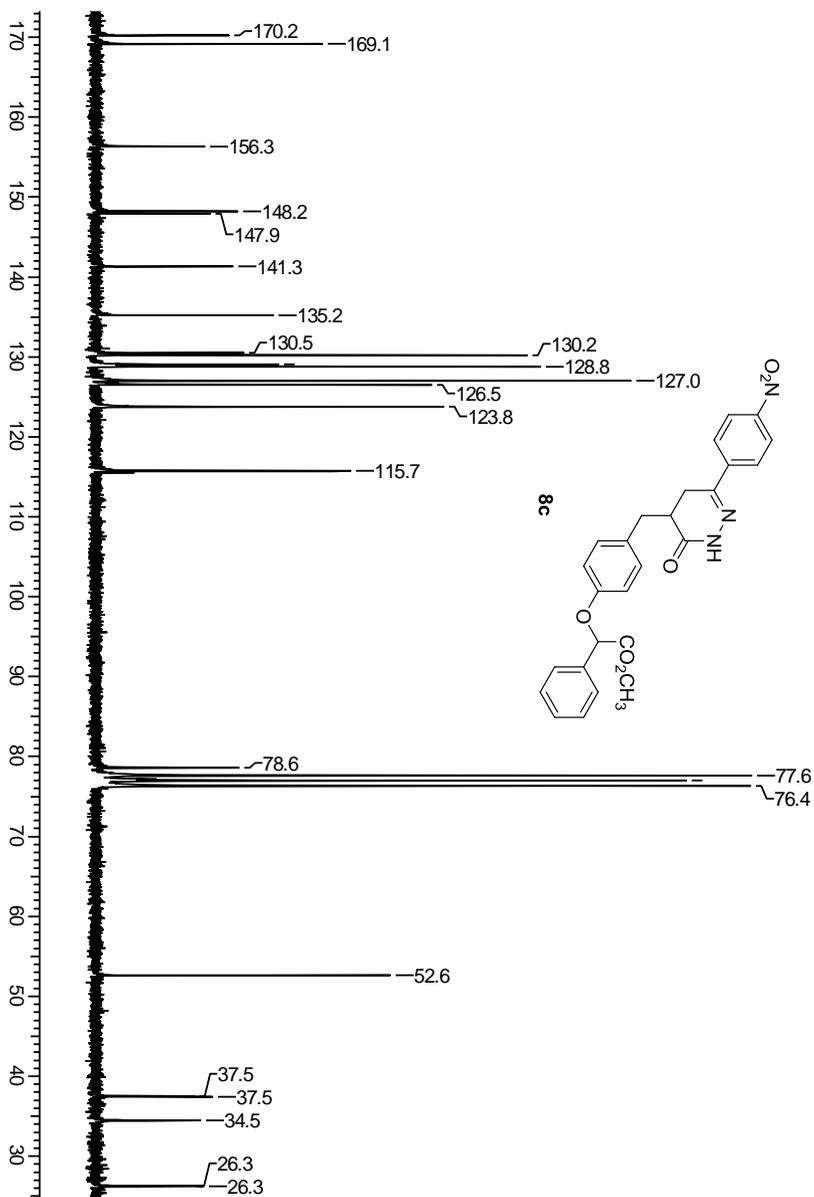
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8b**



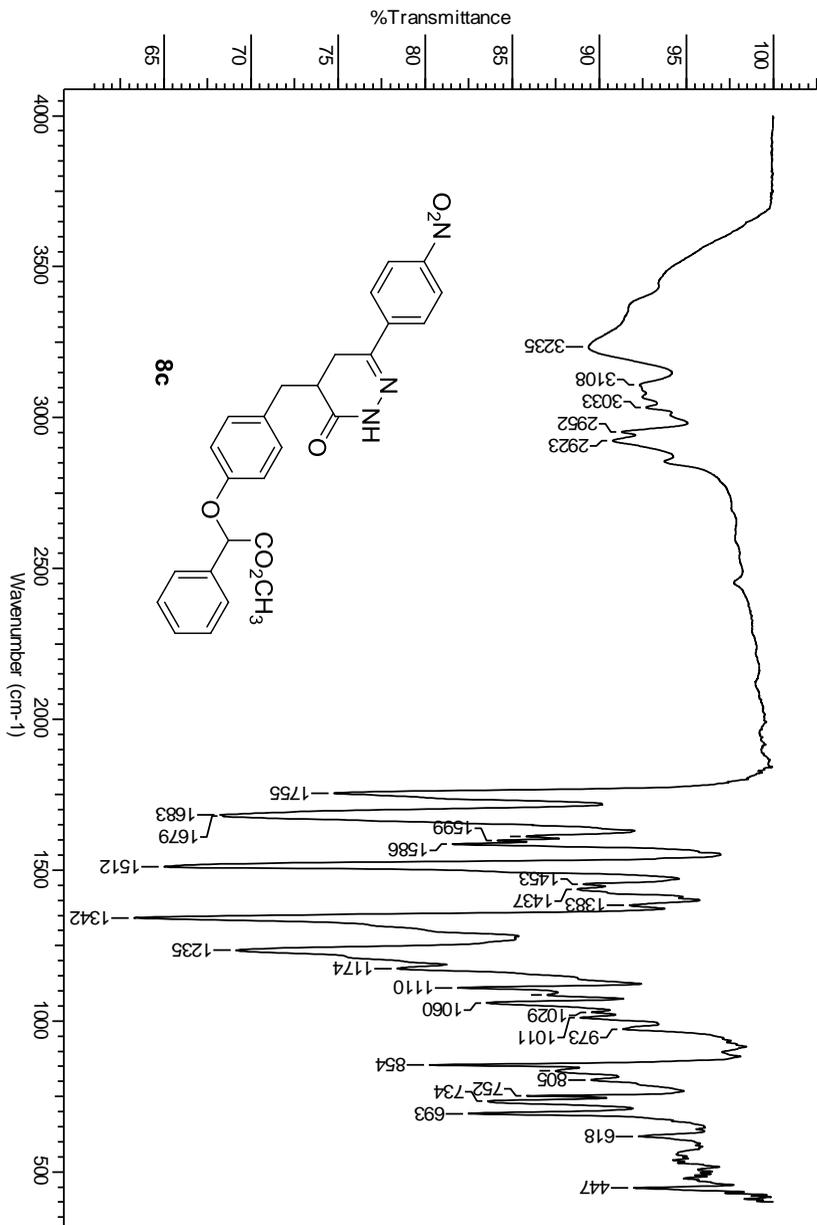
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **8b**



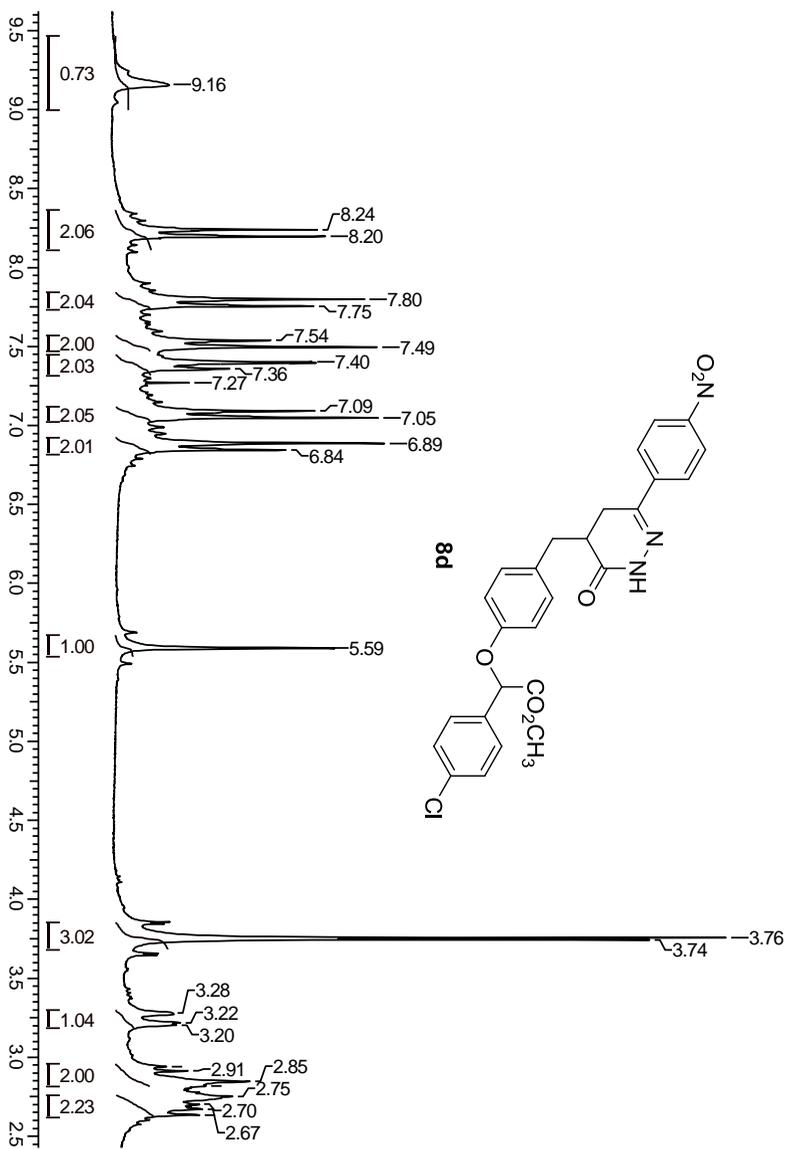
Epectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**



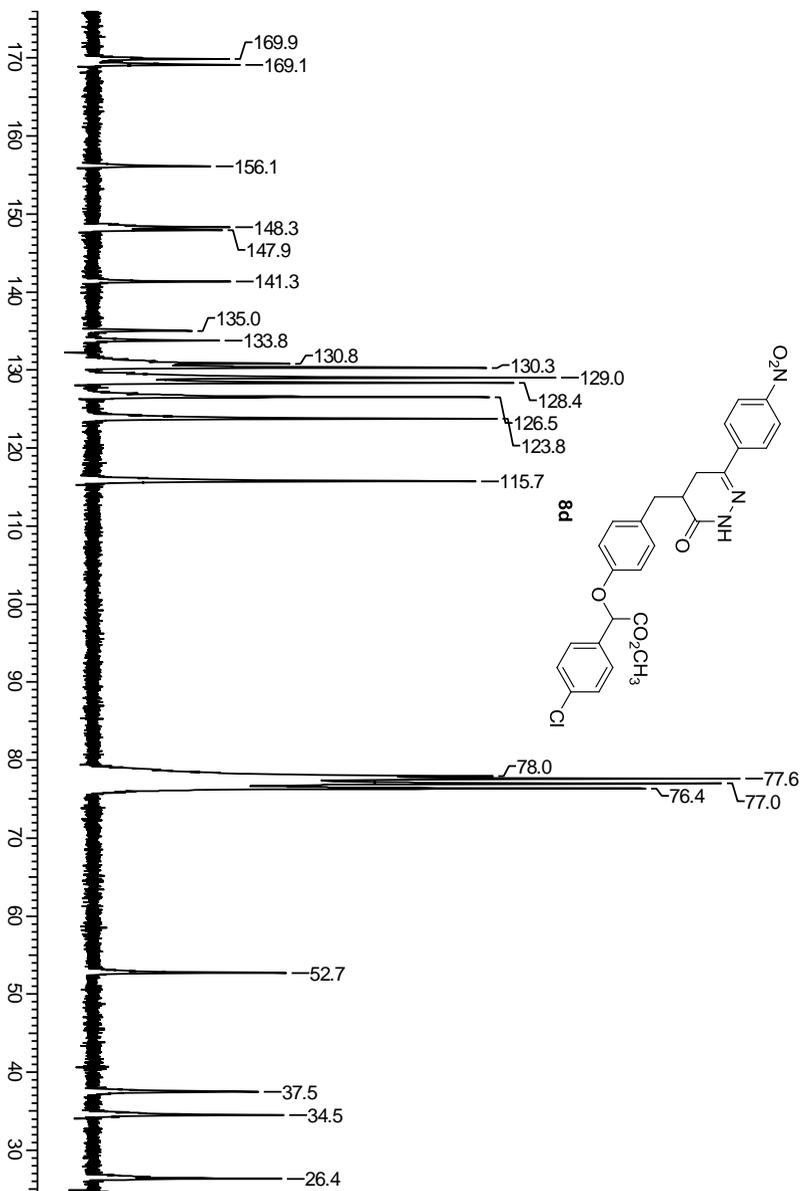
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**



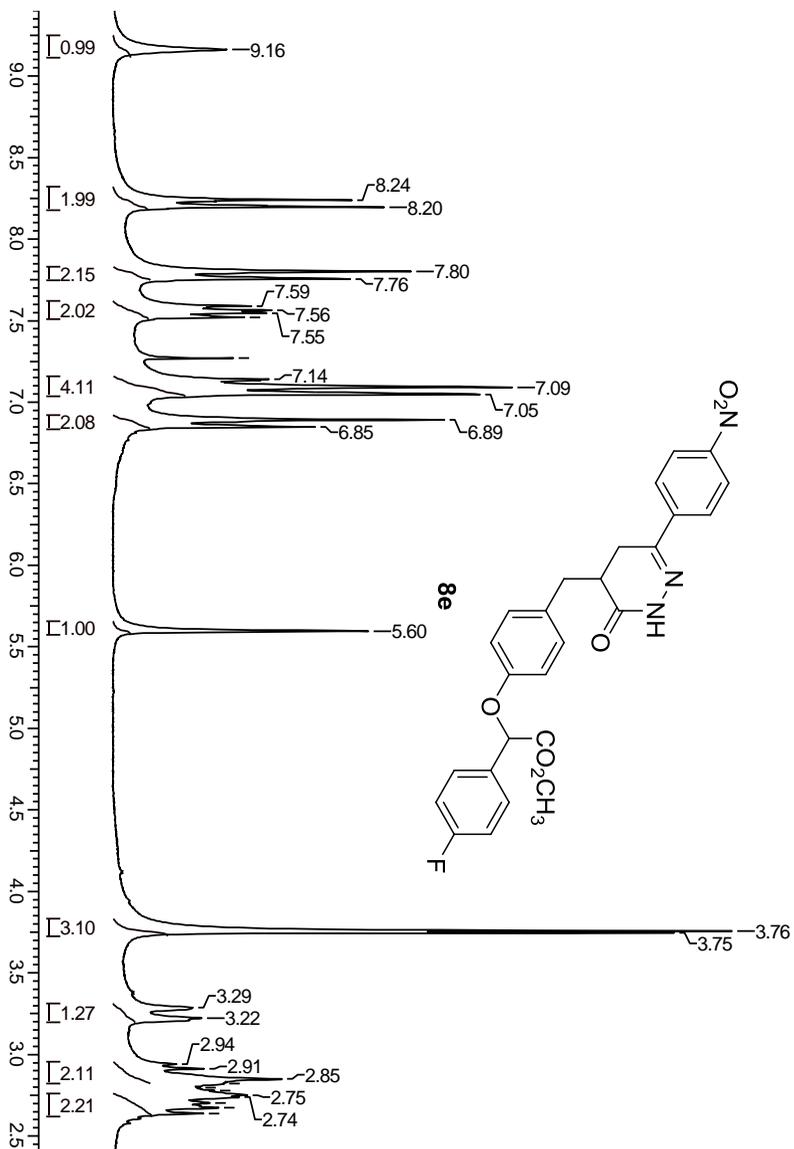
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **8c**



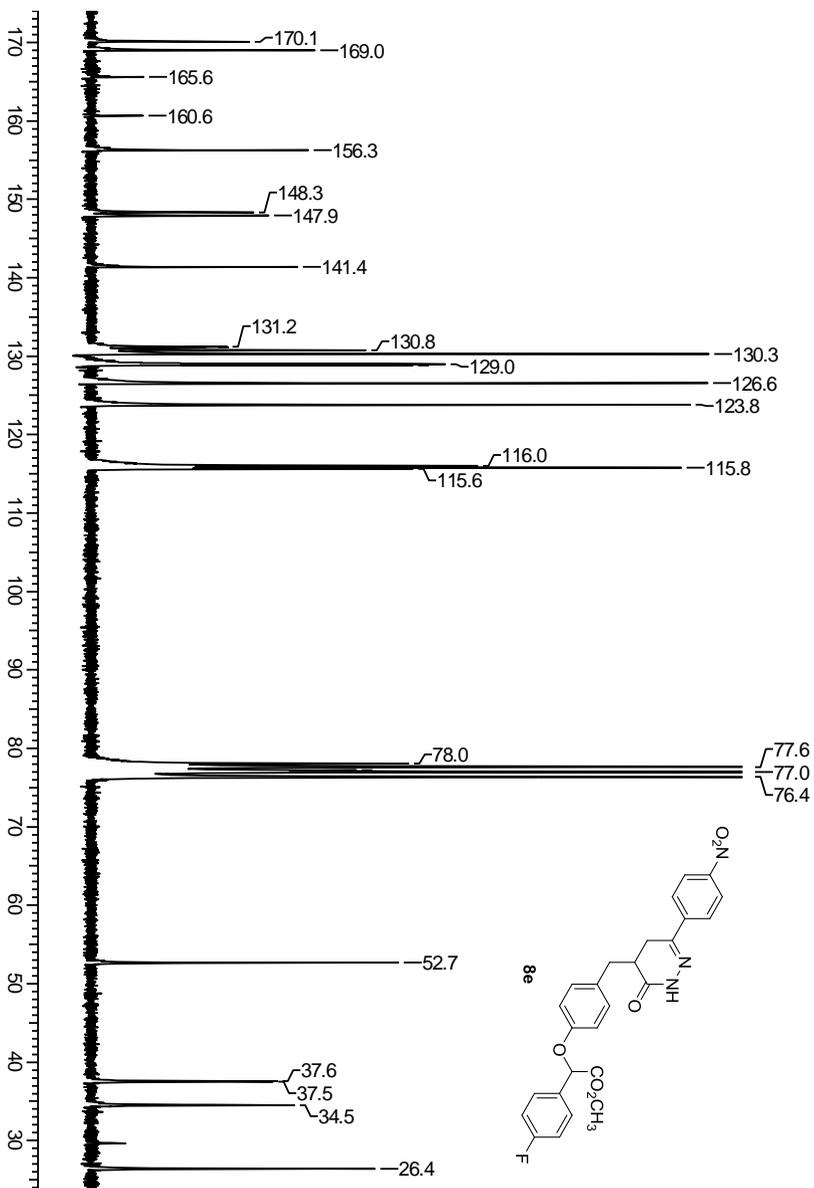
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8d**



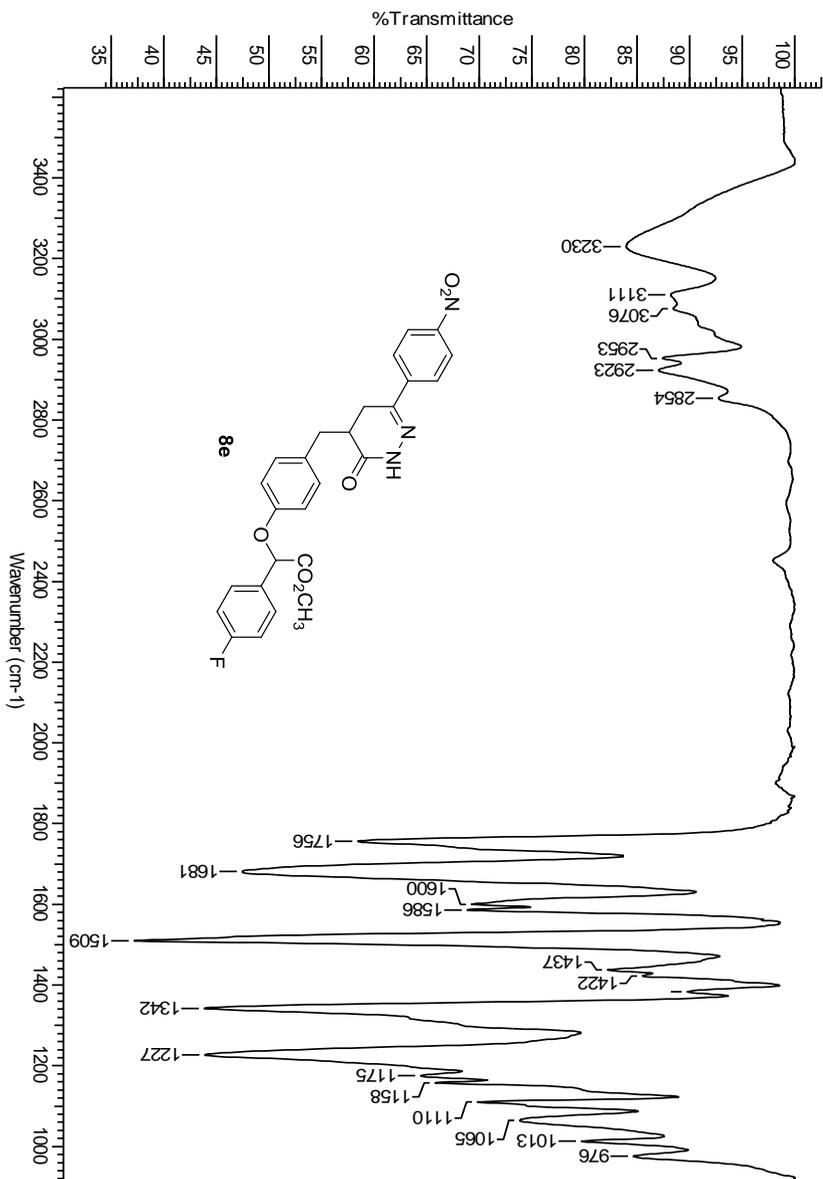
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8d**



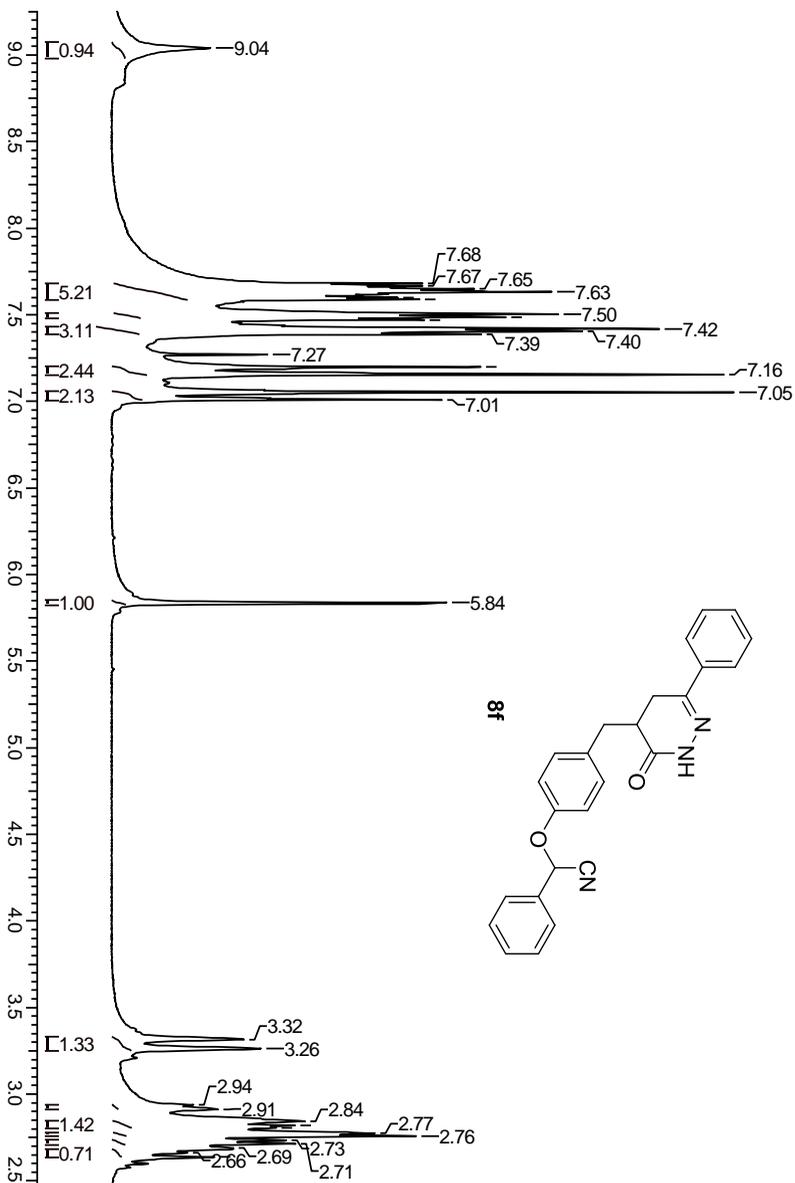
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8e**



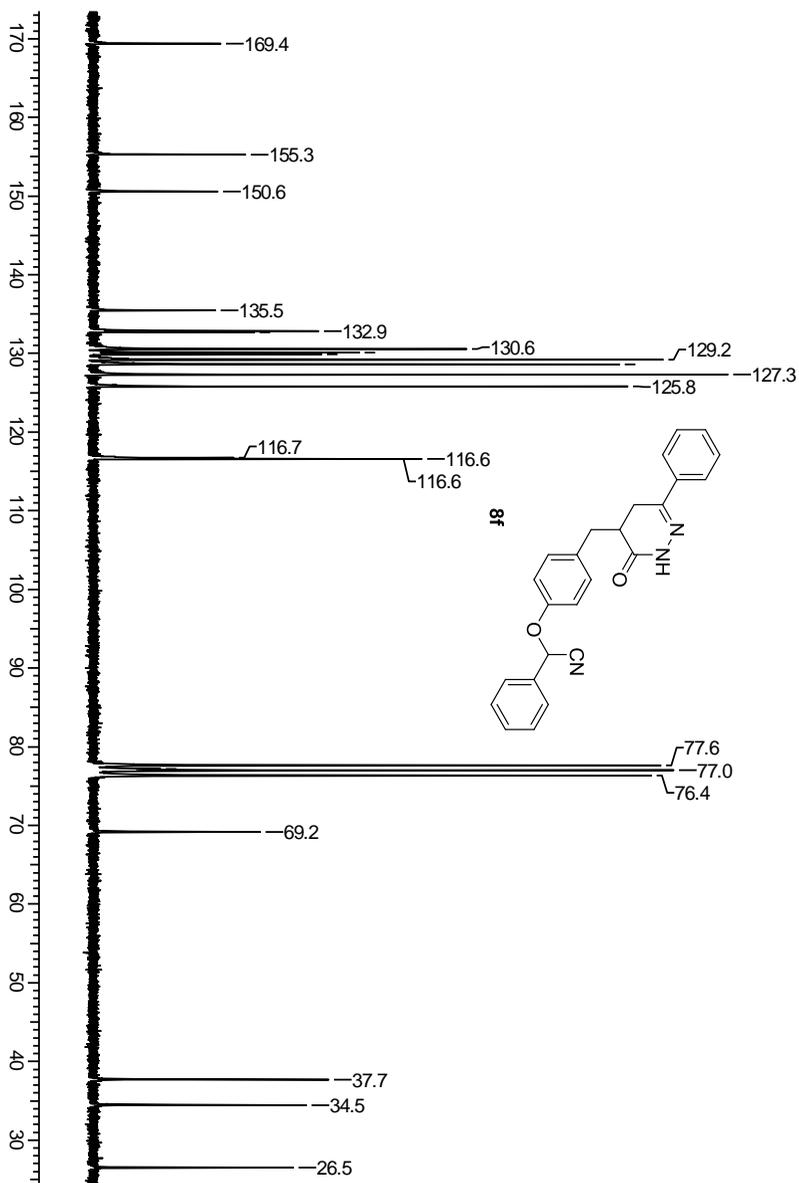
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8e**



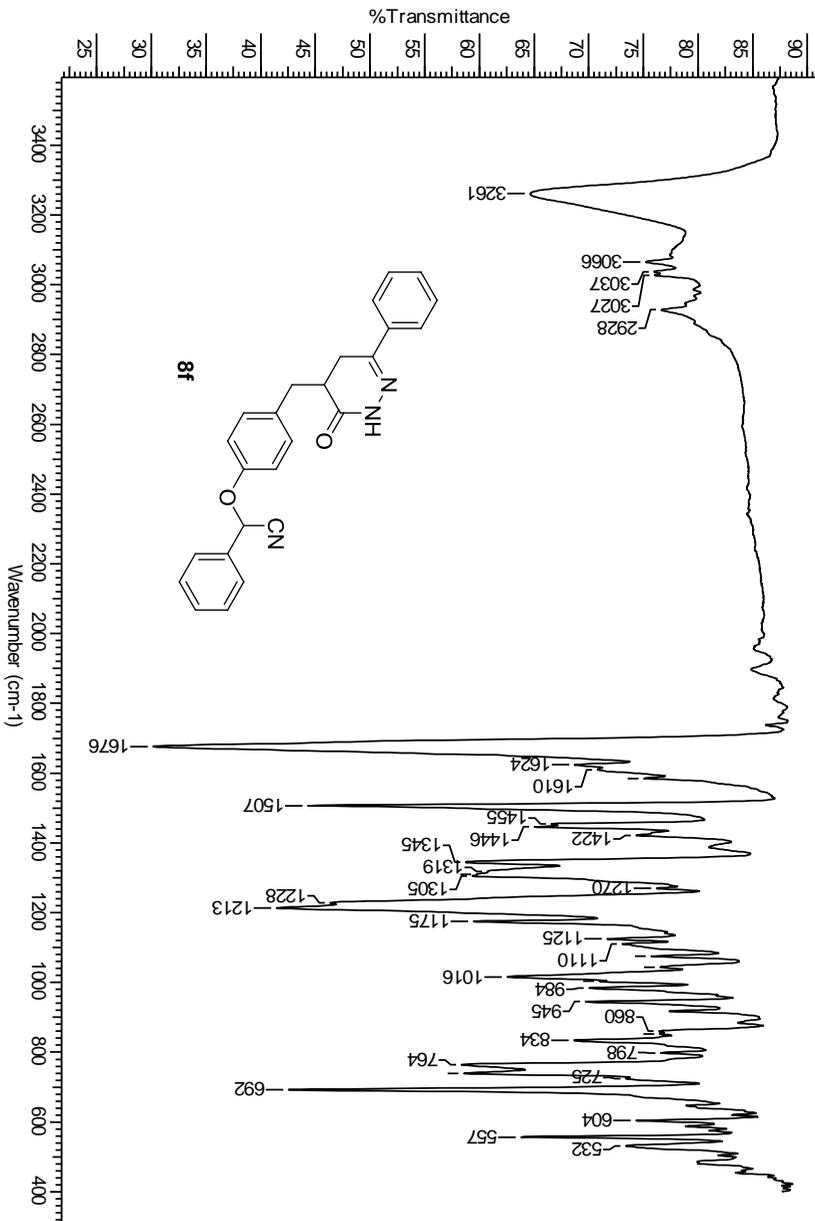
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **8e**



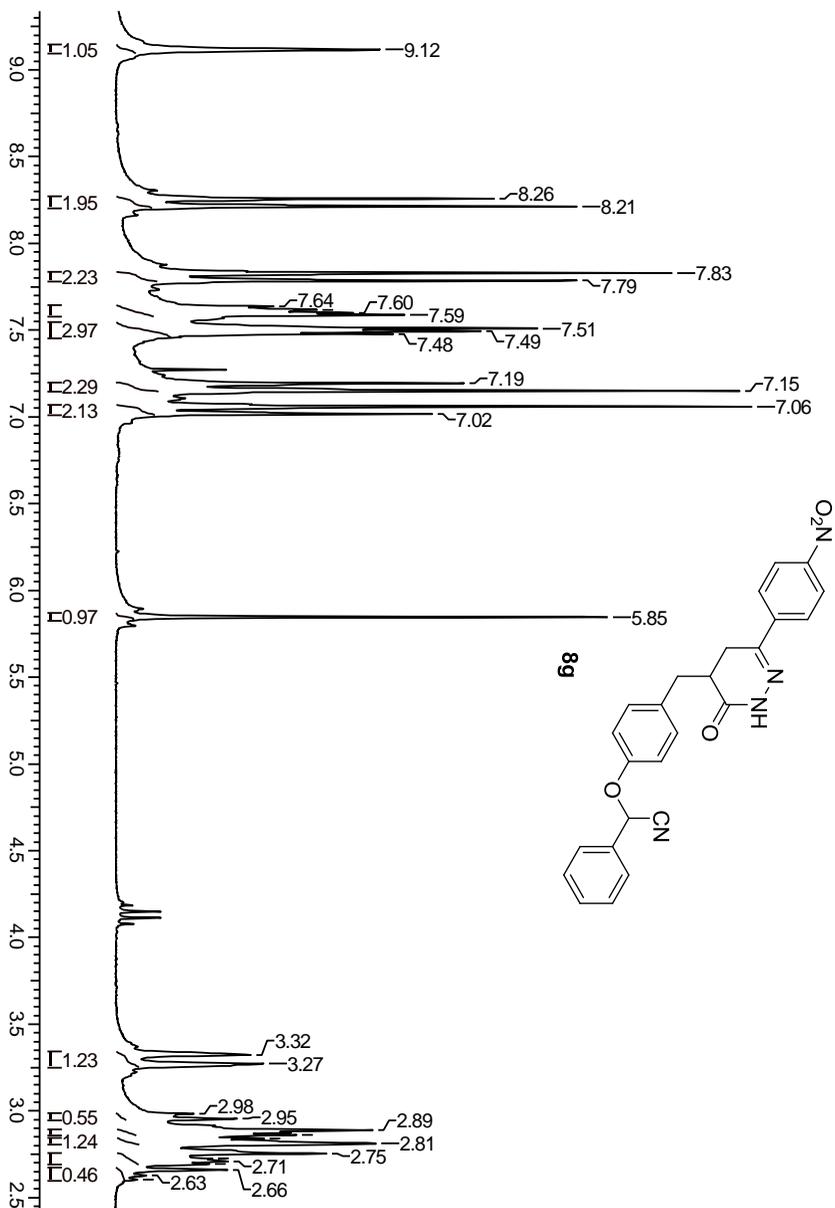
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8f**



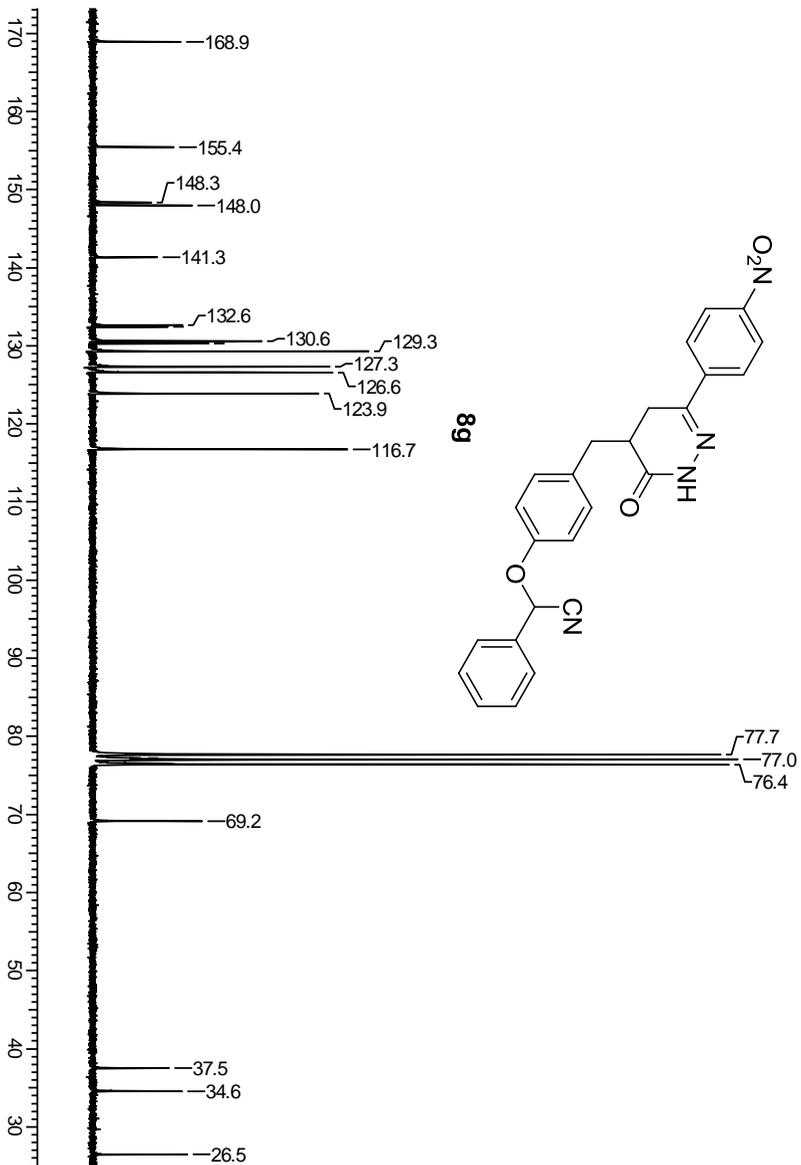
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8f**



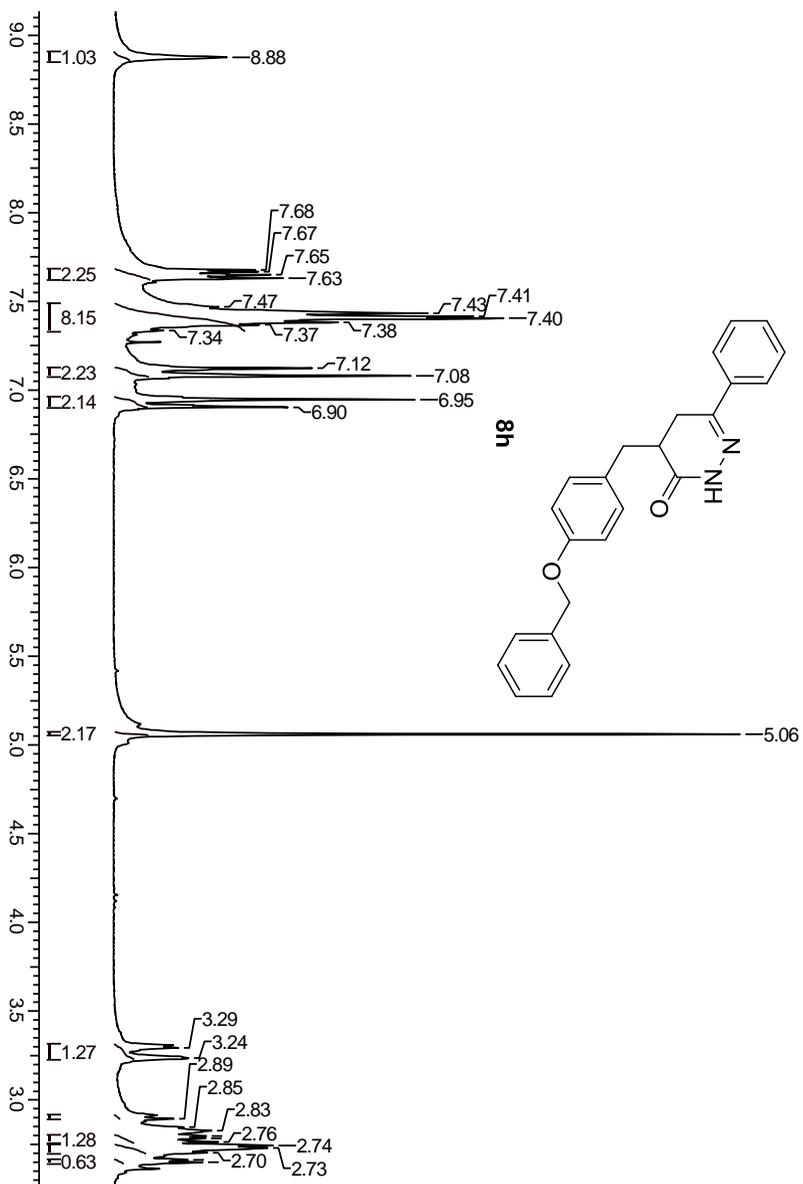
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **8f**



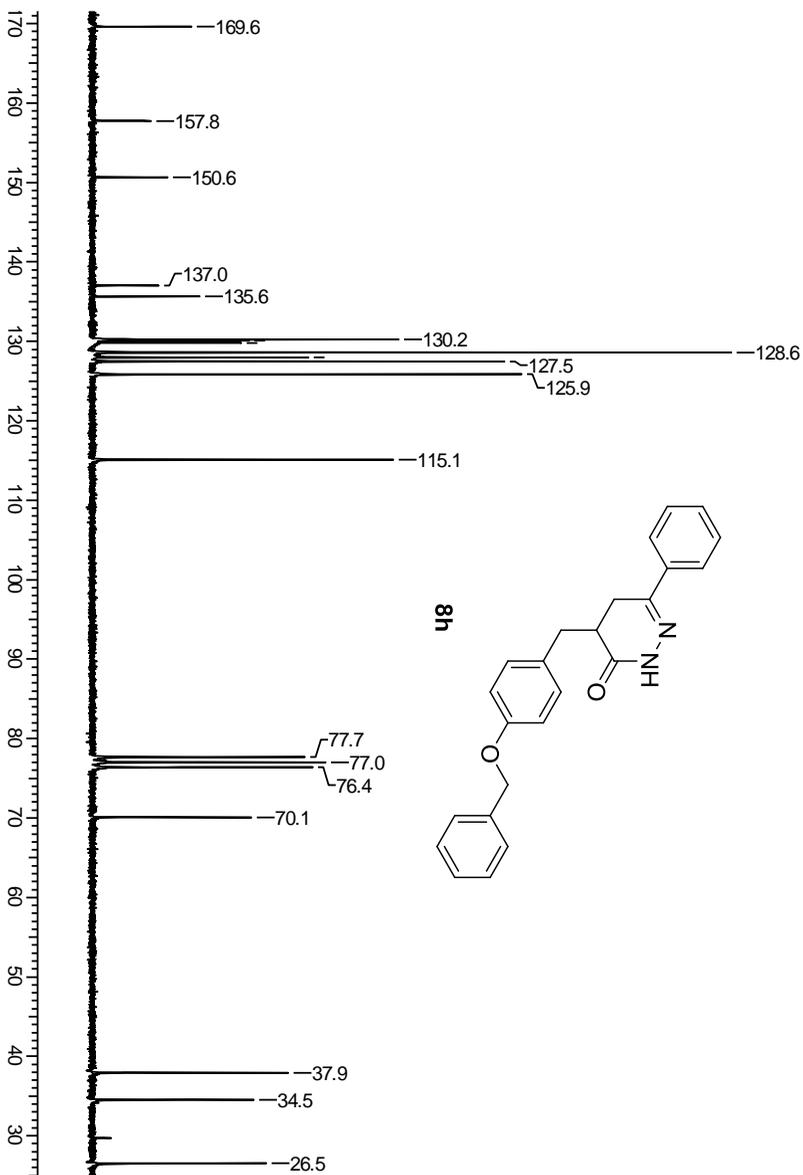
Espectro de RM e  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8g**



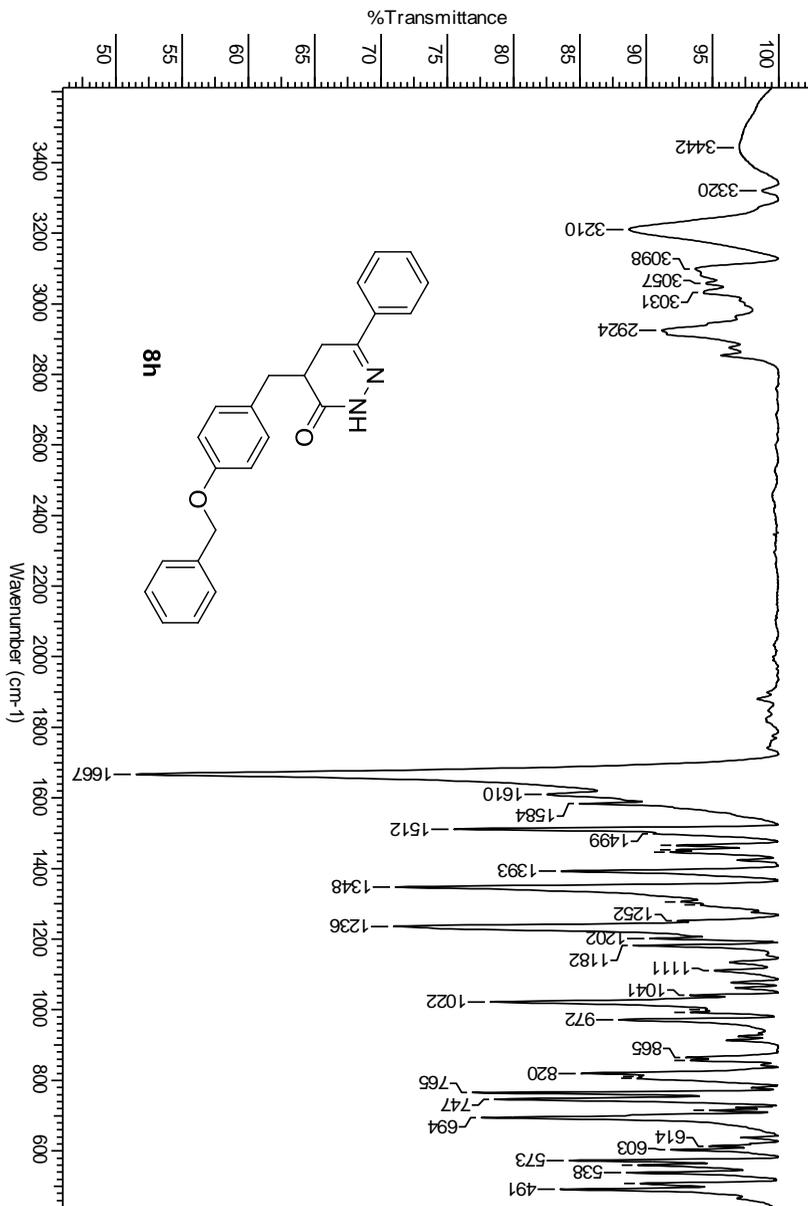
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8g**



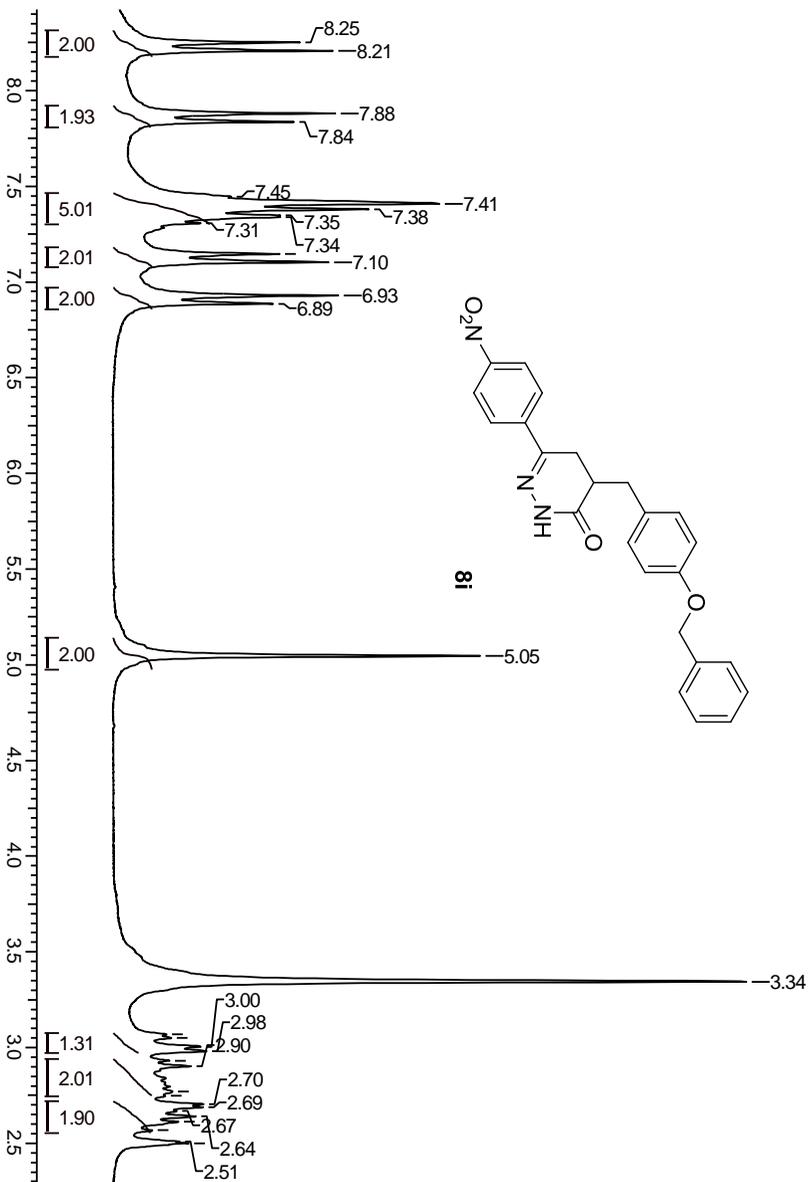
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **8h**



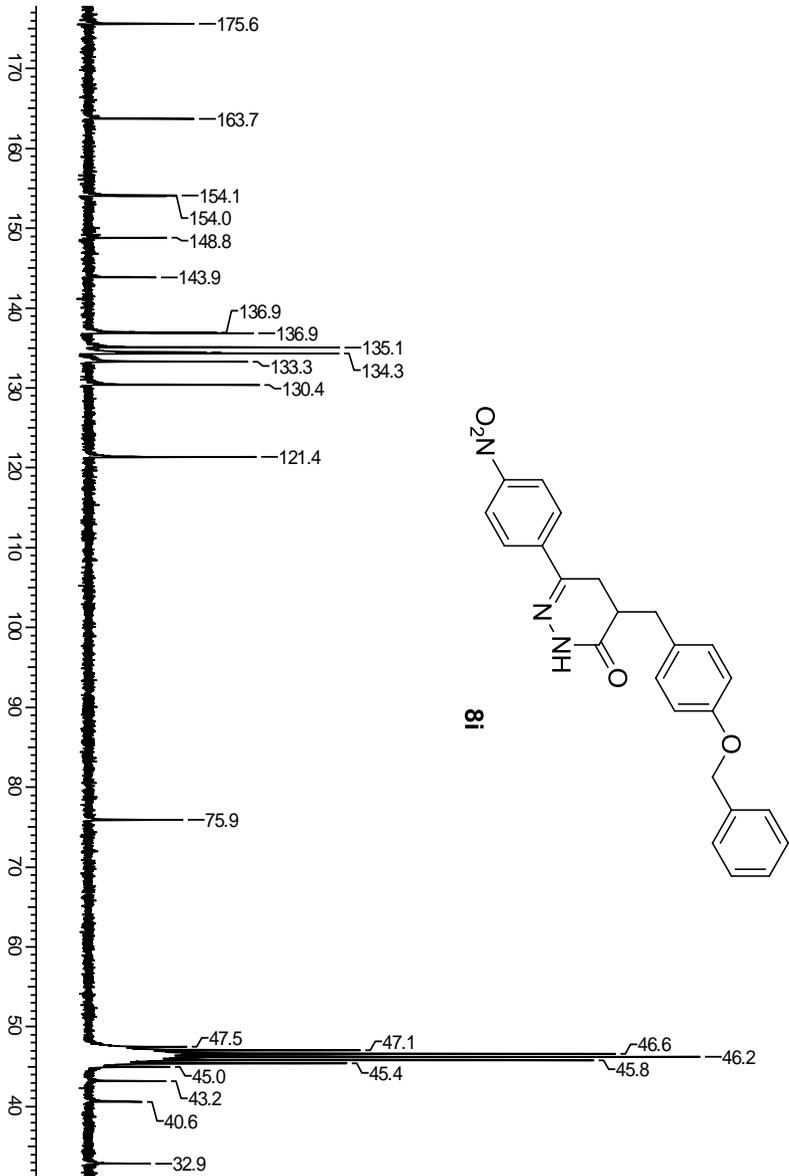
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8h**



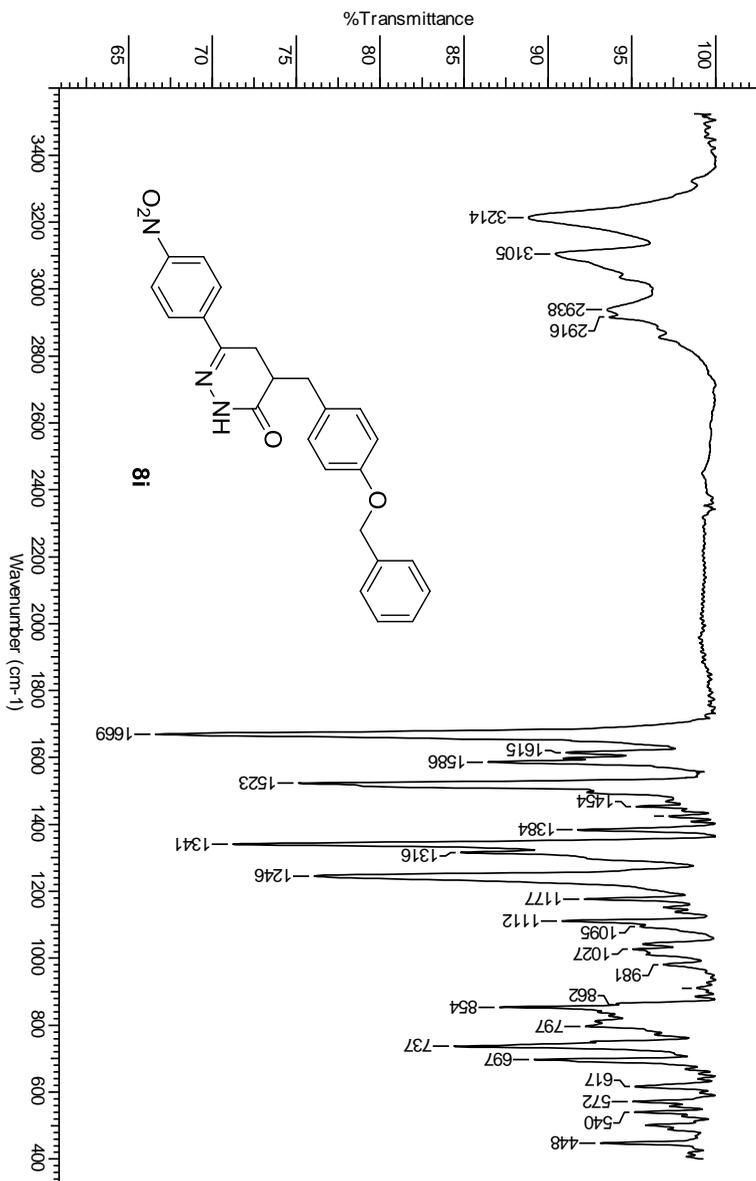
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **8h**



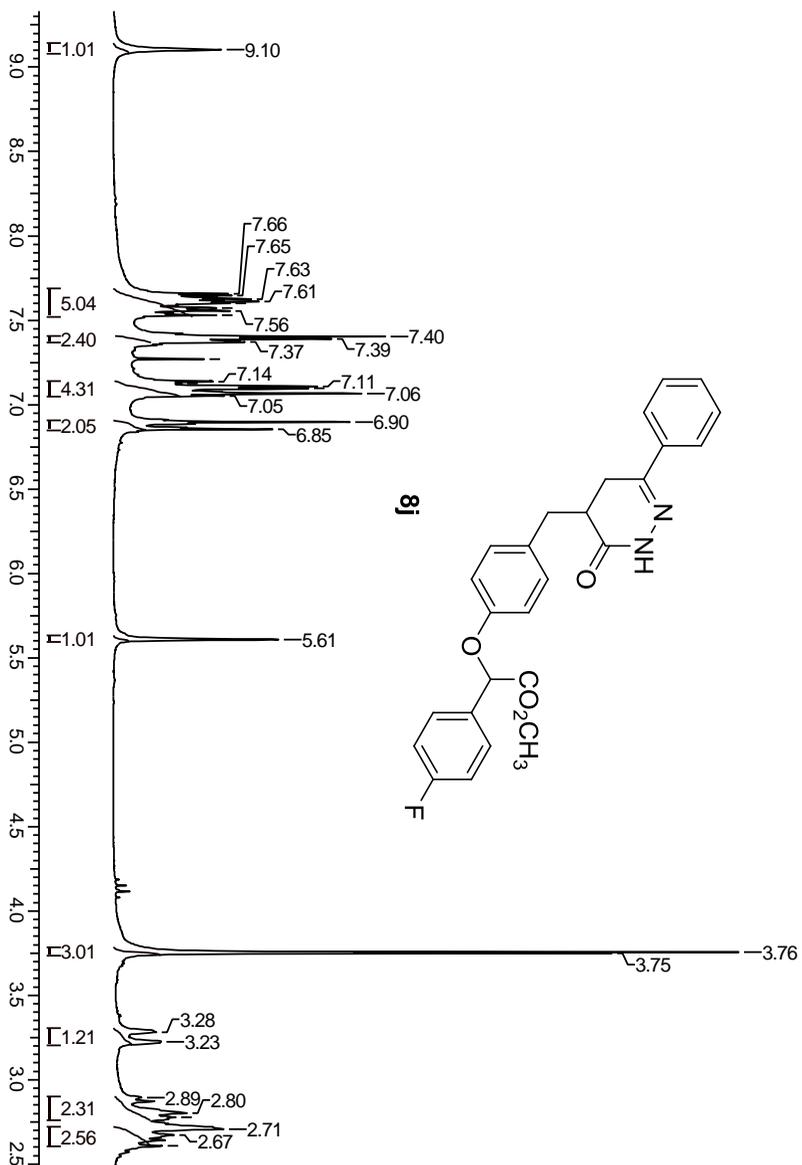
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **8i**



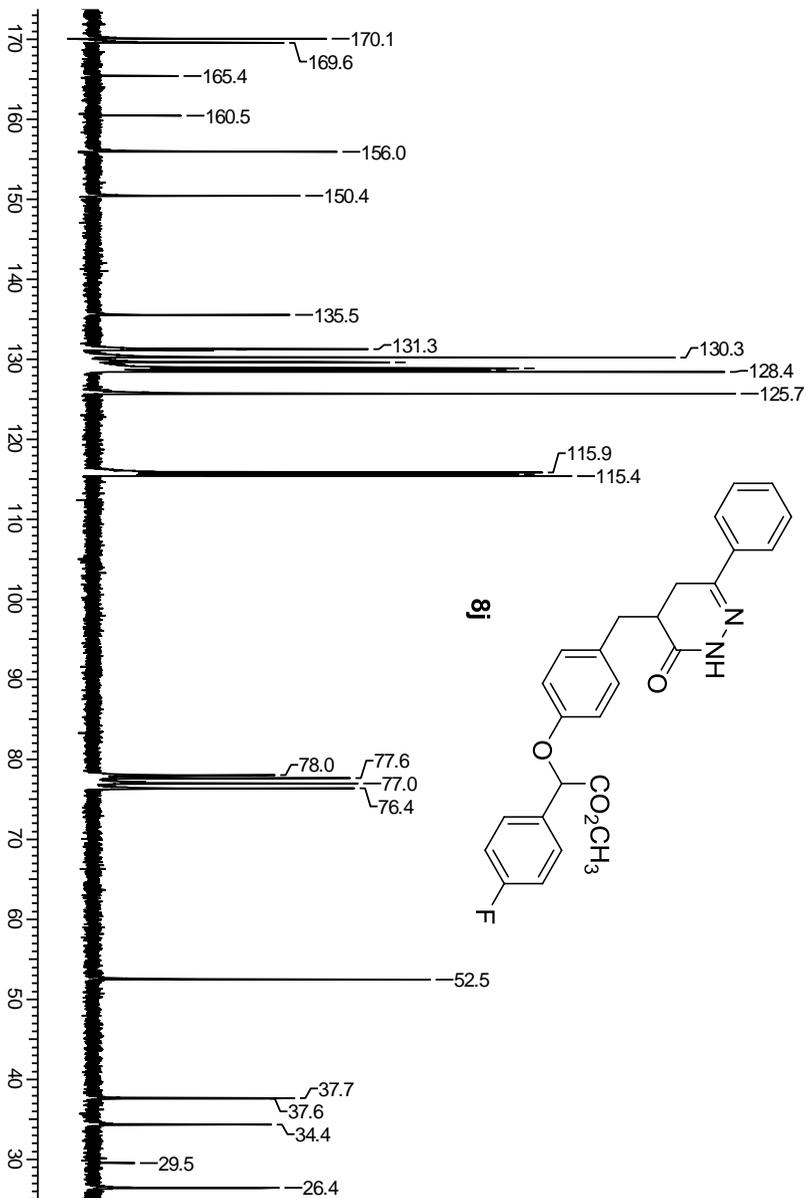
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **8i**



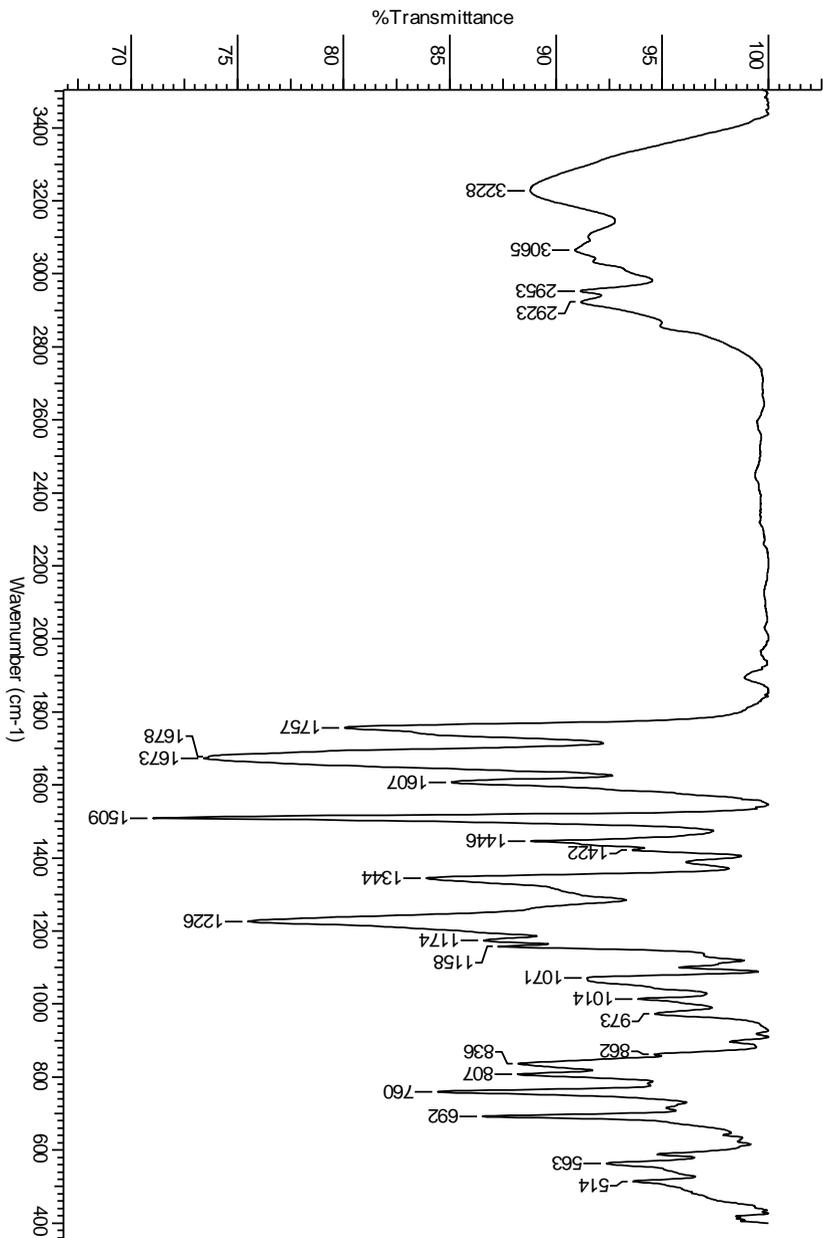
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **8i**



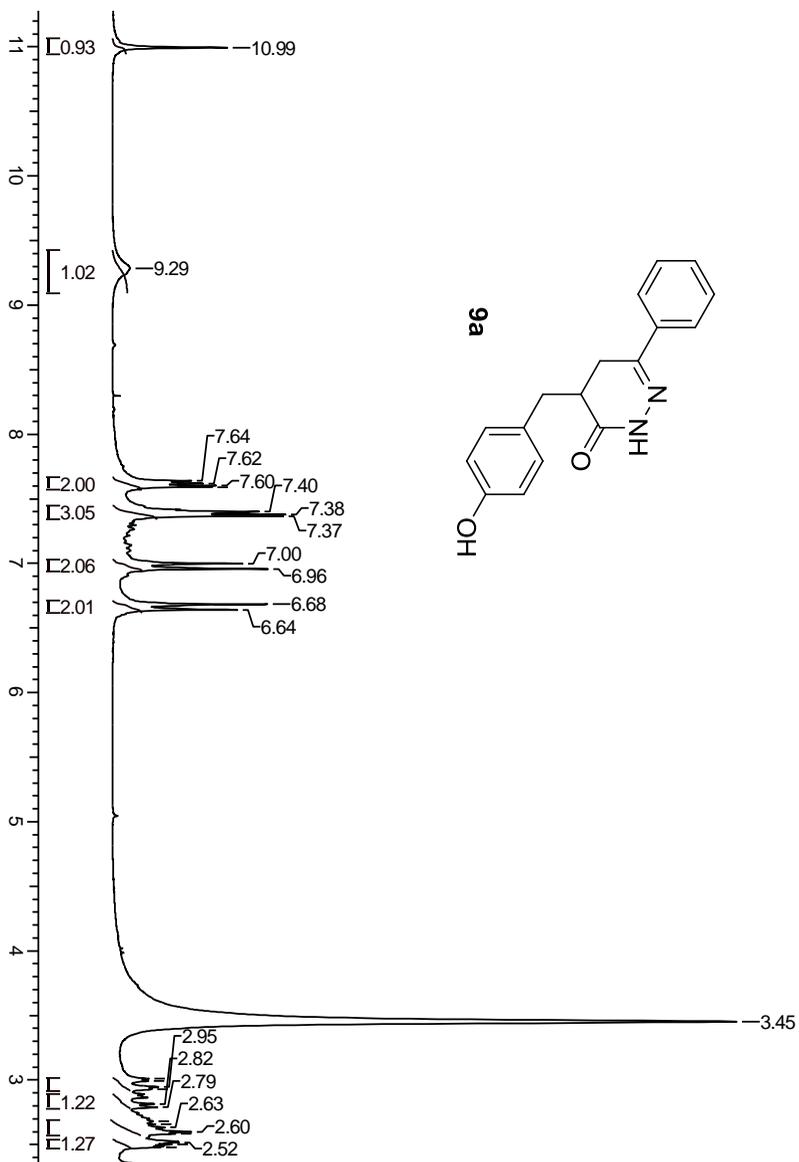
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8j**



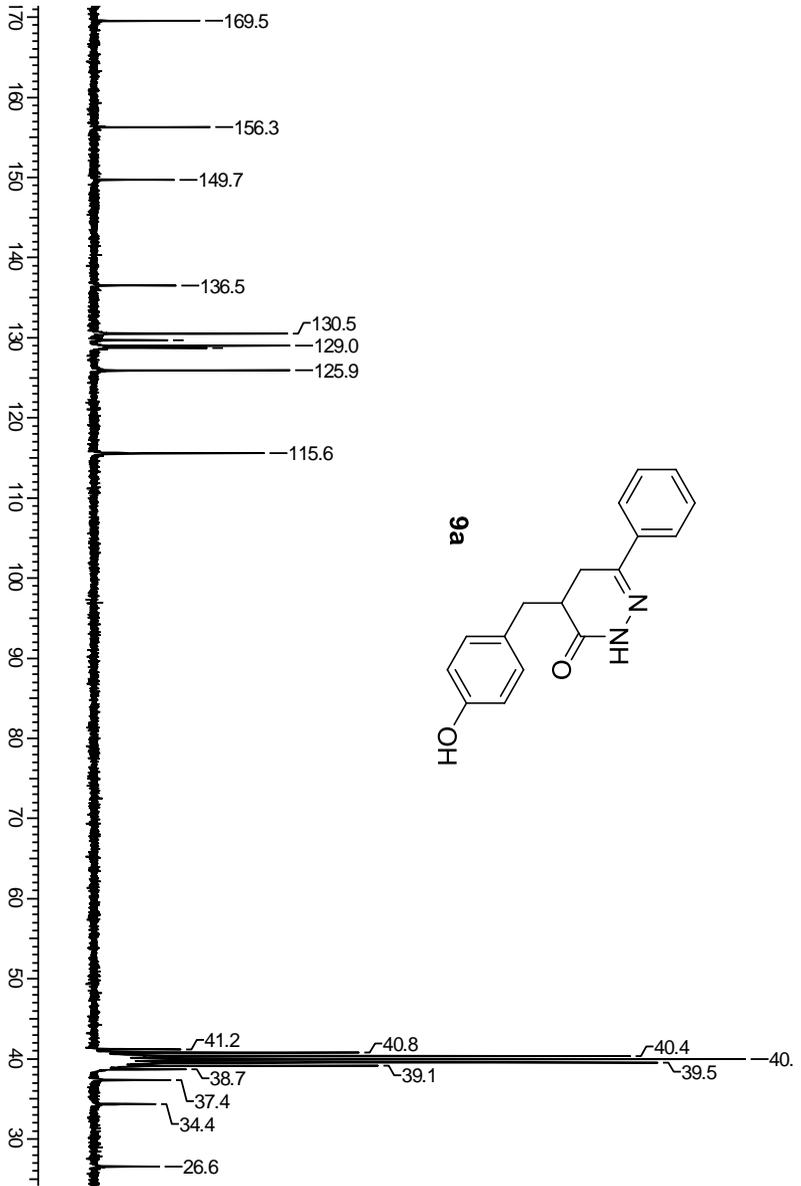
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8j**



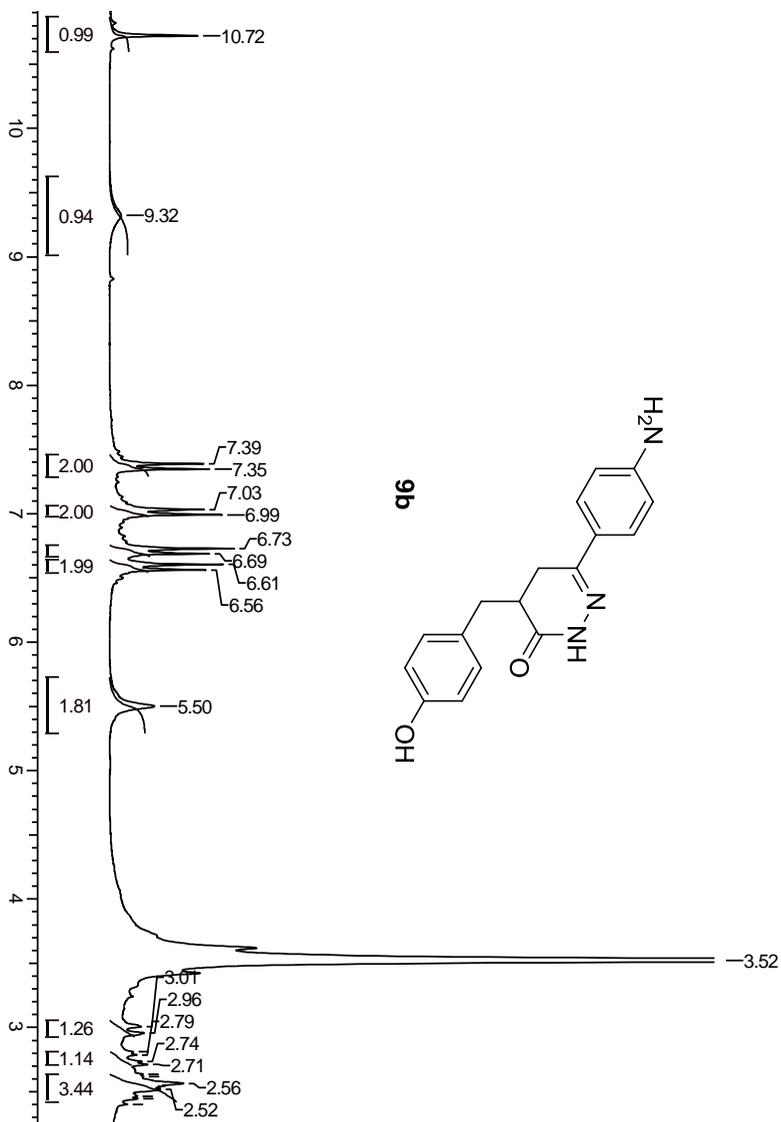
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **8j**



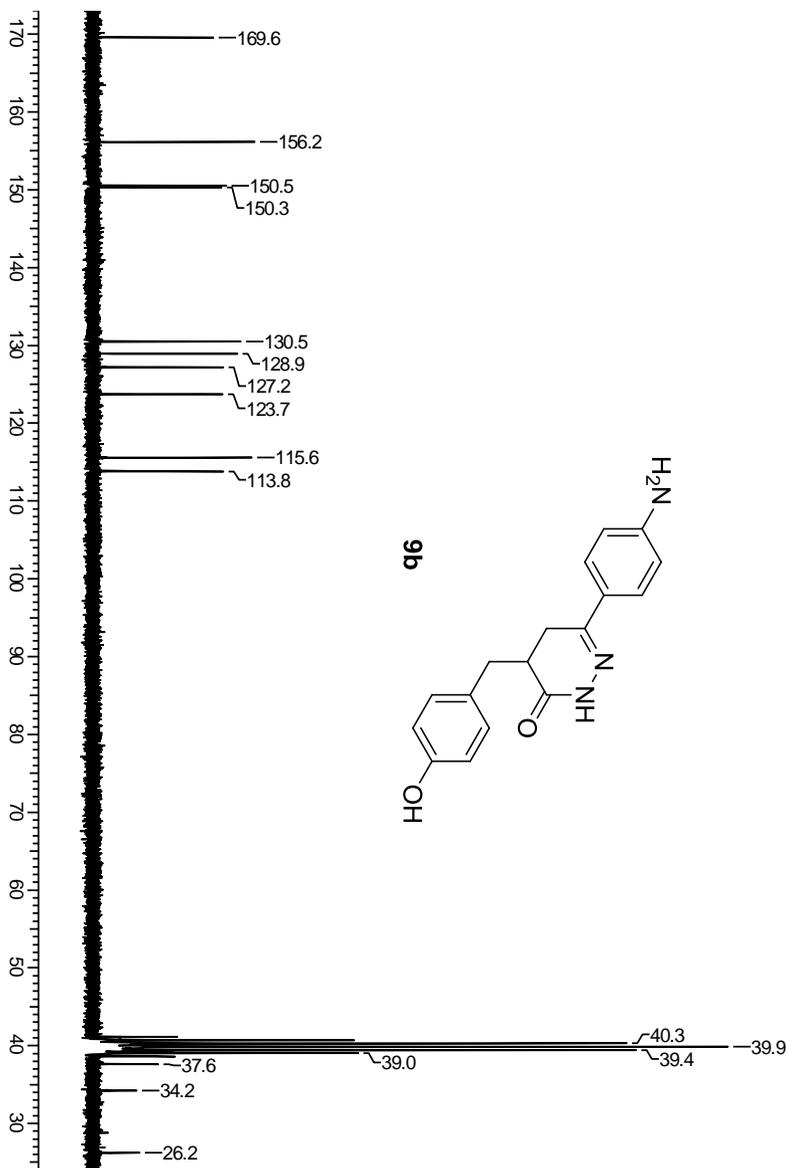
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **9a**



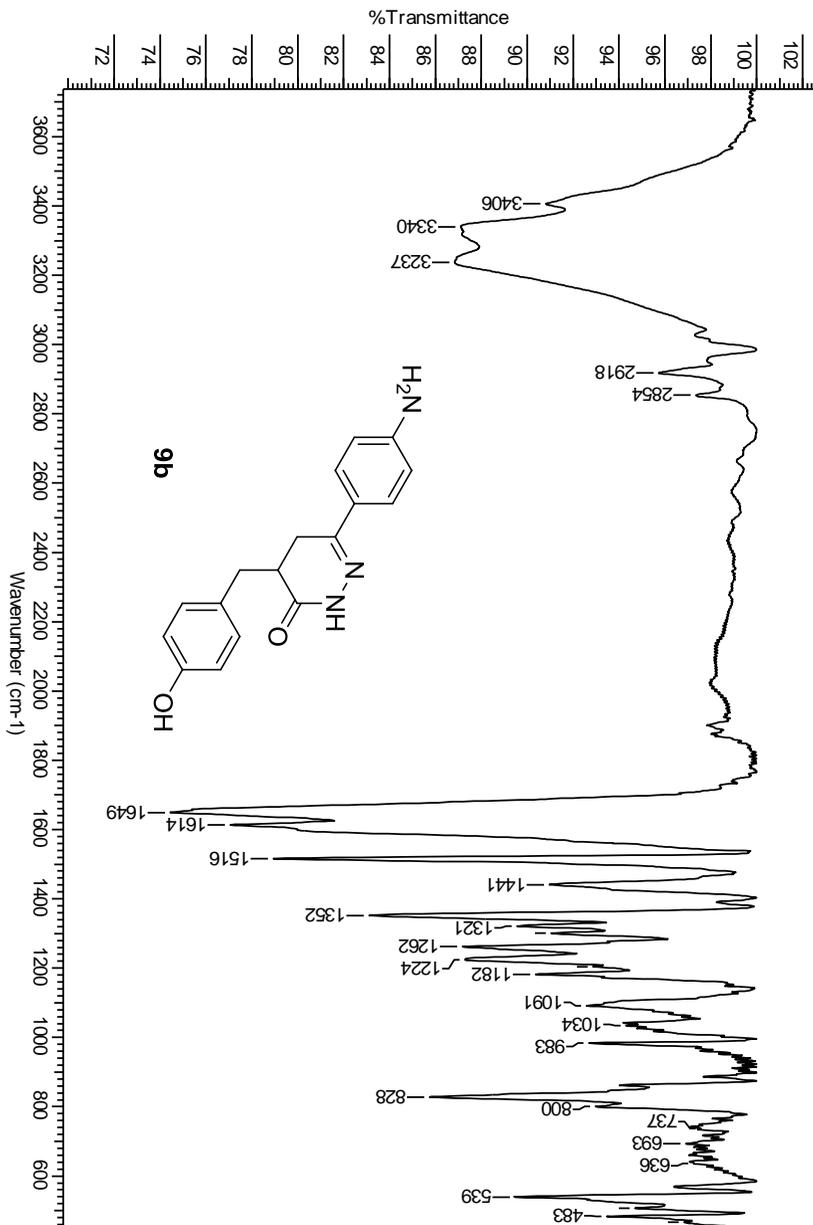
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **9a**



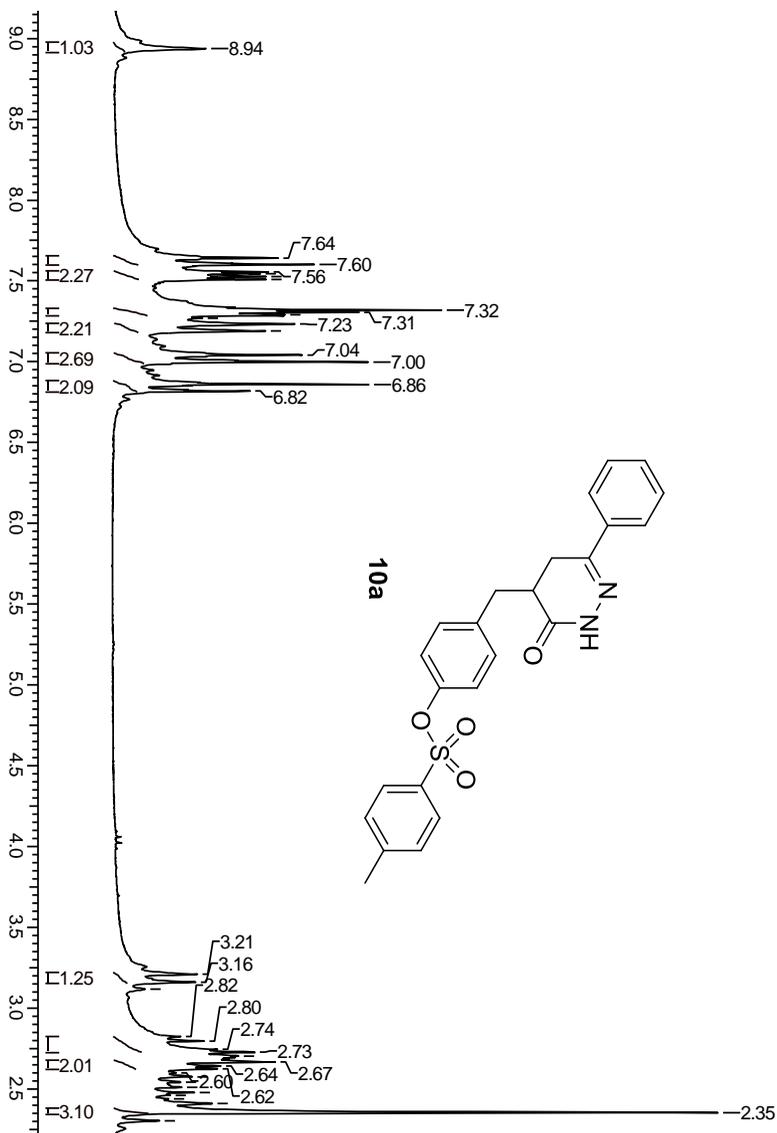
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **9b**



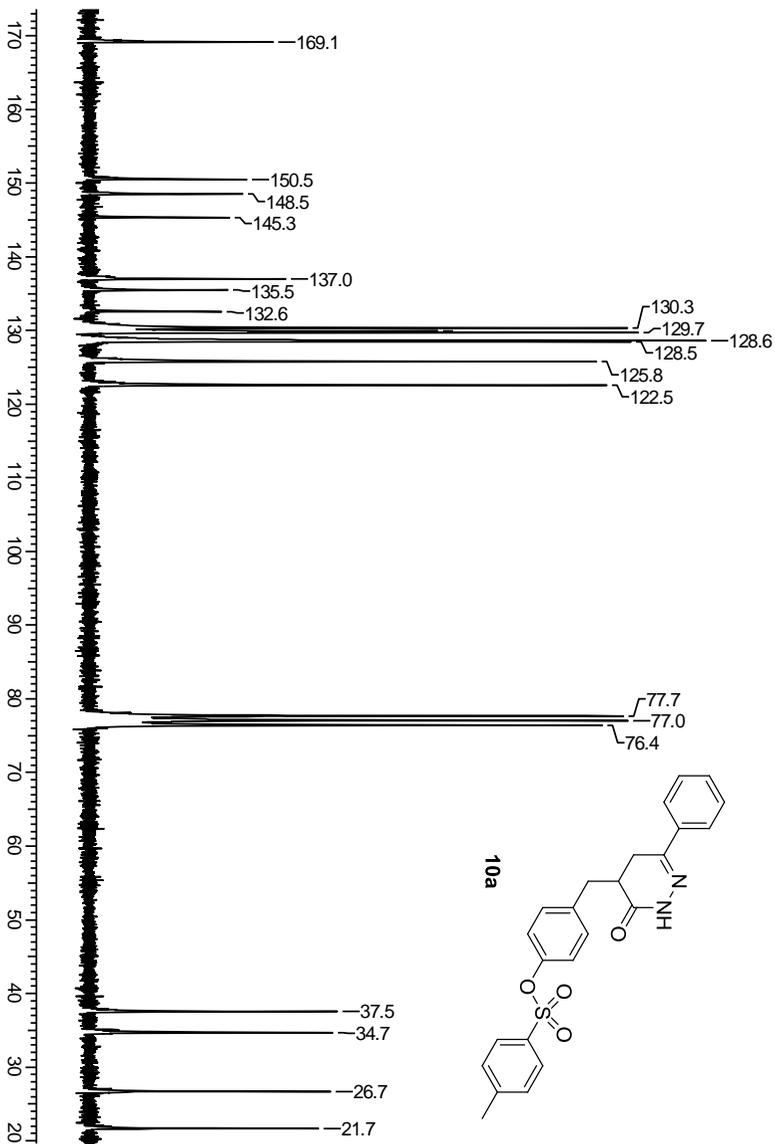
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **9b**



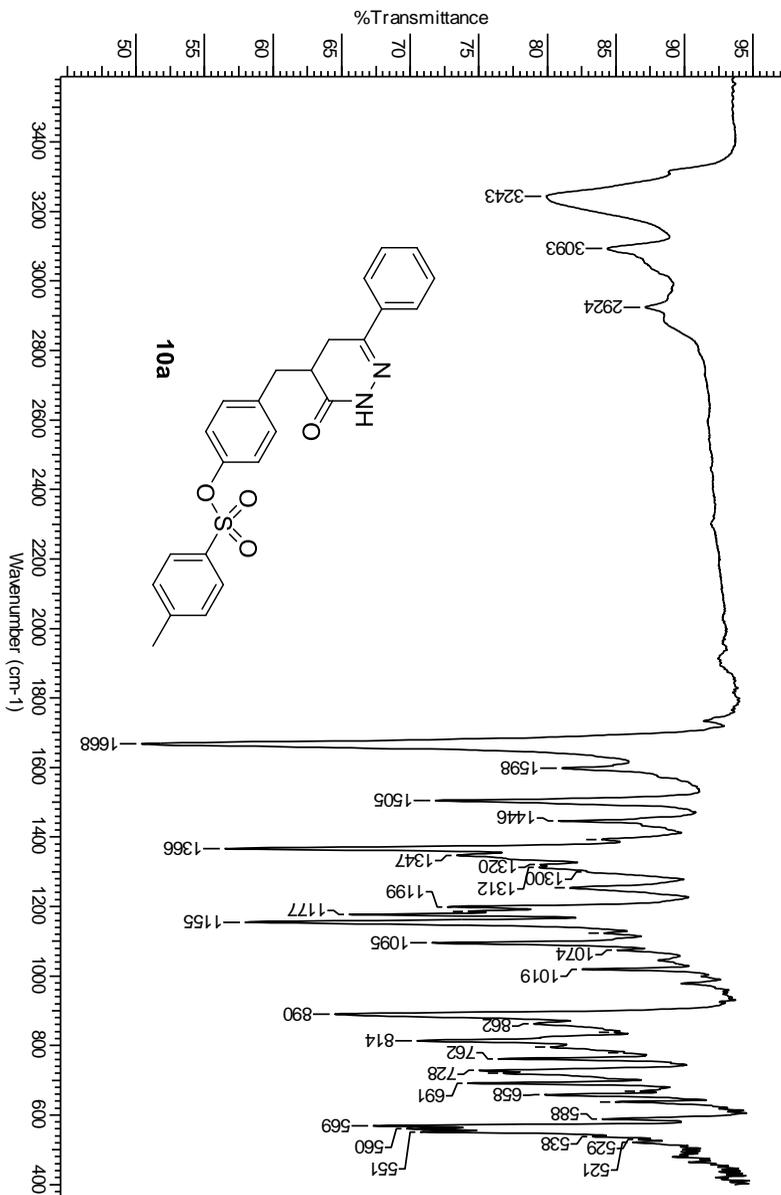
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **9b**



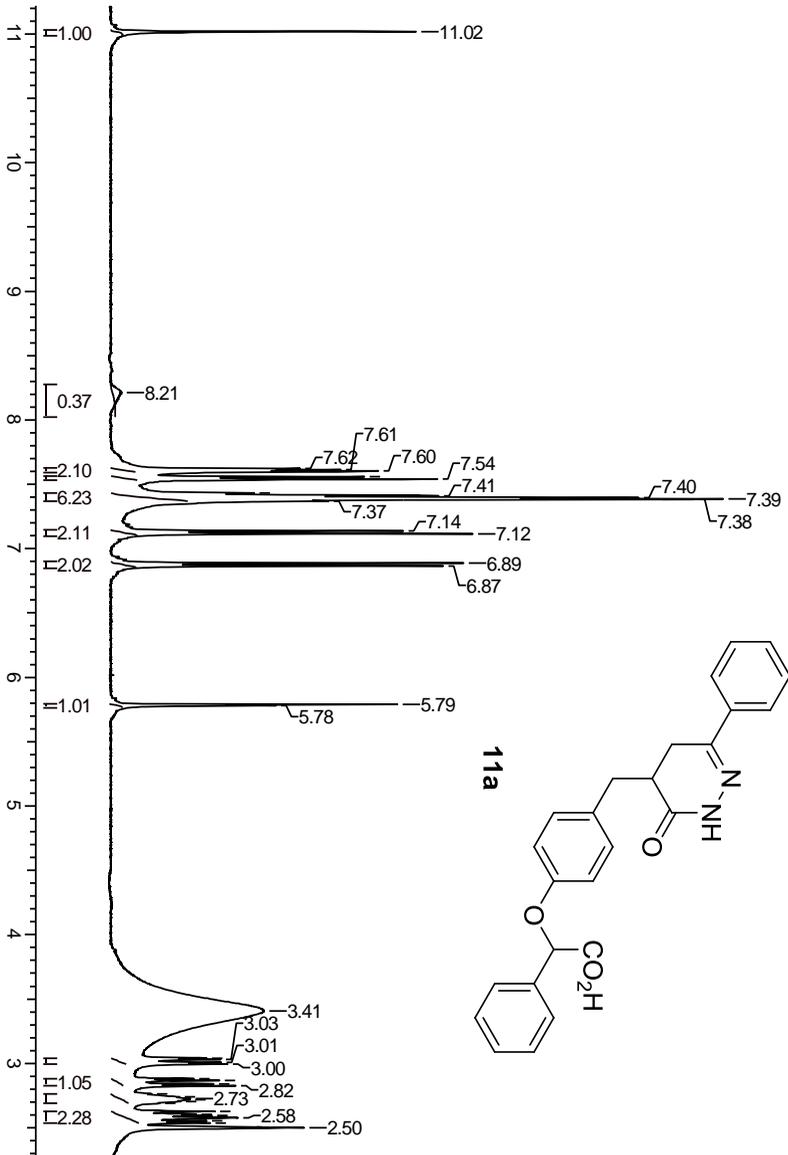
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **10a**



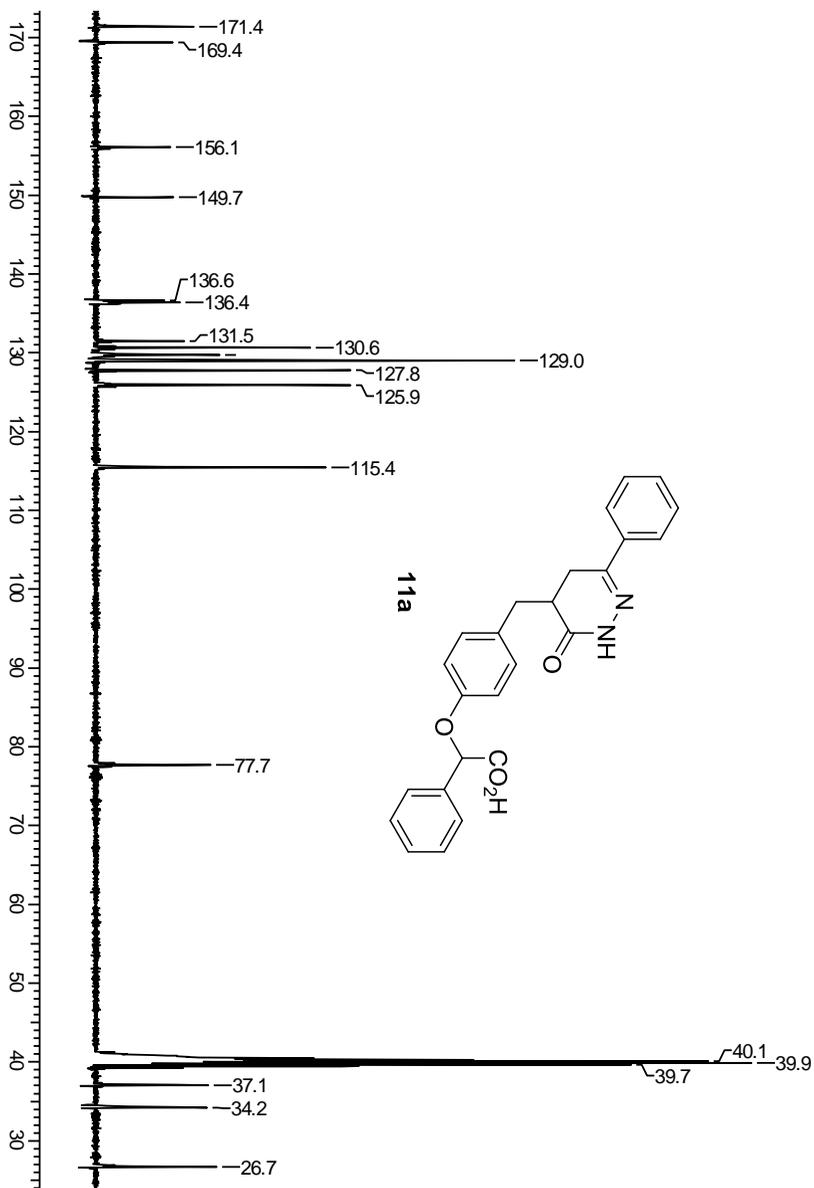
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **10a**



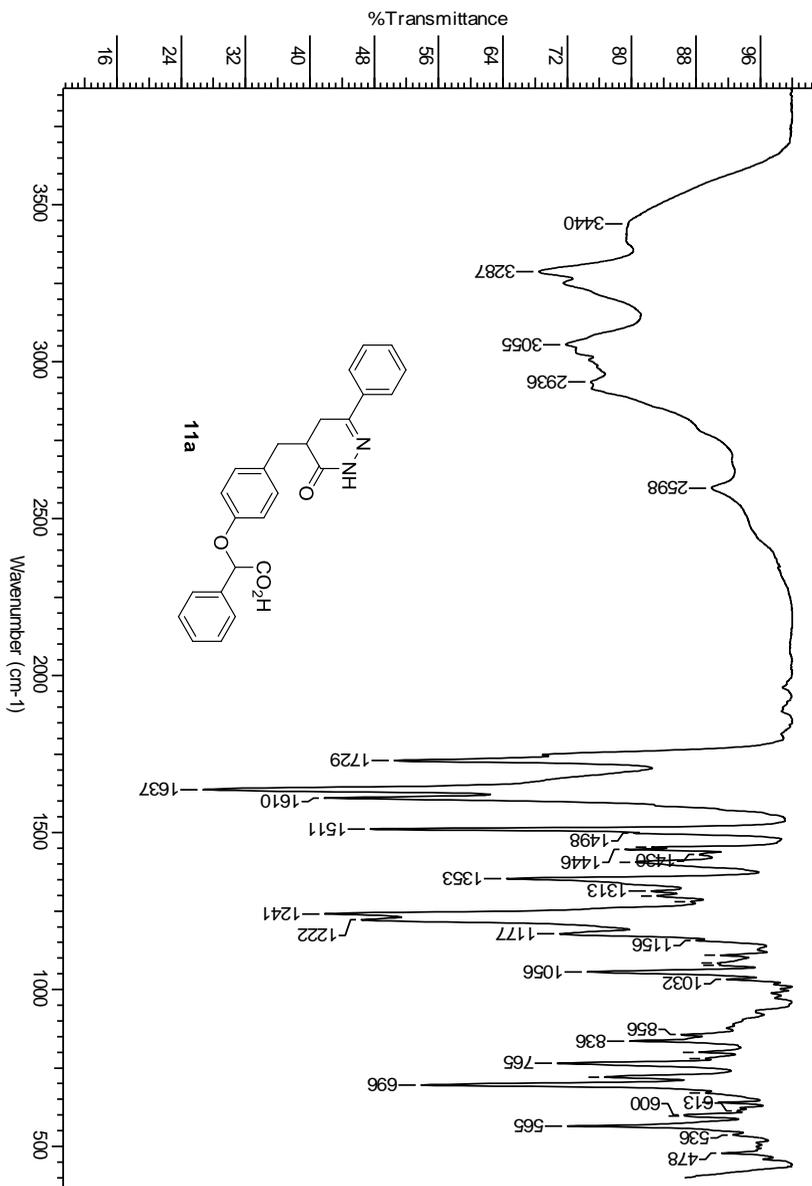
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **10a**



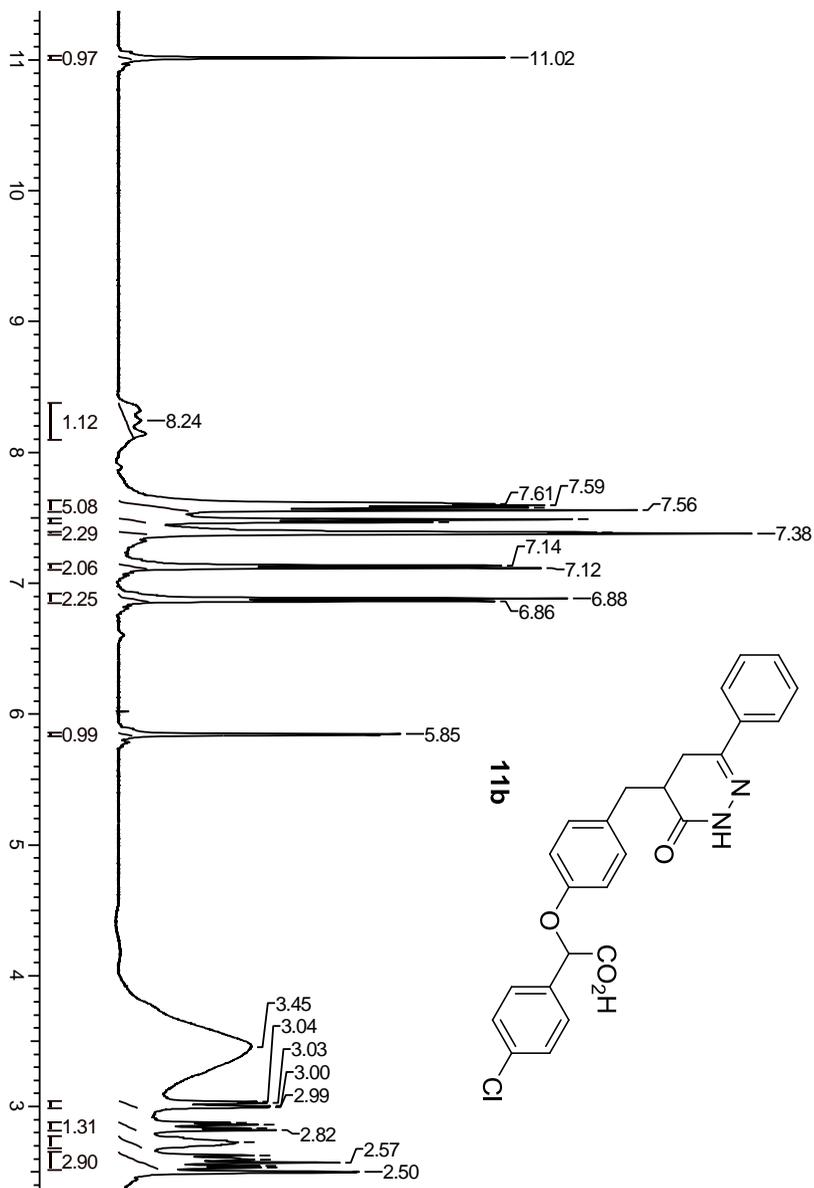
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **11a**



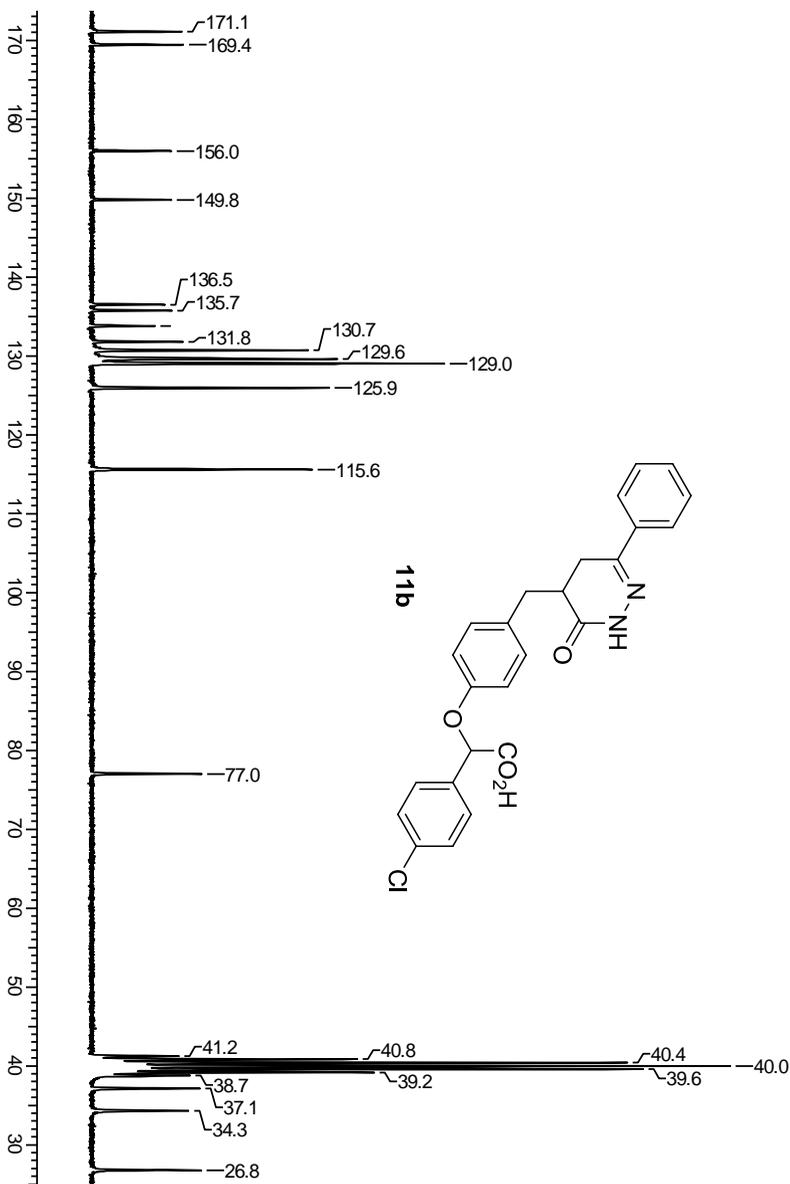
spectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **11a**



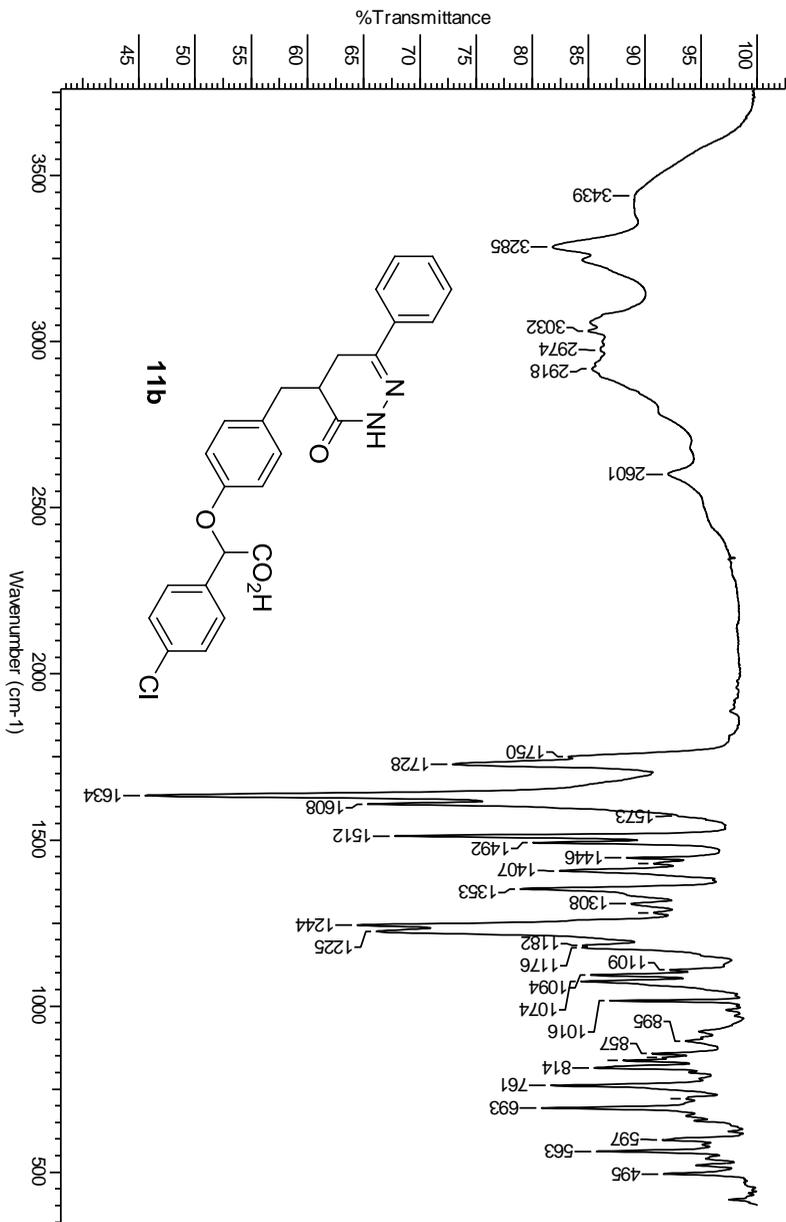
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **11a**



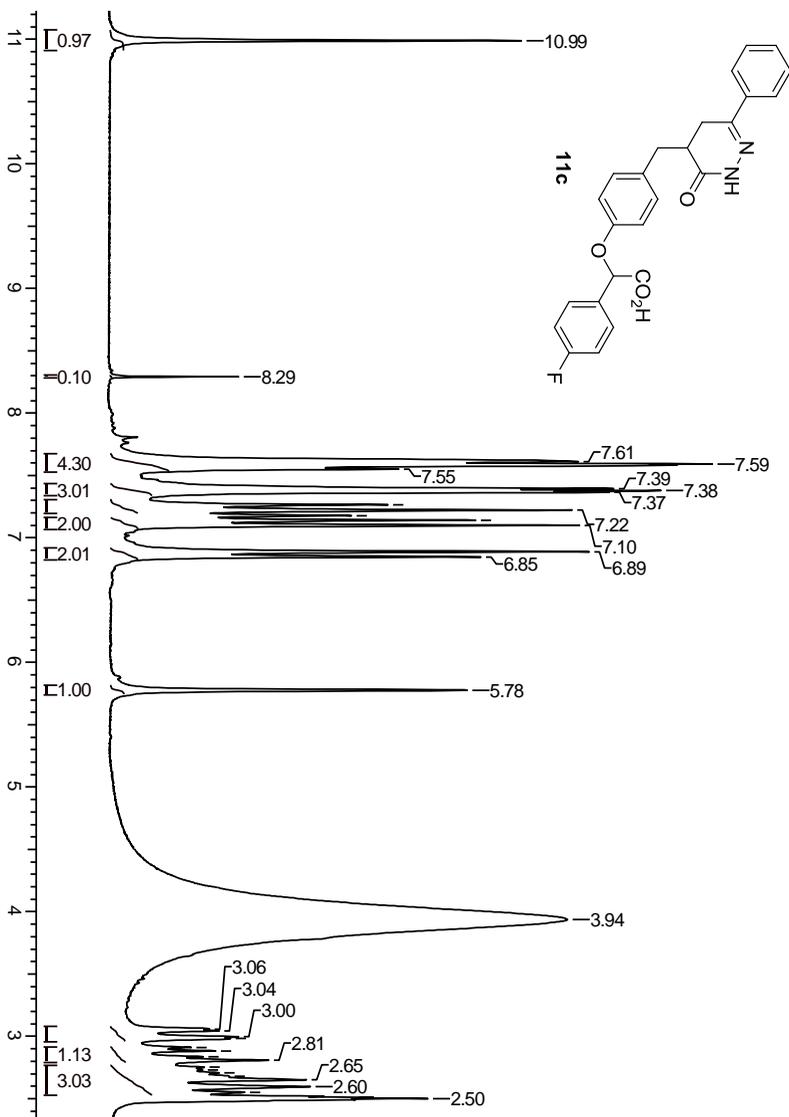
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **11b**



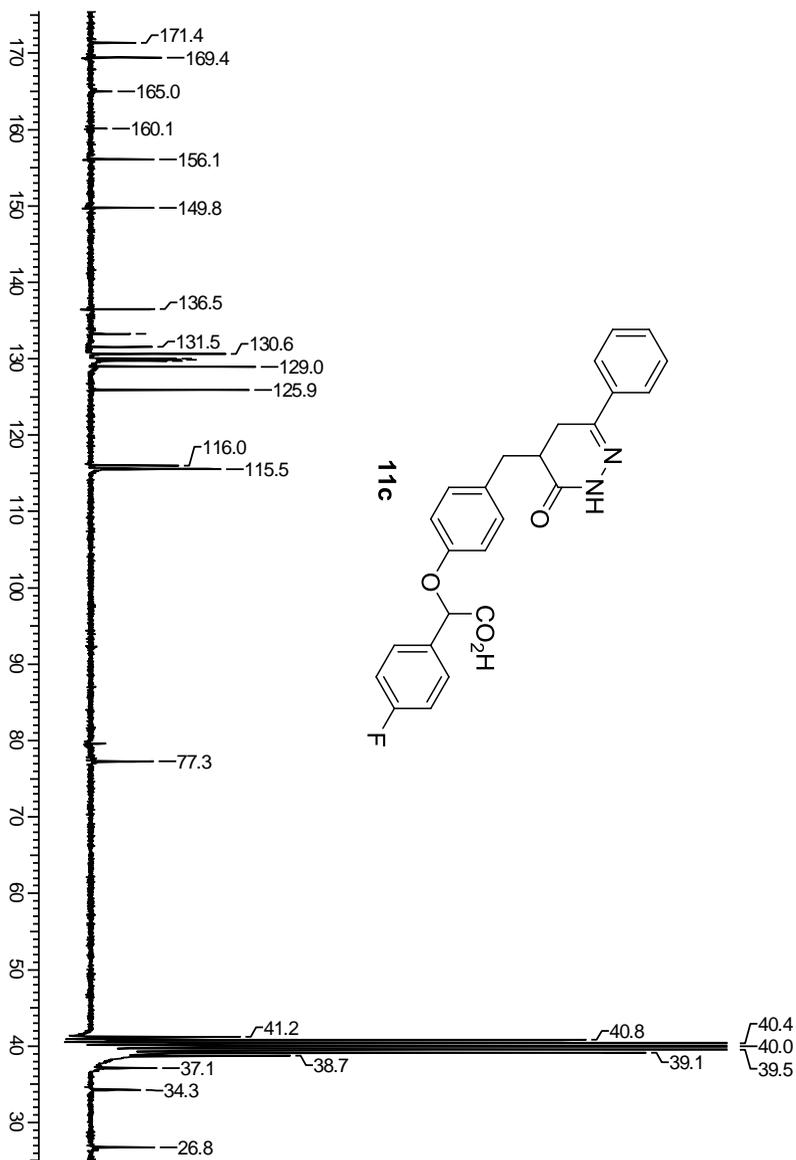
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **11b**



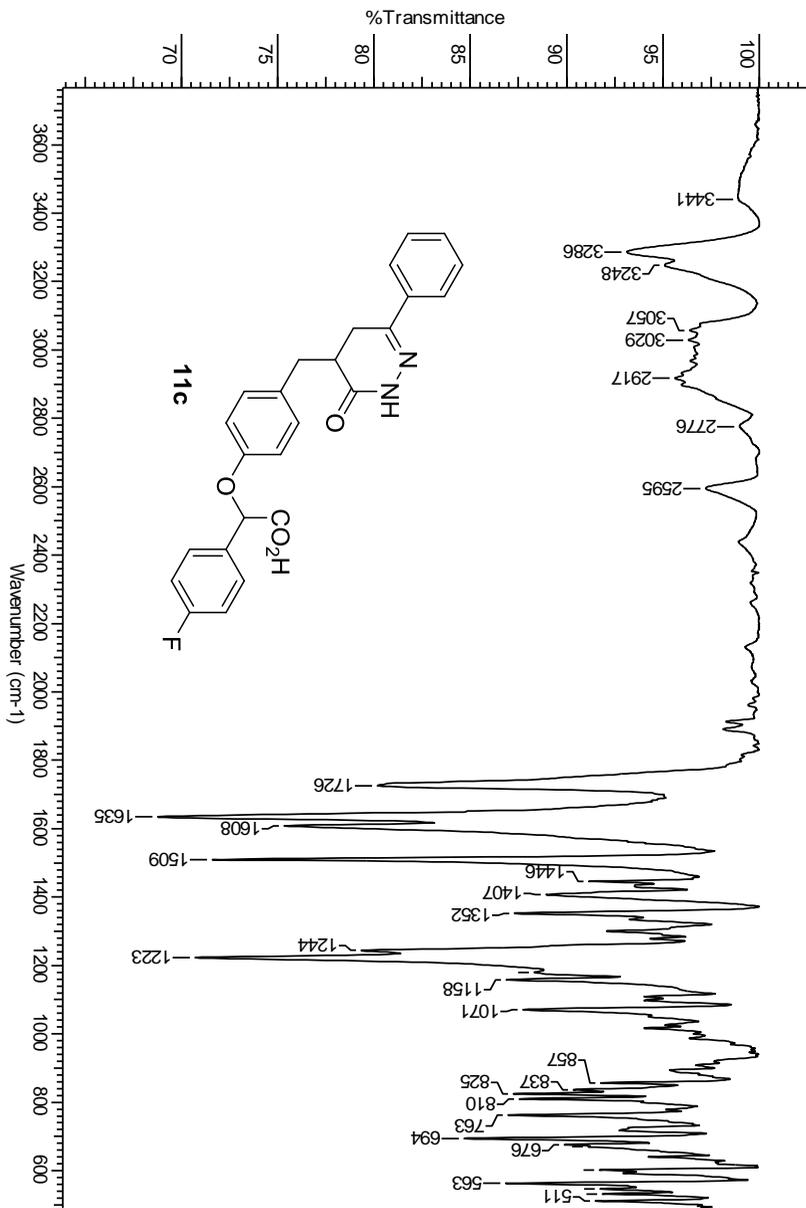
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **11b**



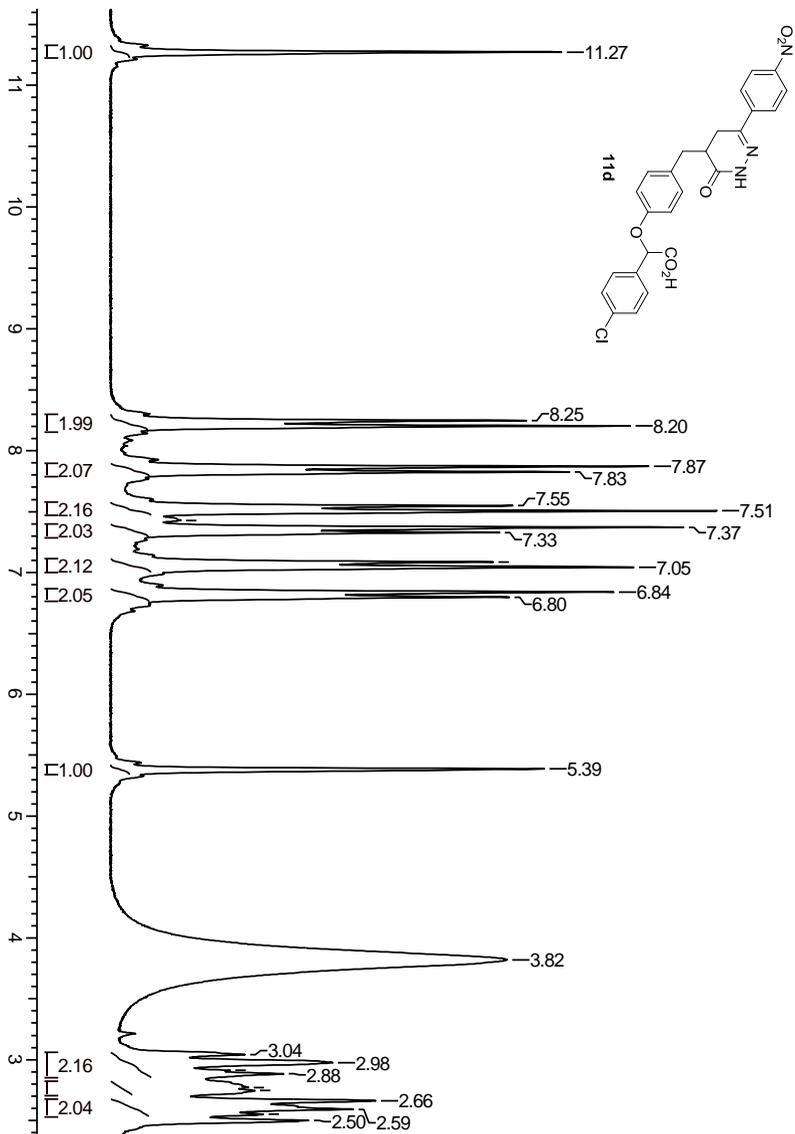
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **11c**



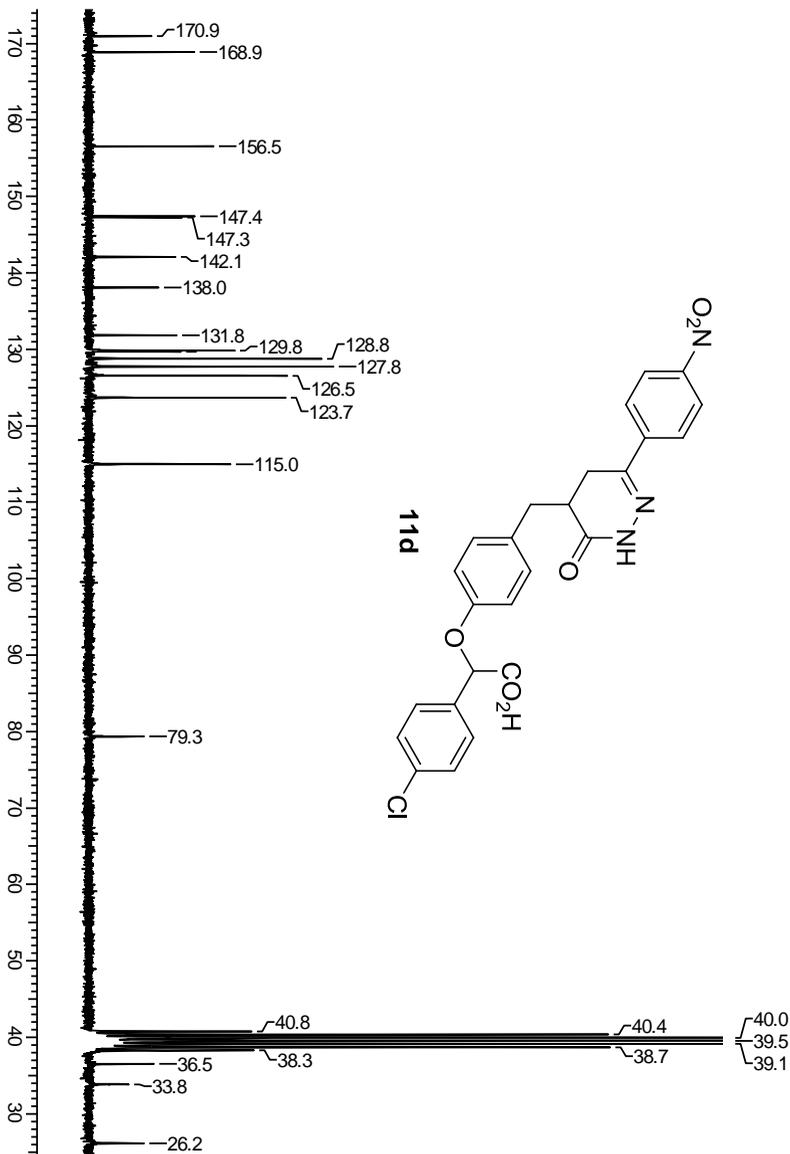
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **11c**



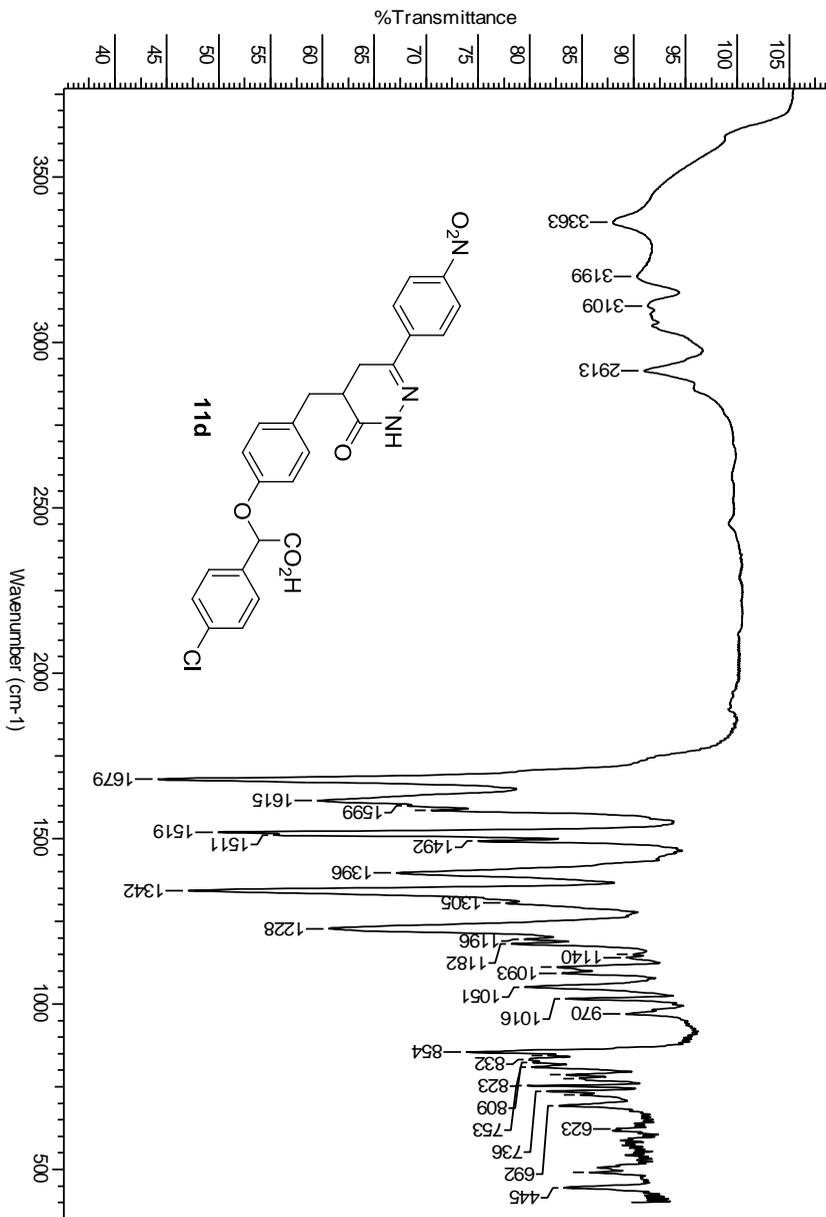
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **11c**



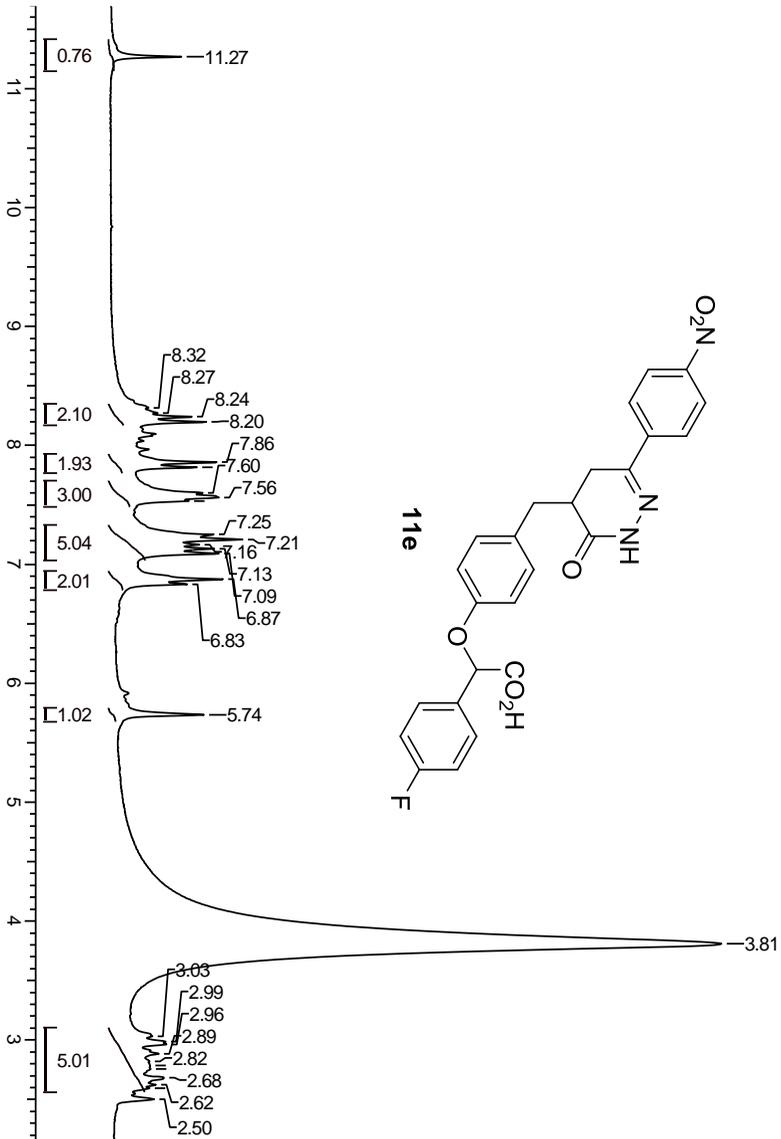
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **11d**



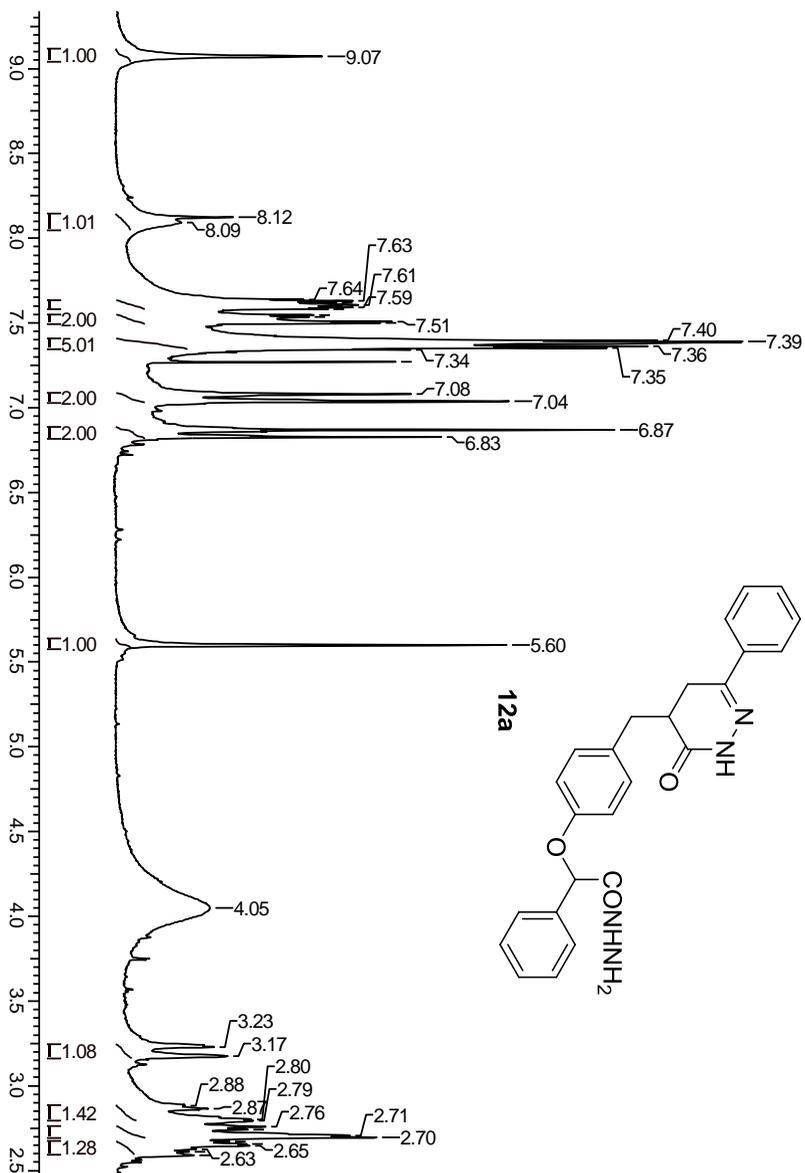
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **11d**



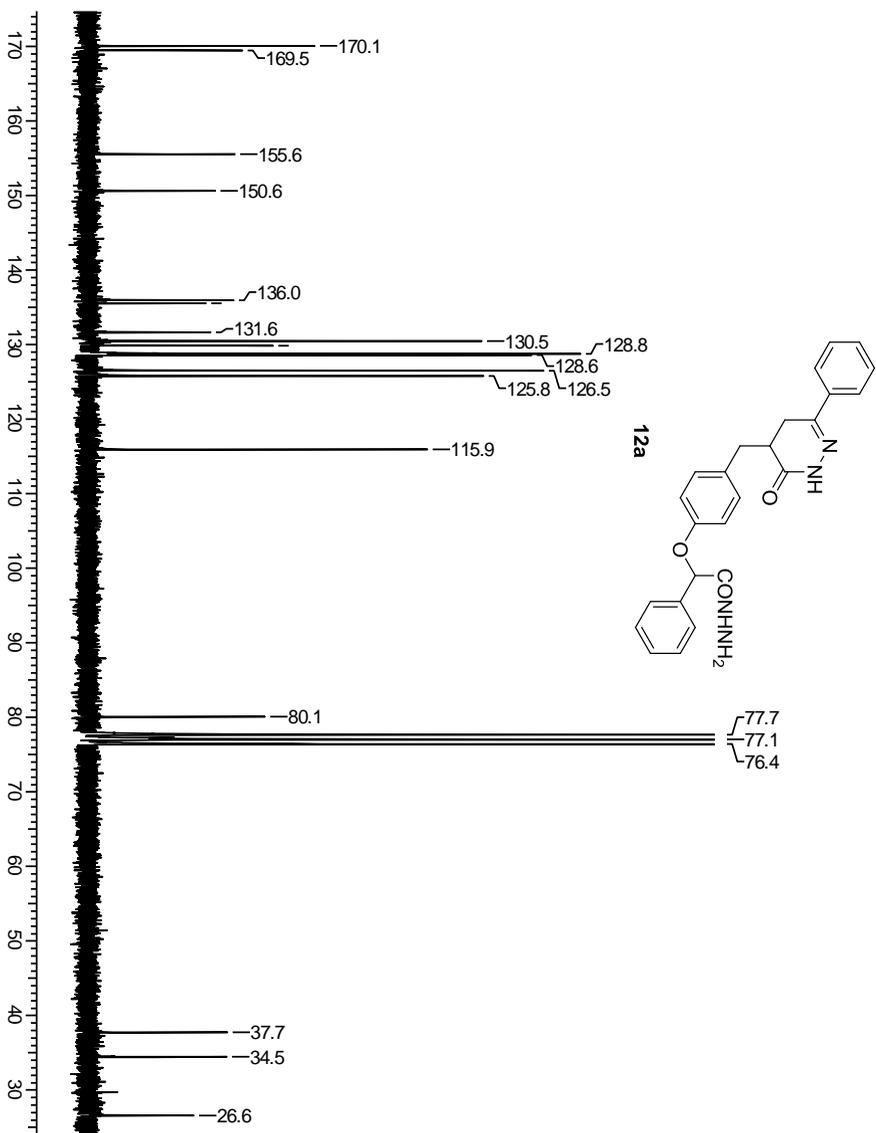
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **11d**



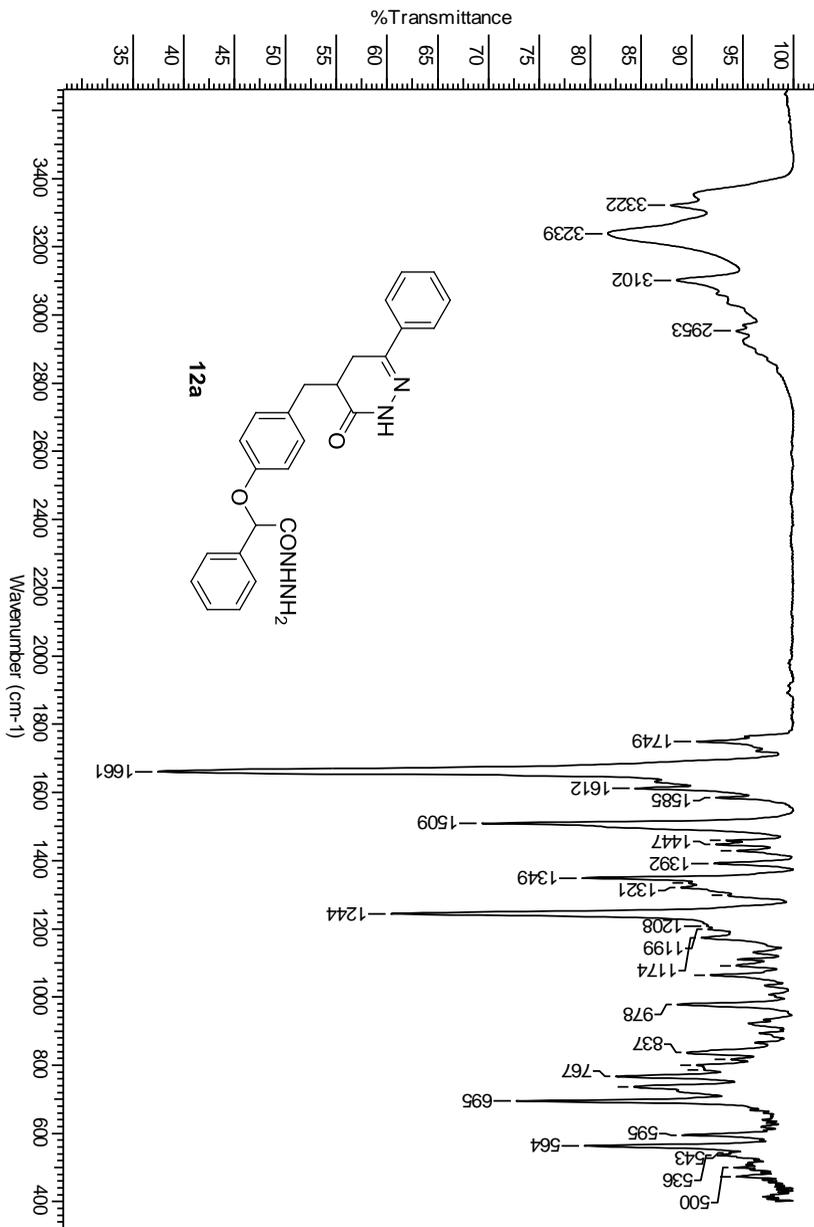
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **11e**



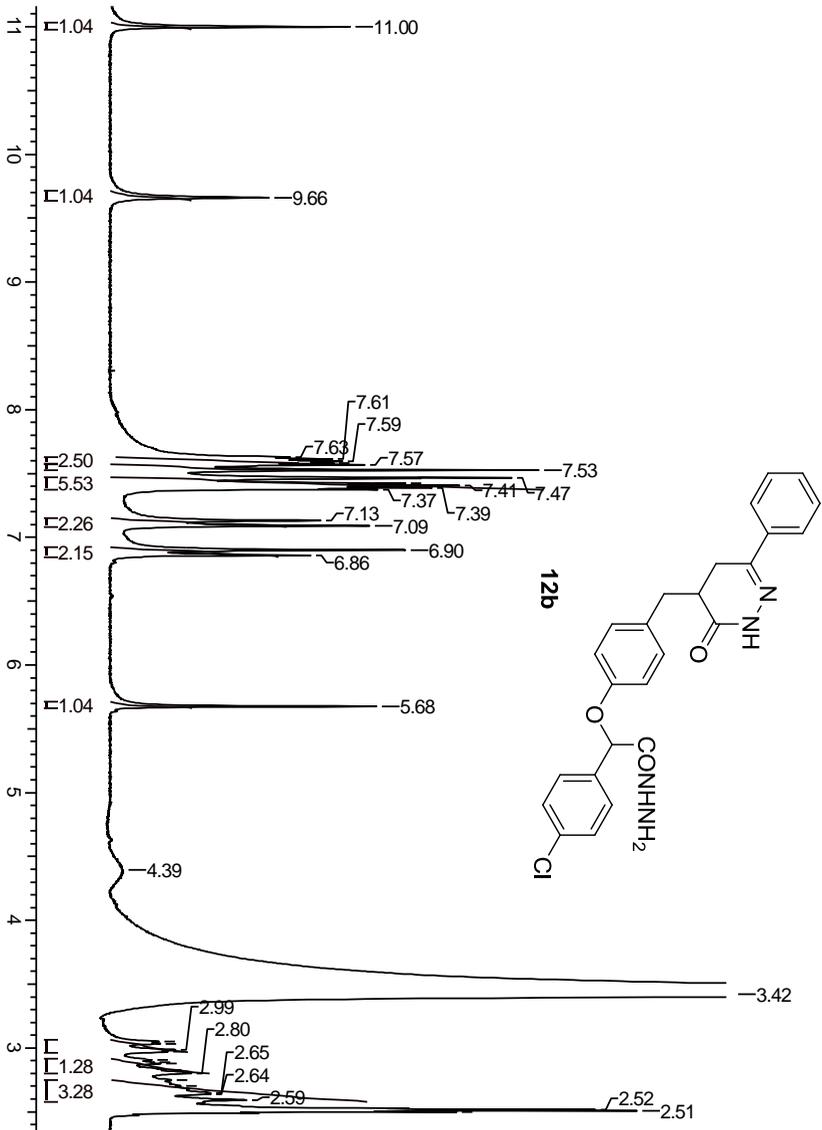
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12a**



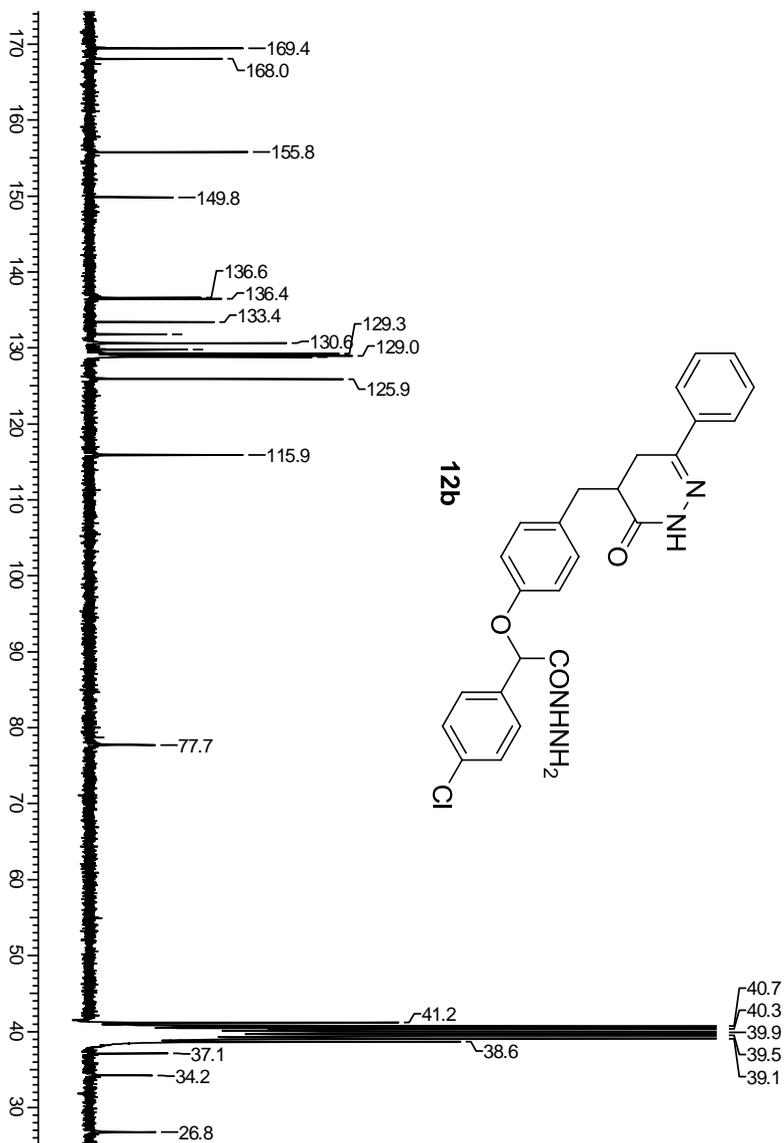
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12a**



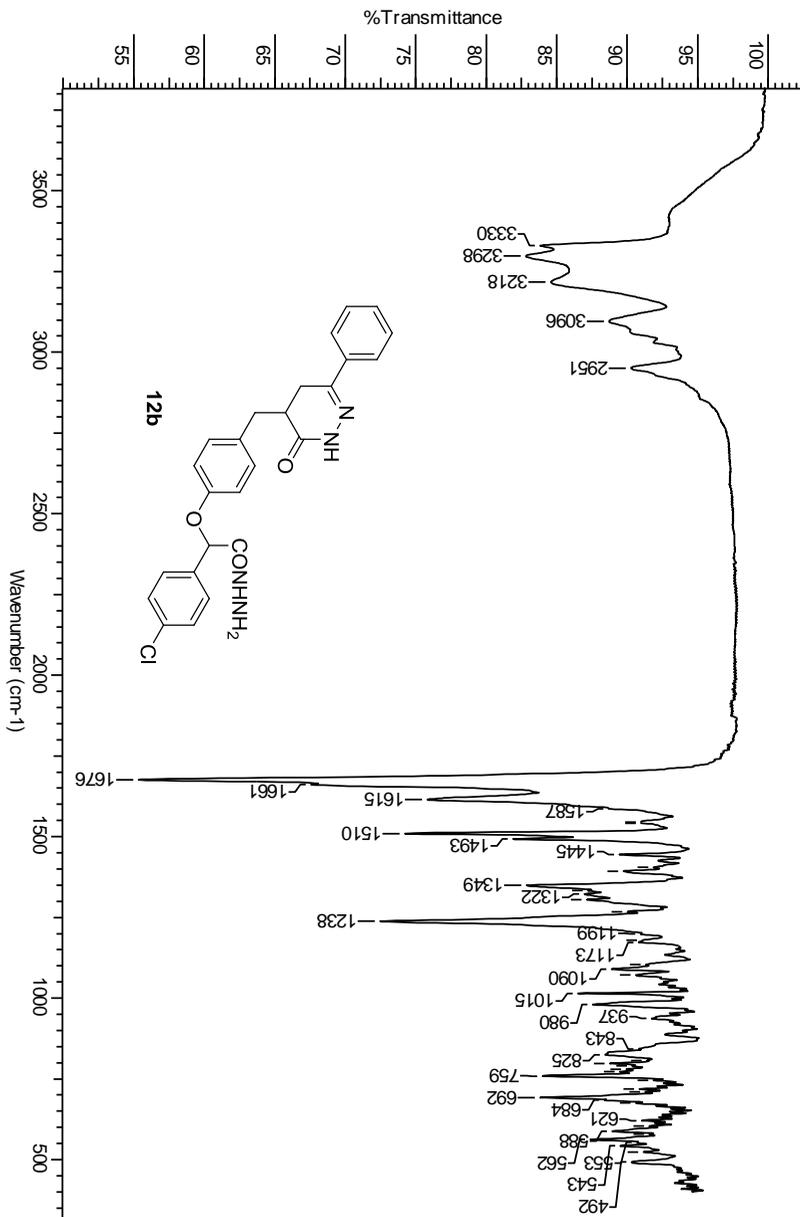
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **12a**



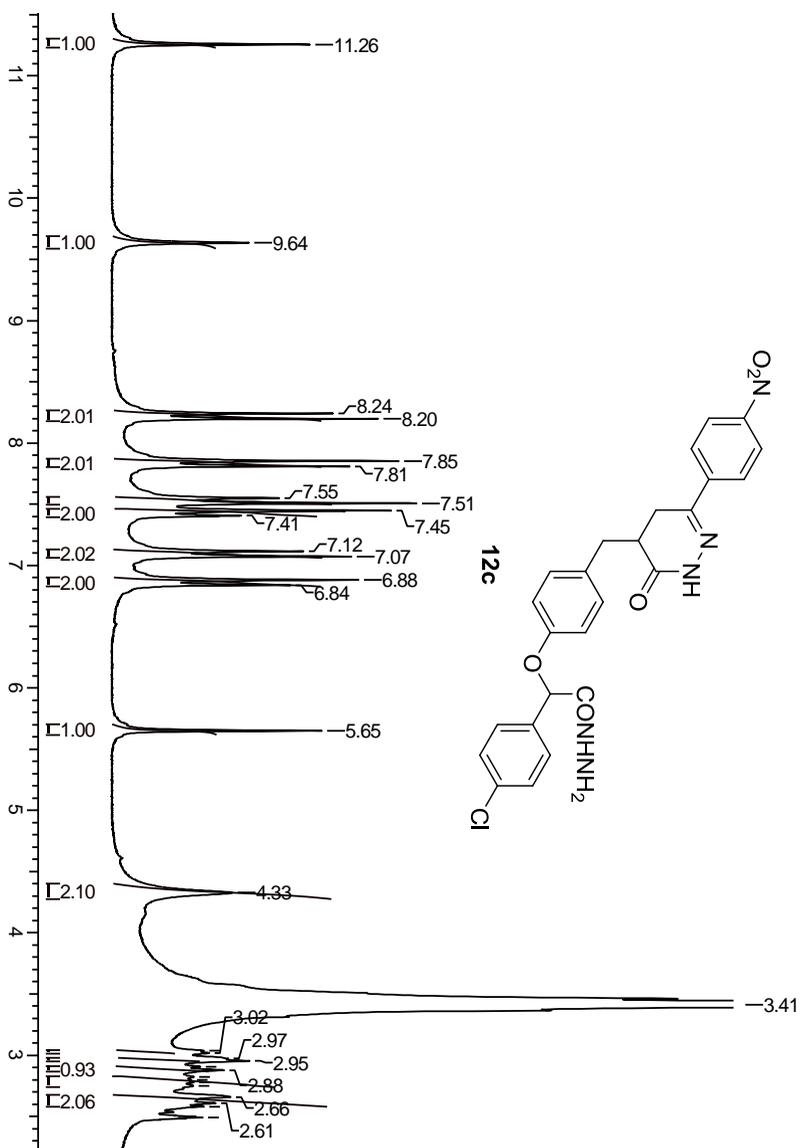
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **12b**



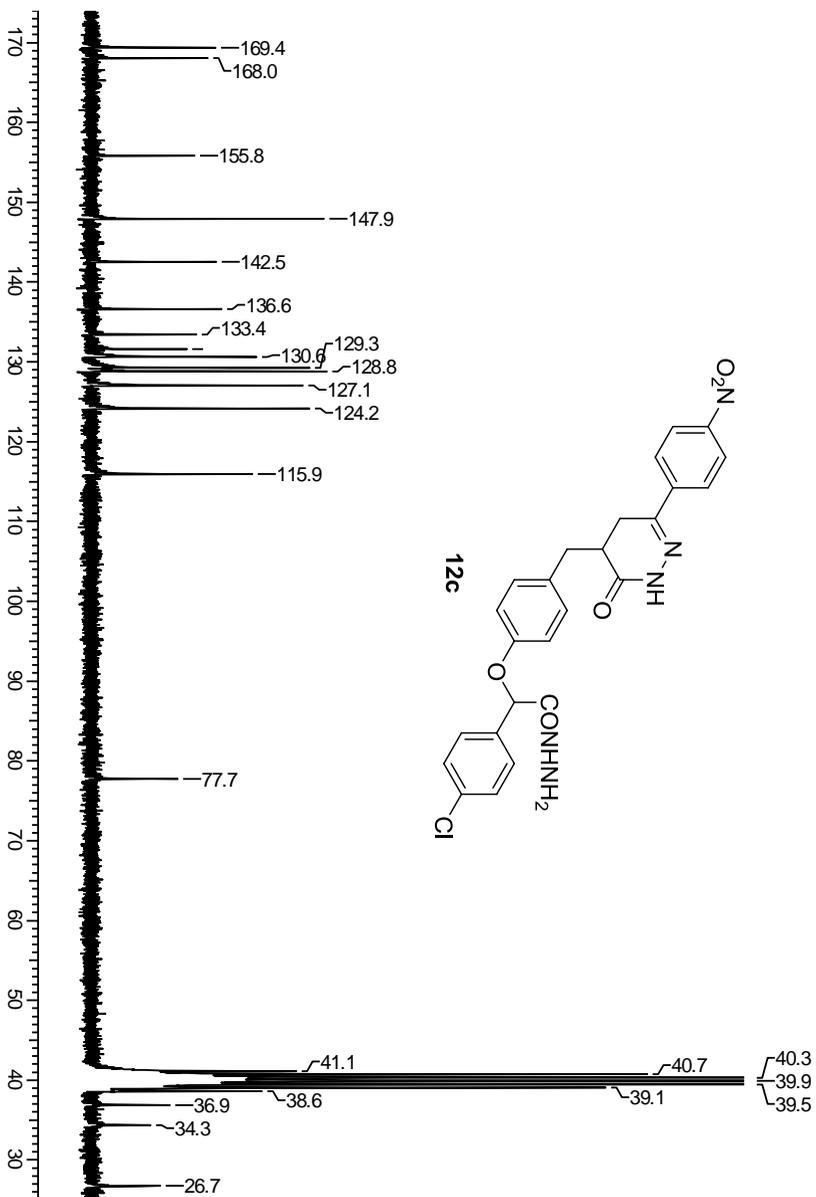
Espectro e RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **12b**



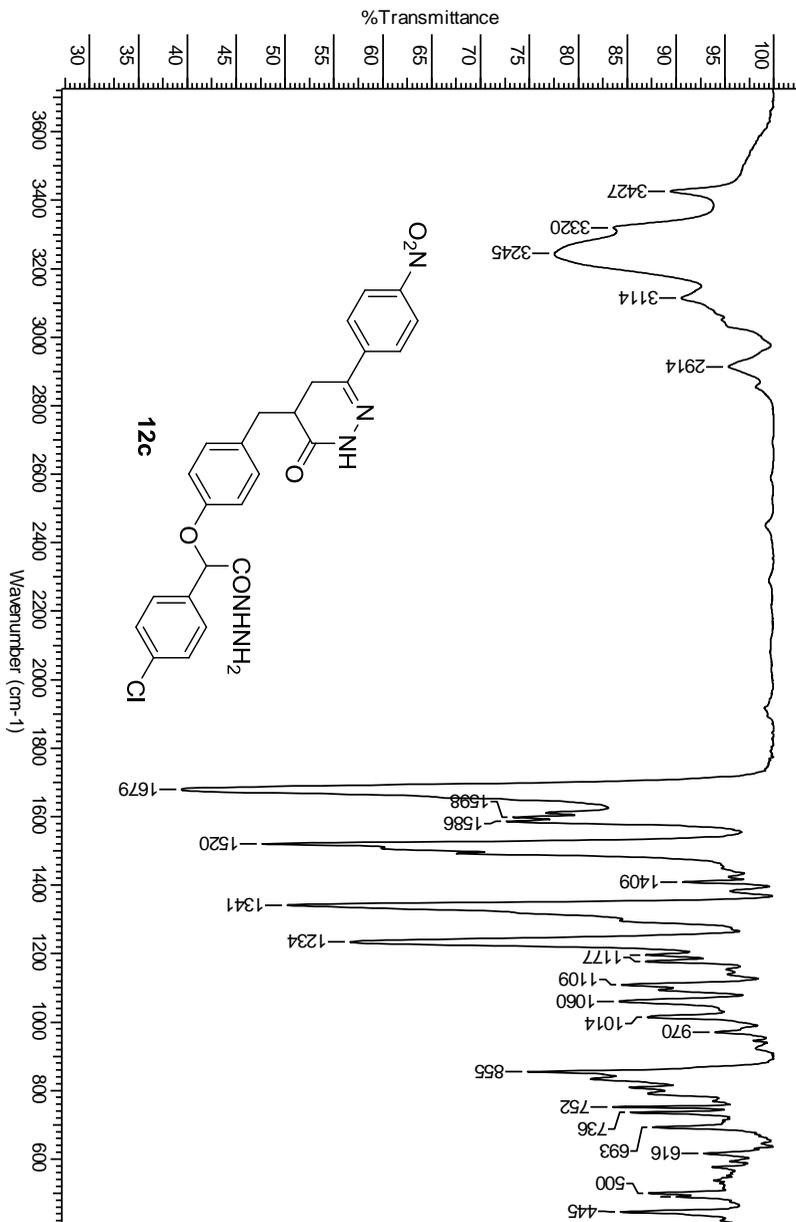
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **12b**



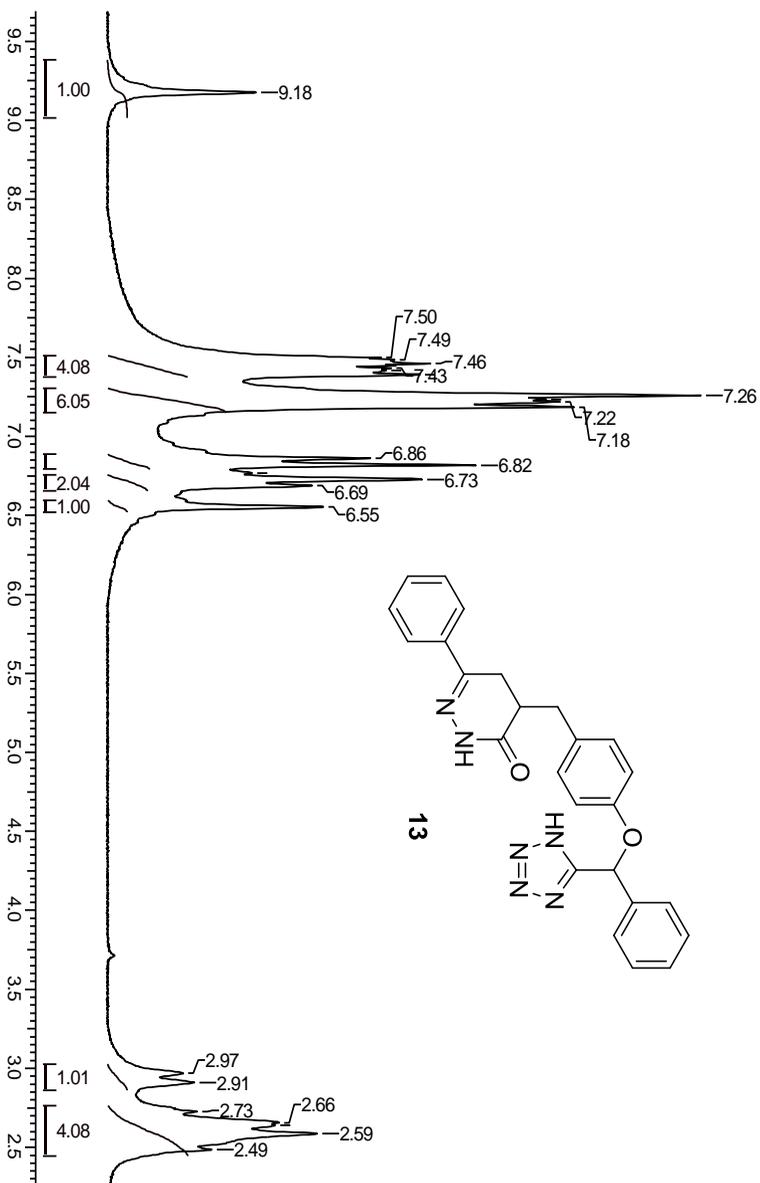
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **12c**



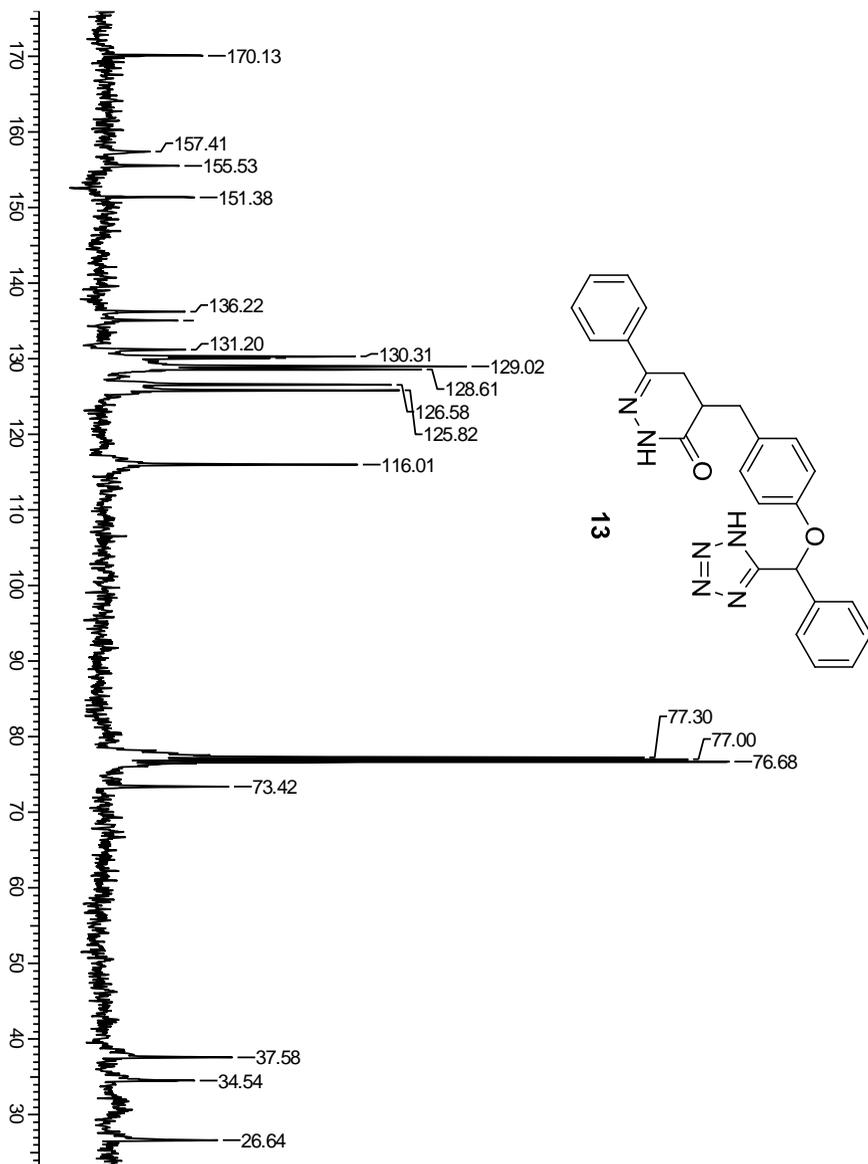
Espectro e RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **12c**



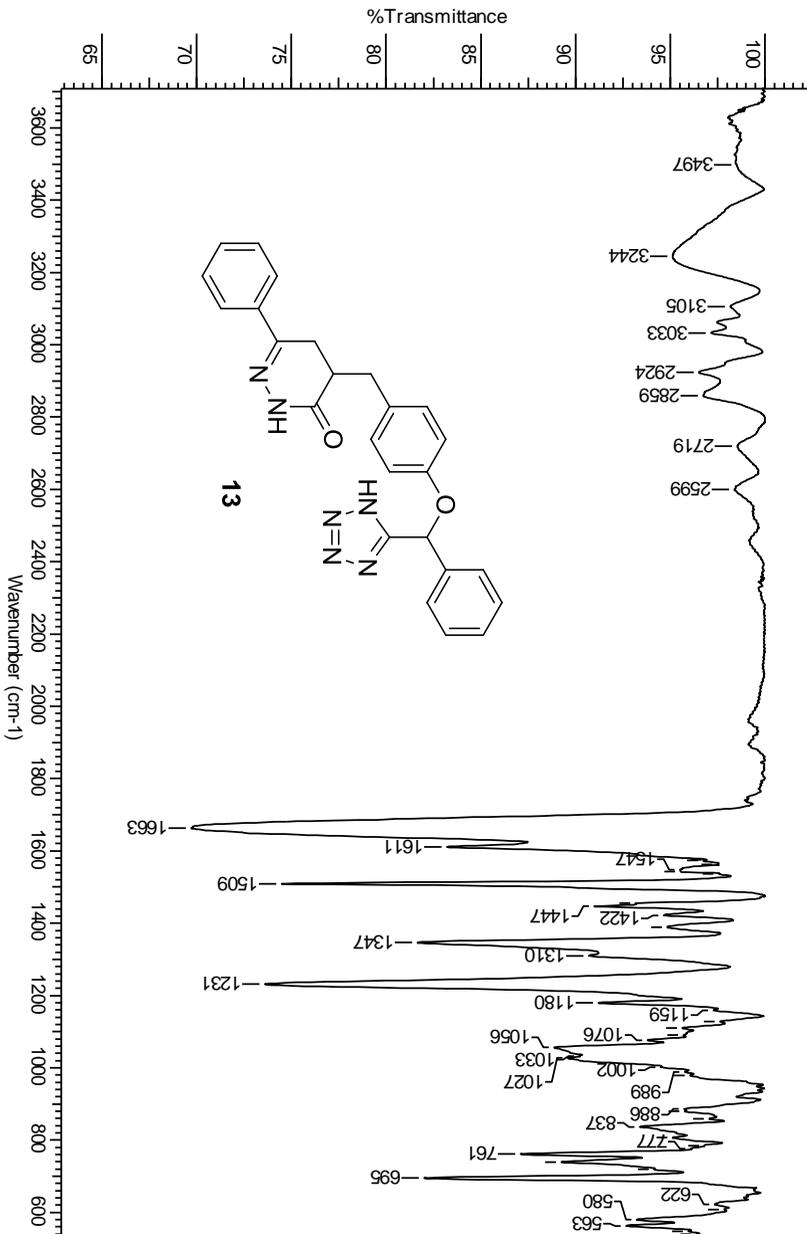
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **12c**



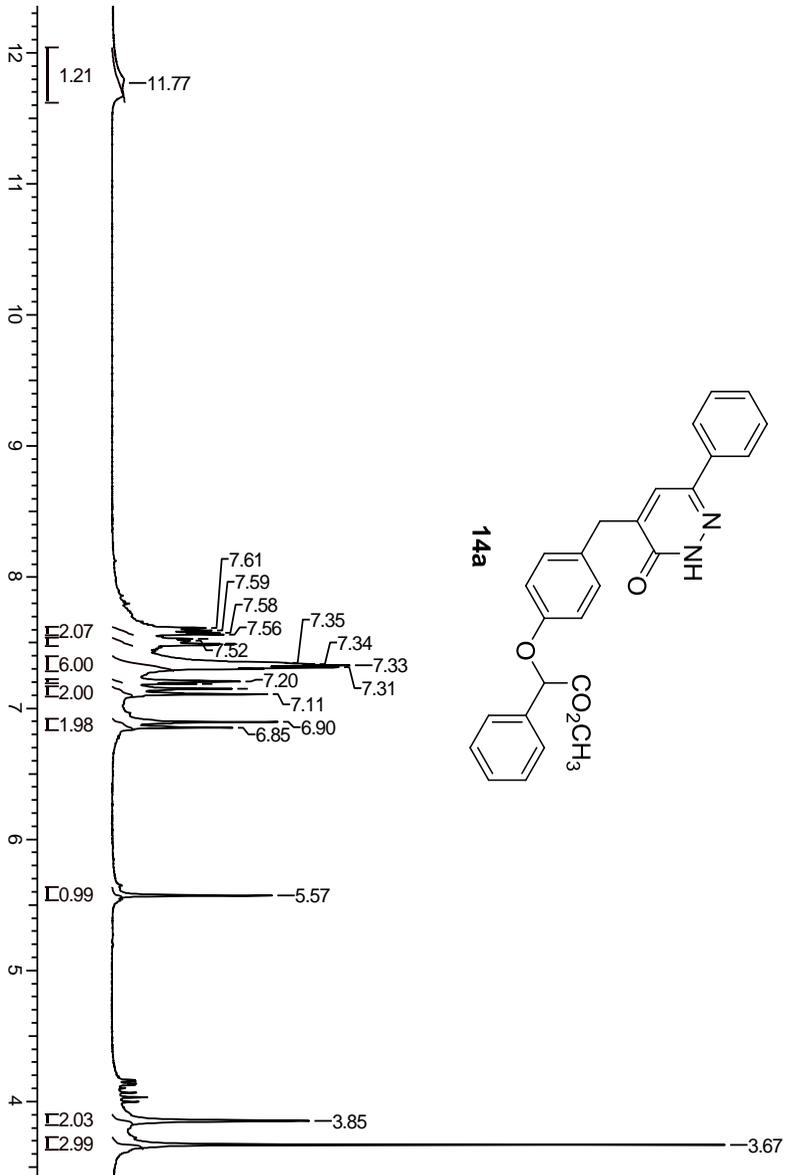
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **13**



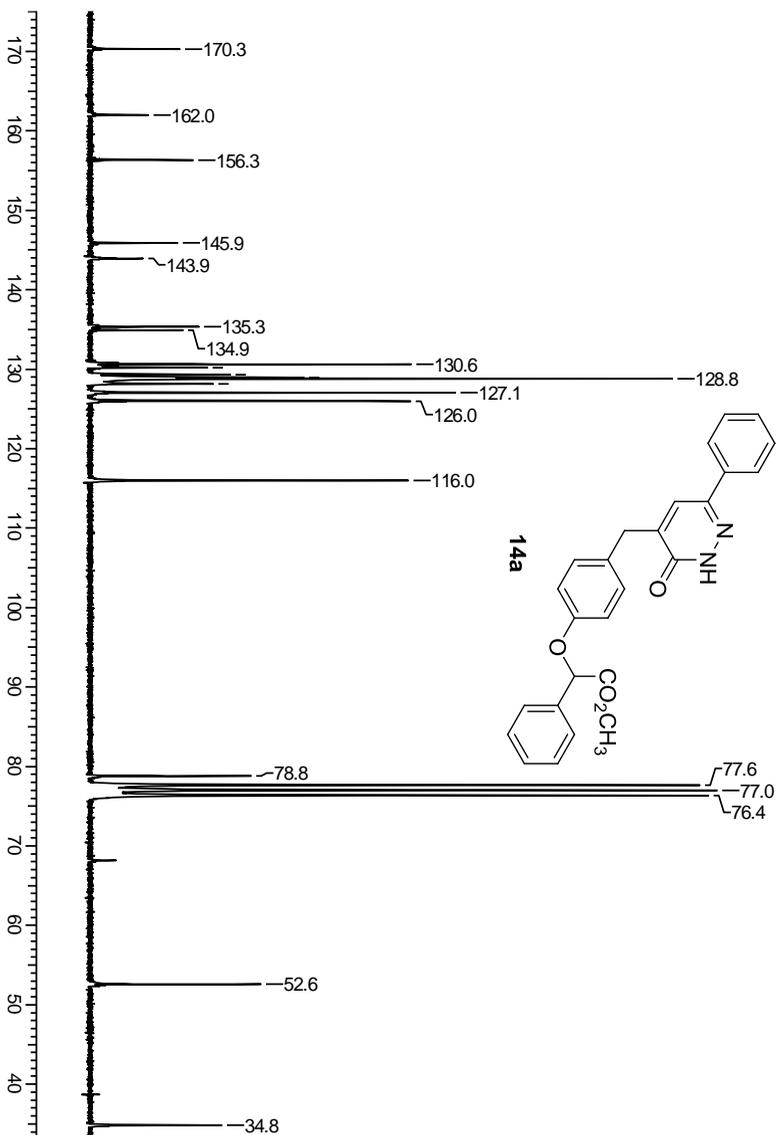
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **13**



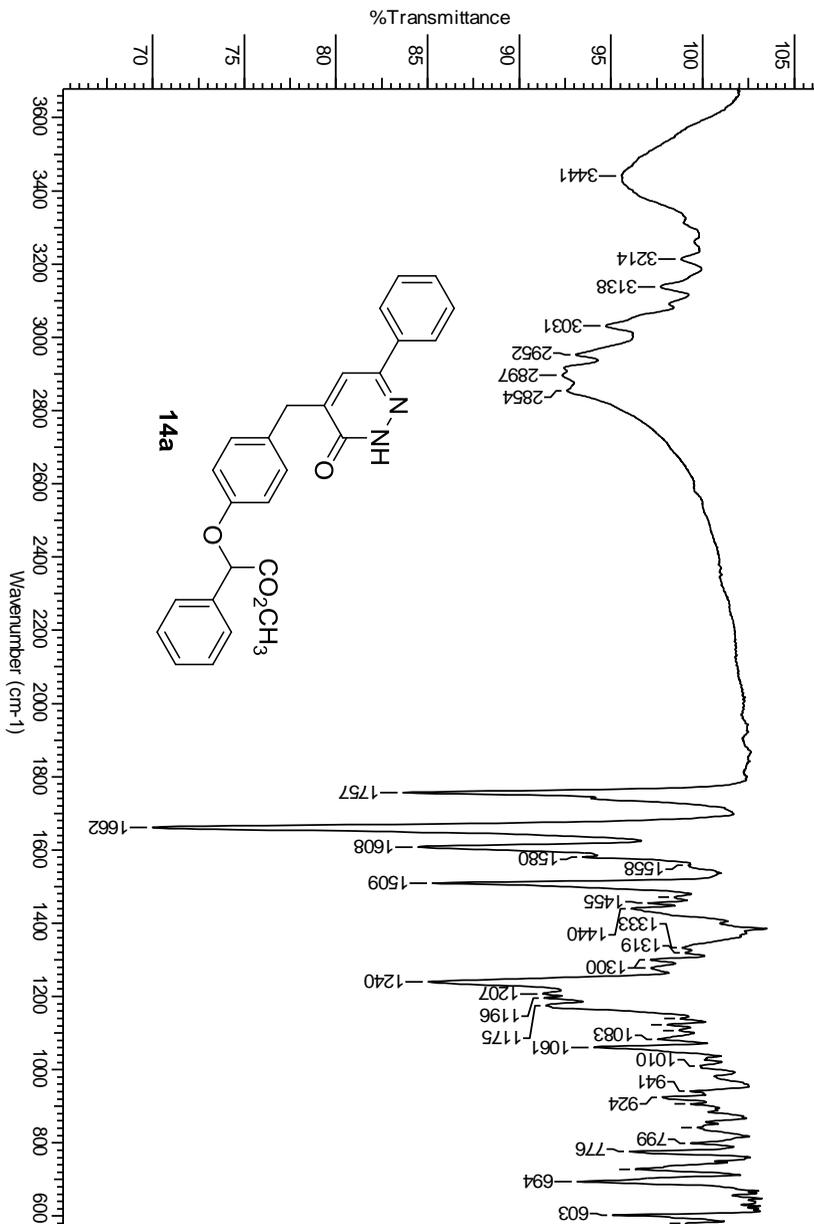
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **13**



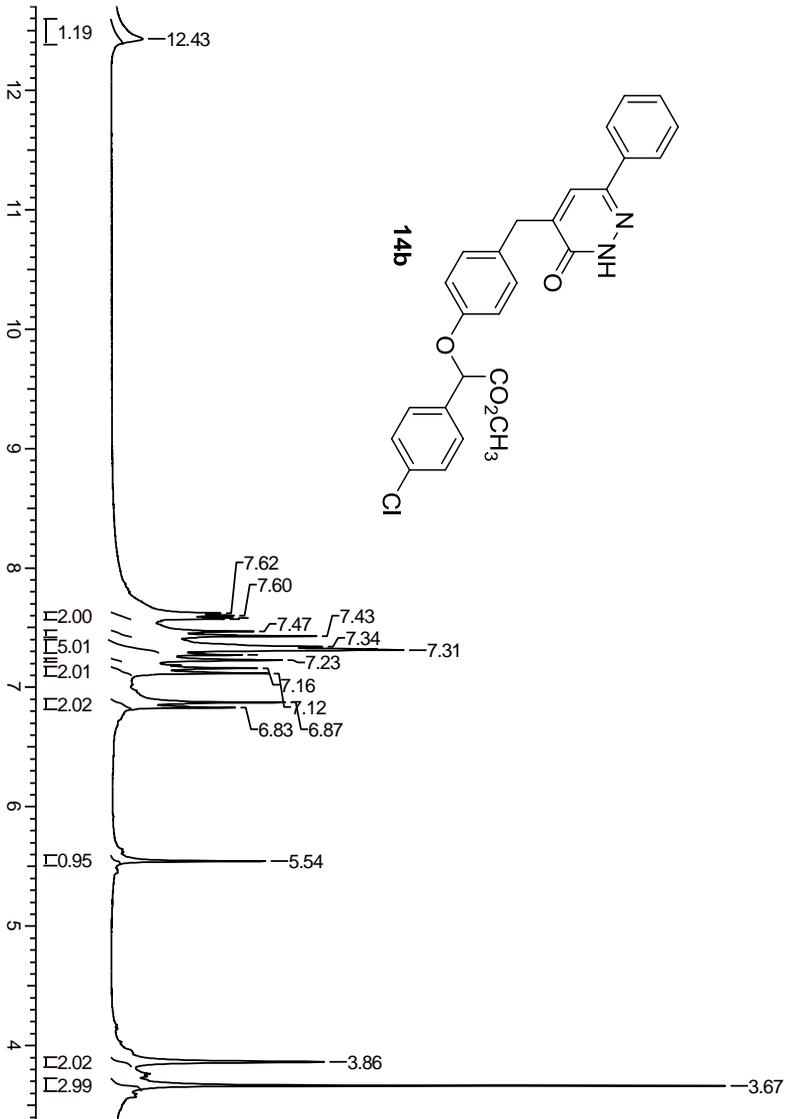
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **14a**



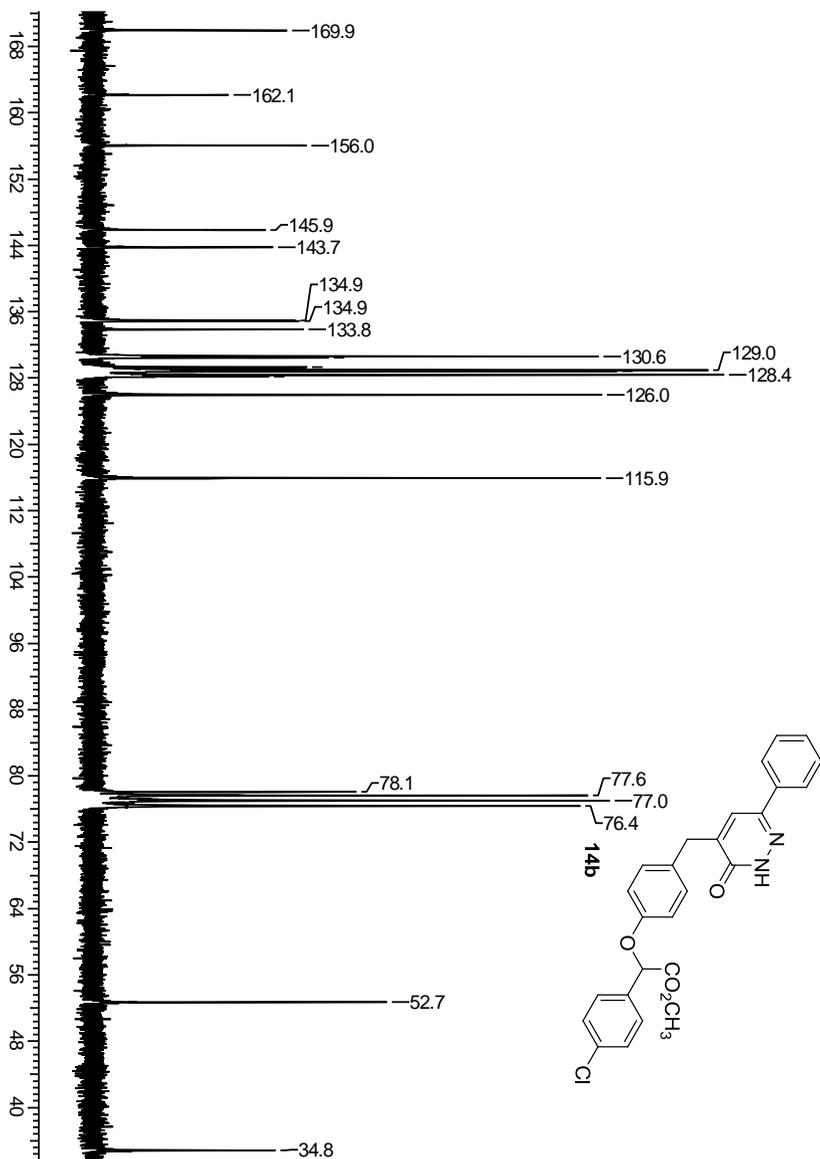
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14a**



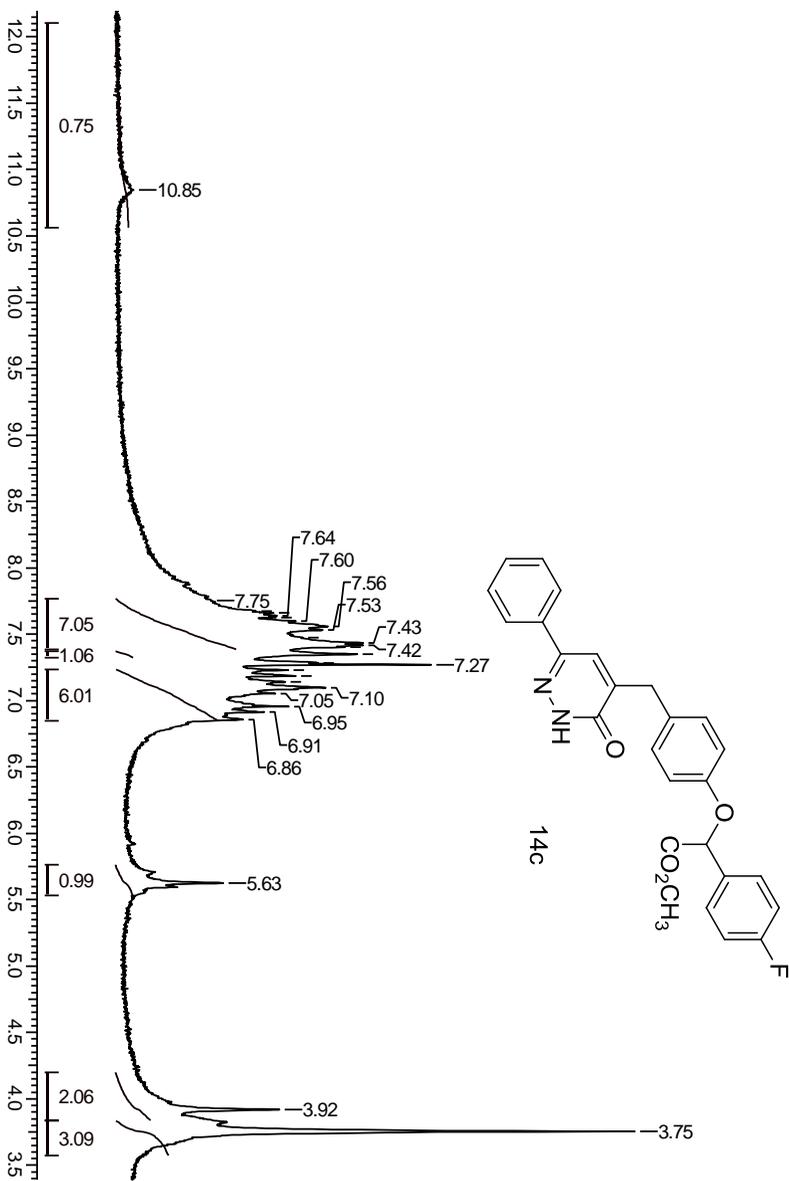
Espectro de IV do composto **14a**



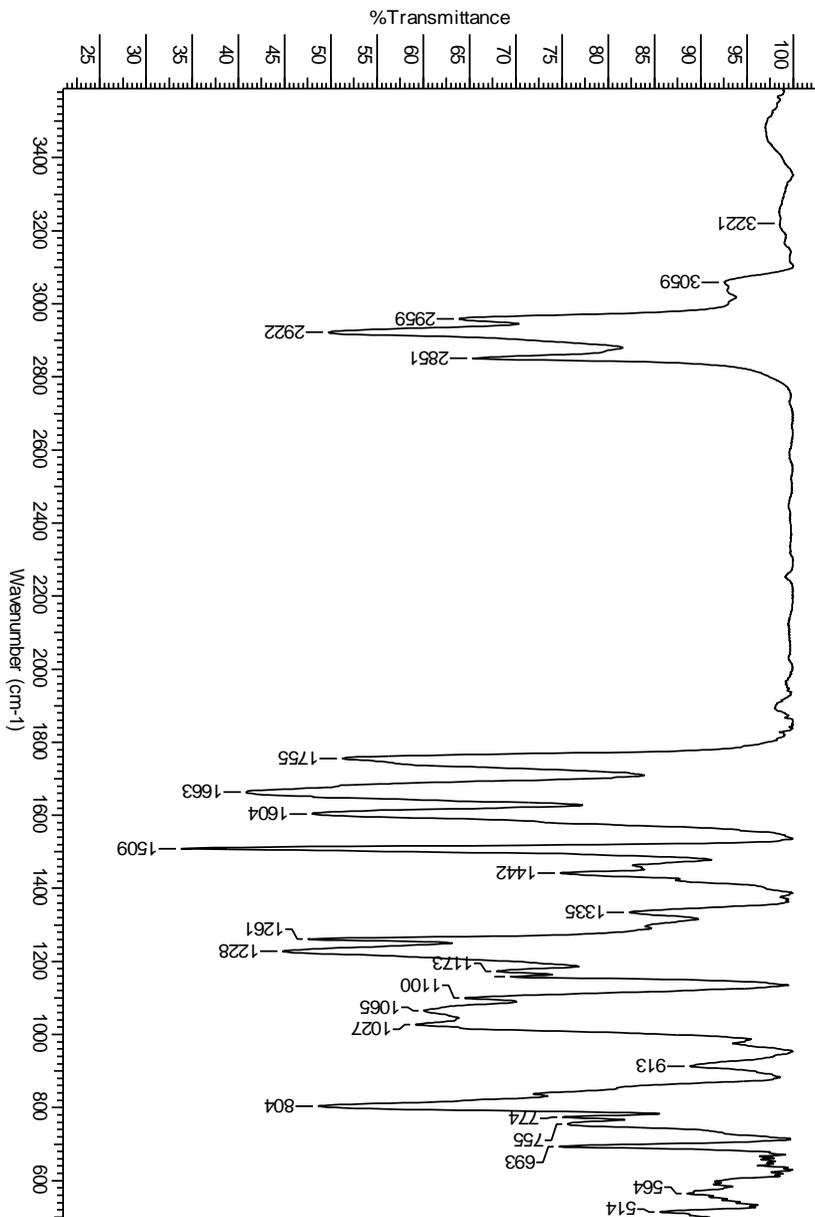
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14b**



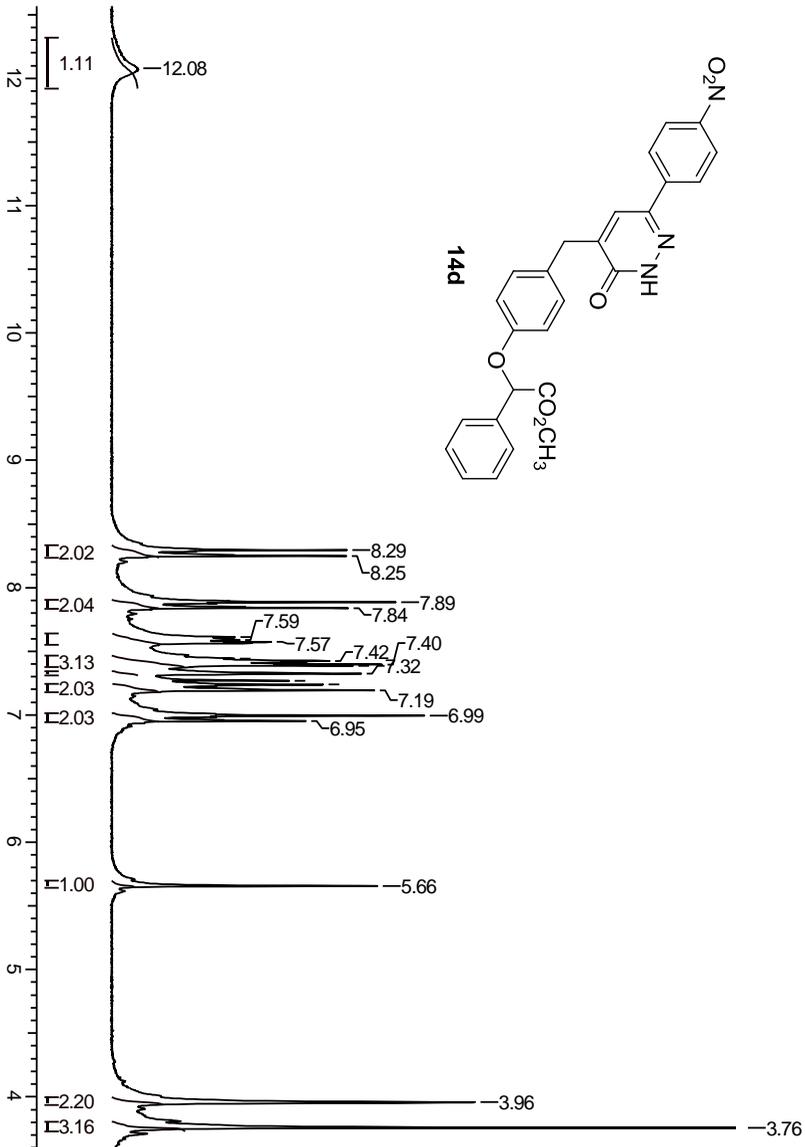
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **14b**



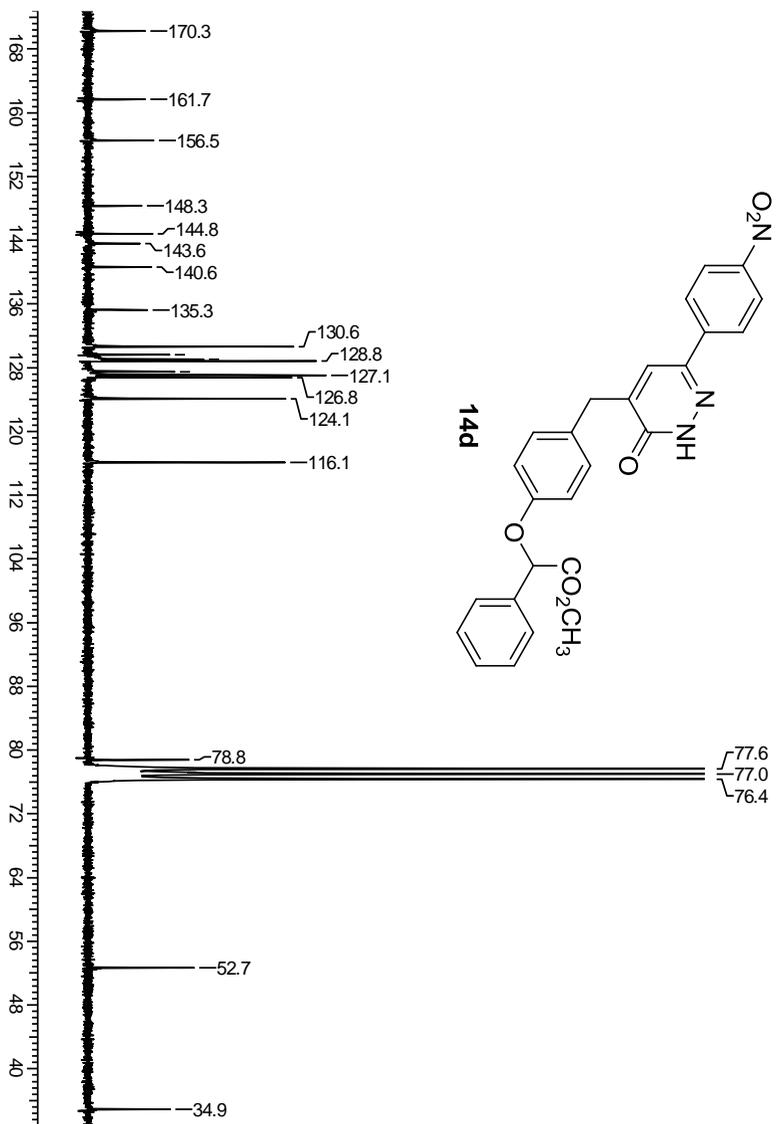
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14c**



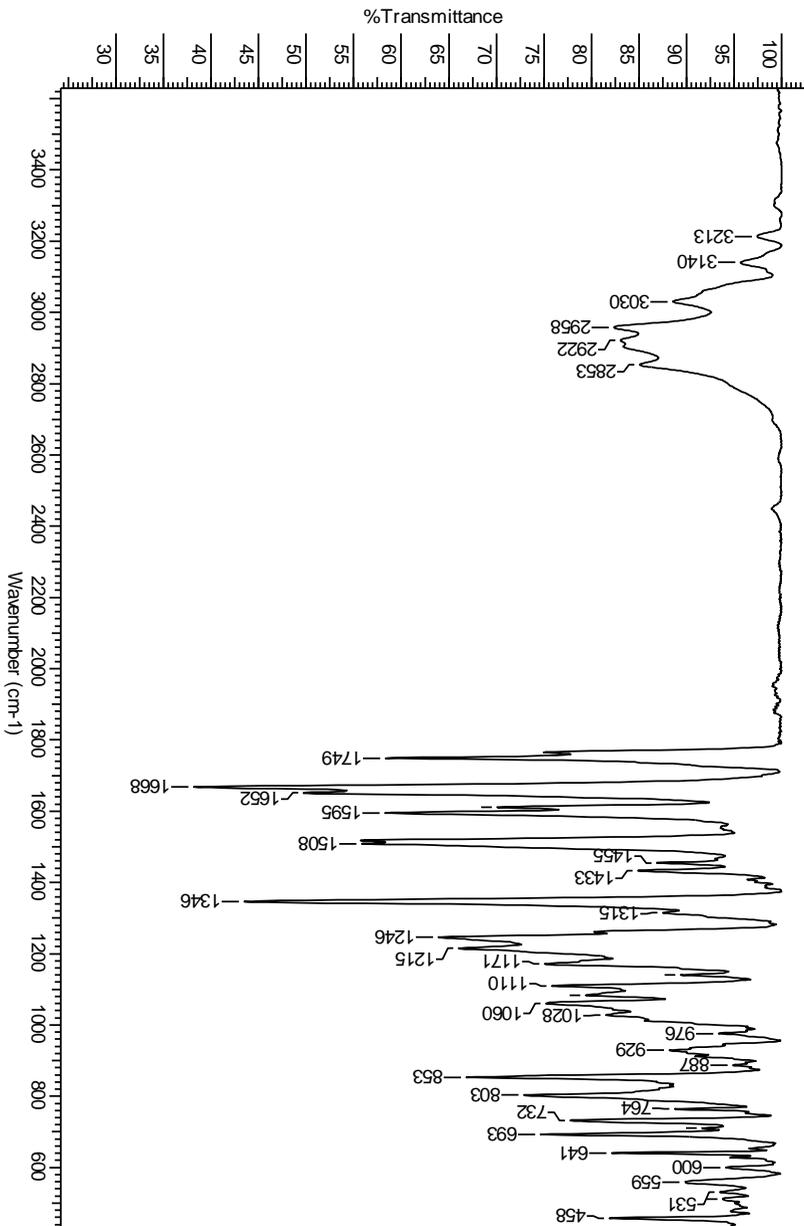
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **14c**



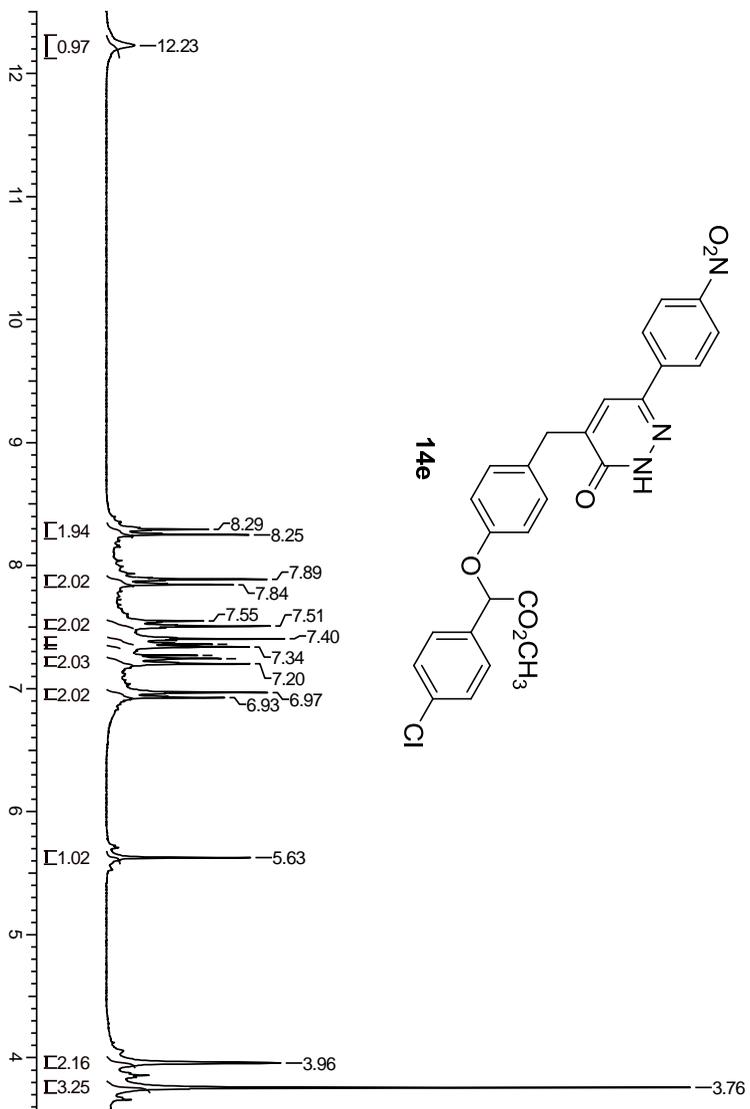
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14d**



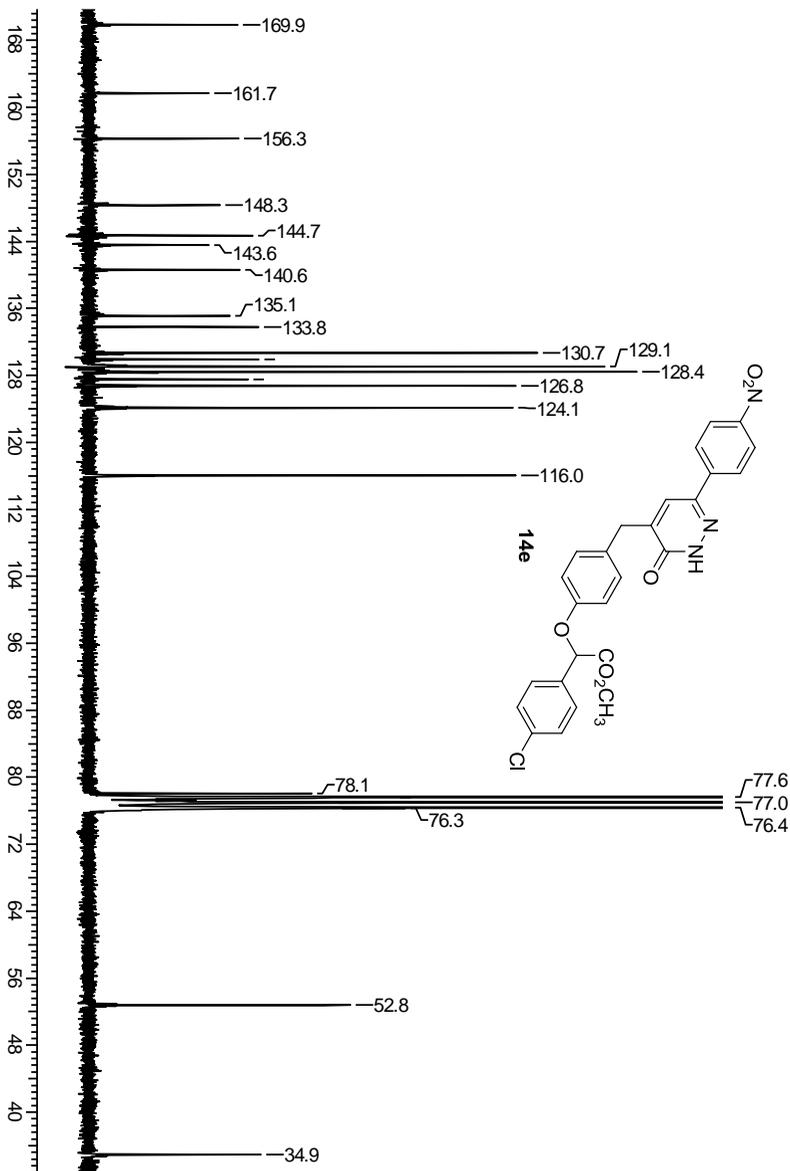
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **14d**



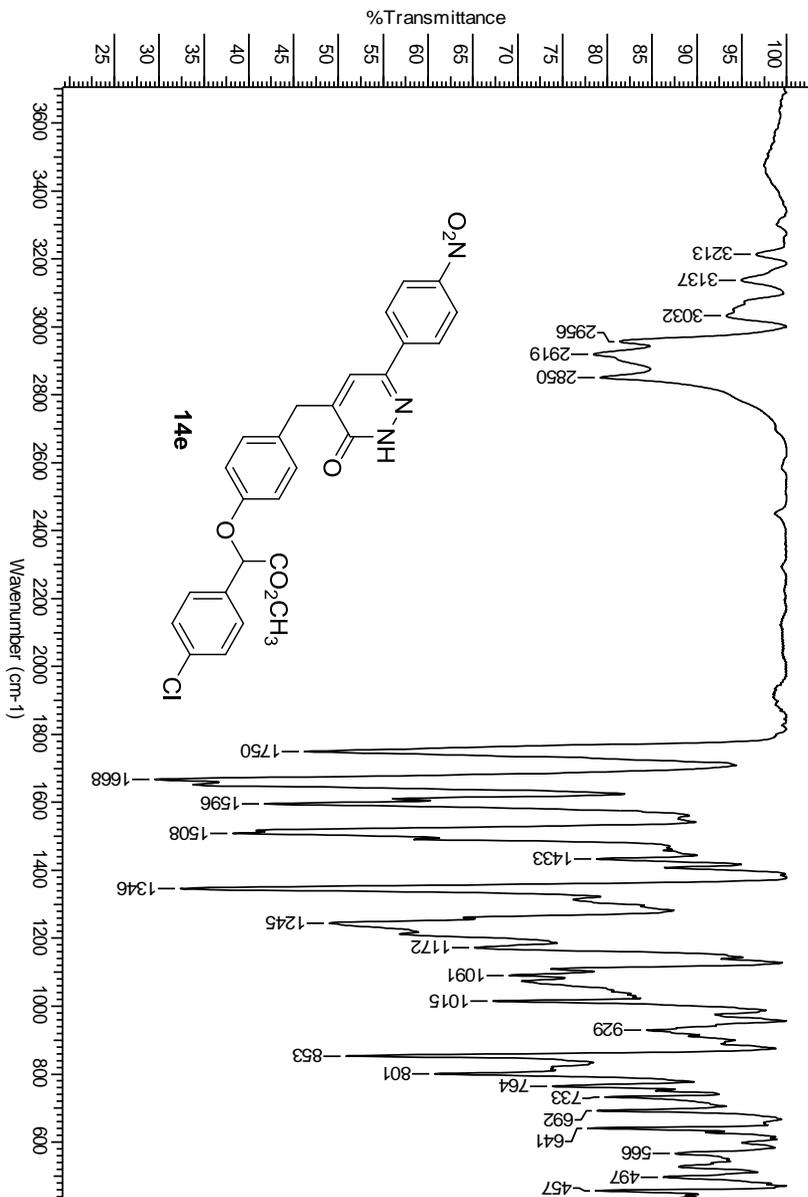
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **14d**



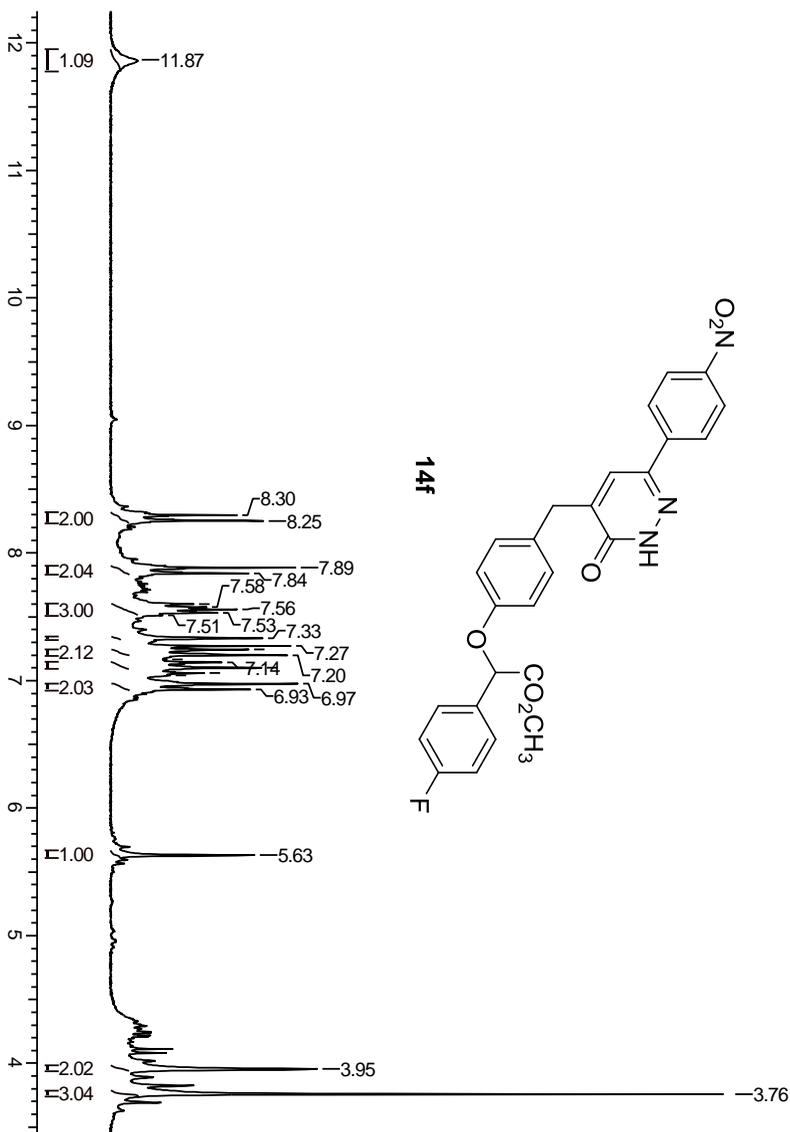
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14e**



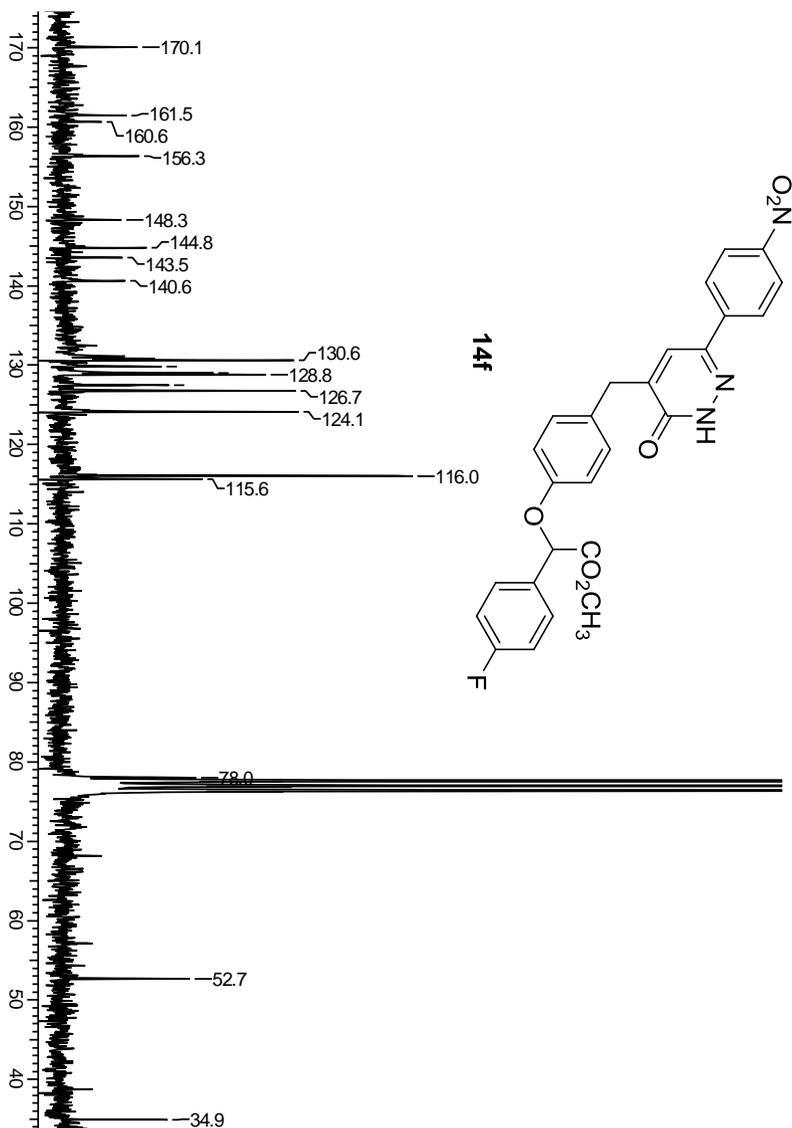
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **14e**



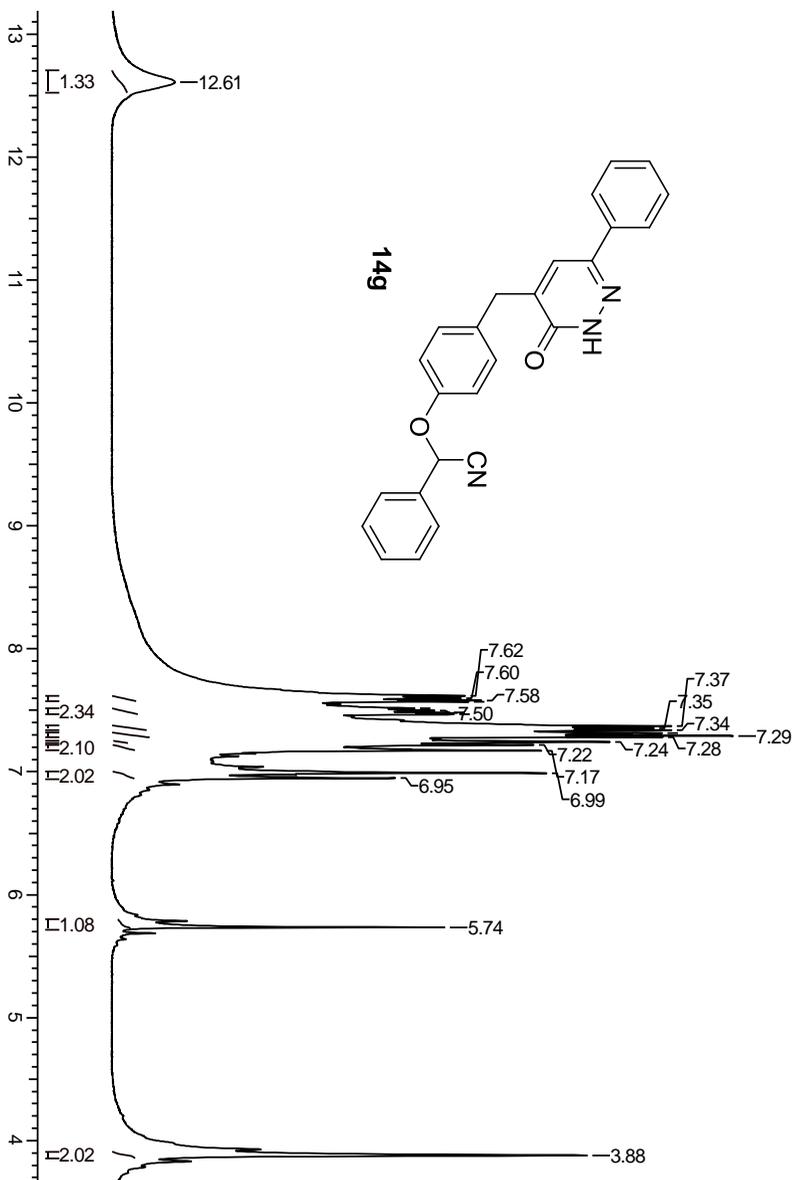
Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **14e**



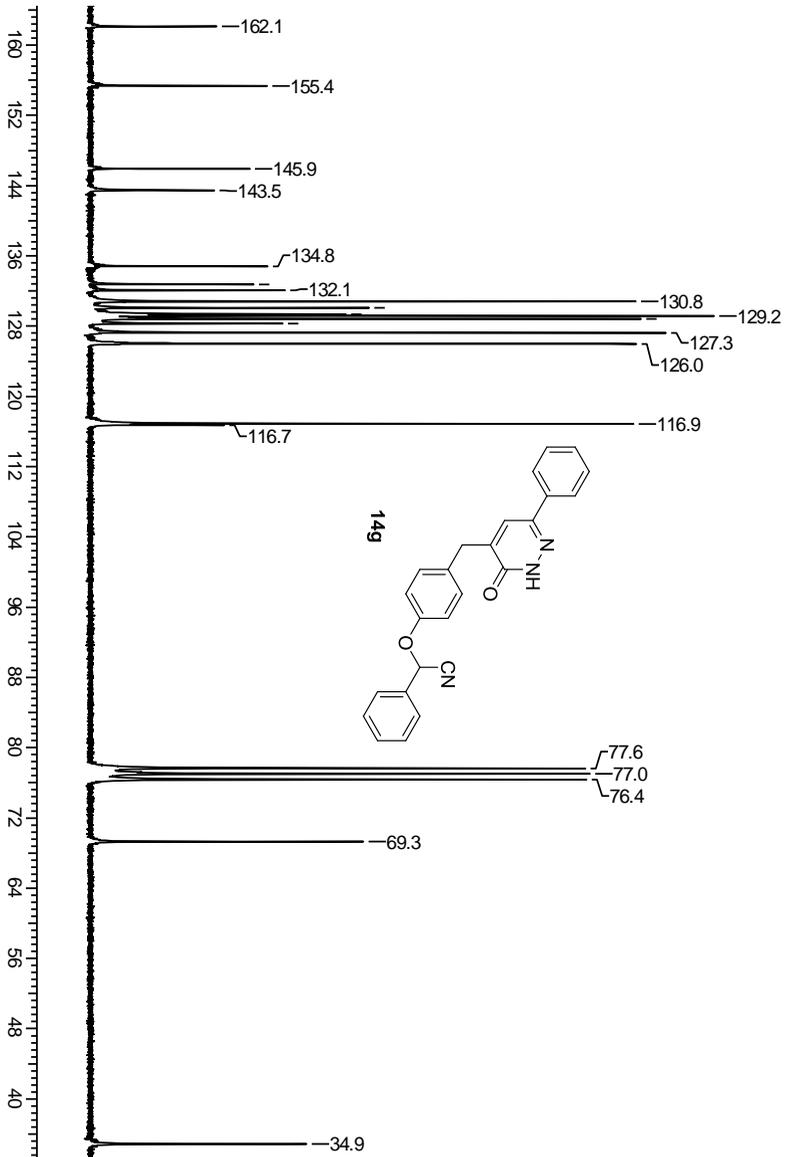
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **14f**



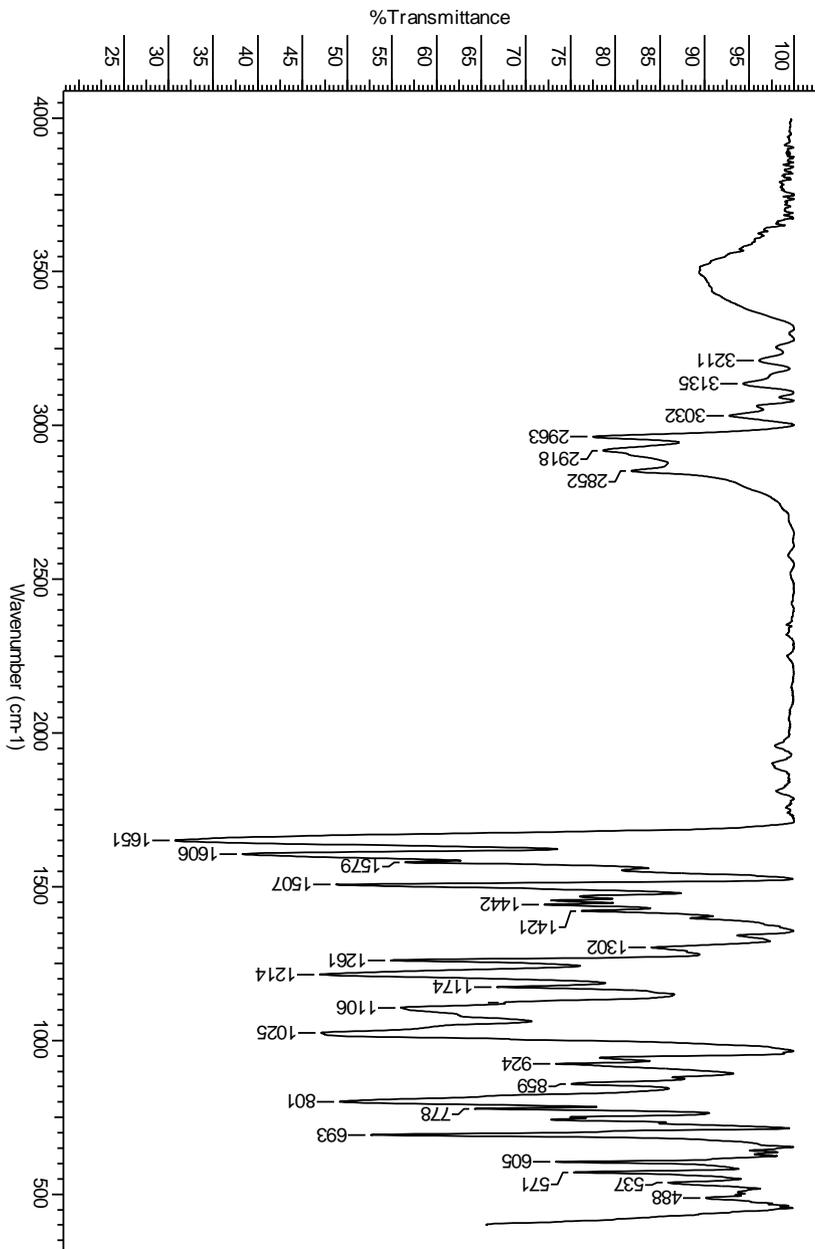
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **14f**



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14g**



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **14g**



Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto **14g**