



Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC  
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas - CFM  
Departamento de Química  
Laboratório de Síntese Orgânica e Metodologia –  
LabSOMe

**SÍNTESE DE DIHIDROPIRIDAZINONAS CONTENDO O  
CONECTOR FENILAZAFENILACETATO DE METILA COMO  
POTENCIAIS MODELOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR  
B<sub>1</sub> DA BRADICININA**

**Aluno:** Janh Rodrigues

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

Florianópolis, dezembro de 2010

Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC  
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas - CFM  
Departamento de Química  
Laboratório de Síntese Orgânica e Metodologia – LabSOMe

**SÍNTESE DE DIHIDROPIRIDAZINONAS CONTENDO O  
CONECTOR FENILAZAFENILACETATO DE METILA COMO  
POTENCIAIS MODELOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR  
B<sub>1</sub> DA BRADICININA**

**Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Universidade Federal de  
Santa Catarina – UFSC.**

Aluno: JANH RODRIGUES

Orientador: Prof. Dr. ANTONIO CARLOS JOUSSEF

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado  
Departamento de Química – UFSC

Prof. Dr. Maria da Graça Nascimento  
Departamento de Química – UFSC

Florianópolis, Dezembro de 2010

## **Agradecimentos**

- A UFSC.
- A CNPQ.
- Ao Professor Antonio Carlos Joussef.
- Aos colegas do laboratório 302, Sandro, Ismael, Adrielle, Luciano, Tula, Lidiane, Marcelo, Misael e Luiz Gustavo.
- Aos meus amigos.
- A minha família por todo apoio dado durante todos estes anos.

## Sumário

01. Resumo.....	01
02. Introdução.....	02
03. Revisão Bibliográfica.....	03
03.1 – O receptor B <sub>2</sub> da bradicinina.....	05
03.2 – Antagonistas do receptor B <sub>2</sub> da bradicinina.....	05
03.3 – O receptor B <sub>1</sub> da bradicinina.....	06
03.4 – Antagonistas do receptor B <sub>1</sub> da bradicinina.....	07
04. Objetivos.....	09
04.1 – Objetivo geral.....	09
04.2 – Objetivos específicos.....	09
05. Procedimento Experimental.....	10
05.1 – Materiais utilizados.....	10
05.2 – Metodologia.....	11
05.3 – Experimental.....	12
06. Resultados e Discussão.....	19
06.1 – Síntese do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum.....	19
06.2 – Síntese dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum.....	22
06.3 – Síntese dos derivados da ciclização.....	25
06.4 – Síntese dos derivados da redução.....	29
07. Conclusão.....	31
08. Referências Bibliográficas.....	32

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b>	– Estrutura da bradicinina.....	02
<b>Figura 2</b>	– Estrutura do receptor B <sub>2</sub> da bradicinina.....	05
<b>Figura 3</b>	– Estrutura do receptor B <sub>1</sub> da bradicinina.....	07
<b>Figura 4</b>	– Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (a) e IV (b) do 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona.....	21
<b>Figura 5</b>	– Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (a) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) e IV (b) do 2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzil)-5-(2-oxo-2- feniletil)-1,3-dioxano-4,6-diona.....	23
<b>Figura 6</b>	– Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (a) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) e IV (b) do 2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzil)-5-(2-oxo-2- (4-bromofenil)etil)-1,3-dioxano-4,6- diona.....	24
<b>Figura 7</b>	– Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) (a) e IV (b) do 6-fenil- 4-(4-nitrobenzil)- 4,5- dihidropiridazin-3(2H)ona.....	27
<b>Figura 8</b>	– Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) (a) e IV (b) do 6-(4-bromofenil)- 4-(4-nitrobenzil)- 4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona.....	28
<b>Figura 9</b>	– Espectro de IV do produto reduzido.....	30

## Índice de Esquemas

<b>Esquema 1</b>	– Metodologia utilizada na preparação dos derivados	12
<b>Esquema 2</b>	– Síntese do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum.....	19
<b>Esquema 3</b>	– Mecanismo da condensação redutiva do ácido de Meldrum.....	20
<b>Esquema 4</b>	– Síntese dos derivados dialquilados.....	22
<b>Esquema 5</b>	– Mecanismo proposto da formação do produto dialquilado.....	22
<b>Esquema 6</b>	– Síntese dos derivados da ciclização.....	25
<b>Esquema 7</b>	– Mecanismo proposto da formação dos derivados ciclizados.....	26
<b>Esquema 8</b>	– Redução do grupo nitro.....	29

## 1. Resumo

A descoberta do papel desempenhado pela bradicinina no organismo, como a participação no processo inflamatório, controle da pressão sanguínea e também responsável por algumas doenças como a artrite reumatóide e a asma, tem levado a intensos estudos sobre a influência da inibição e antagonismo destes receptores da bradicinina, chamados de B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub>. Porém, mesmo tendo um estudo detalhado sobre os receptores B<sub>2</sub>, o mesmo não possui sobre os antagonistas dos receptores B<sub>1</sub>.

Este trabalho tem como objetivo principal a síntese de novos potenciais antagonistas dos receptores B<sub>1</sub> da bradicinina, contendo como unidade heterocíclica o sistema dihidropiridazinona.

Com base nesta estrutura, uma série de análogos contendo o heterociclo 4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)ona foi preparada usando a metodologia de Tóth e Kover, onde sua etapa determinante é a condensação redutiva do ácido de Meldrum com aldeídos aromáticos, promovida por formato de trietilamônia. A partir deste derivado monoalquilado, fez-se a alquilação com uma  $\alpha$ -halometilcetona. Após ter o produto dialquilado em mãos, fez a reação de ciclização com hidrazina e posterior redução do grupo nitro com o cloreto de estanho II diidratado. Para perspectivas futuras, será feita a alquilação do amino derivado com o 2-bromo-2-fenilacetato de metila e sua posterior hidrólise.

Todos os respectivos análogos foram caracterizados utilizando espectrometria de Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

Palavras - Chave: bradicinina, dihidropiridazinona, antagonistas, receptores B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub>



não esteroidais.<sup>6</sup> O uso terapêutico de drogas provenientes dos antagonistas peptídicos do receptor B<sub>2</sub> possui baixa disponibilidade via oral, além do que, muitas delas exibiam agonismo parcial. Já os antagonistas peptídicos dos receptores B<sub>1</sub> foram descobertos na década de 70 e foi possível aumentar a potência e estabilidade desses compostos pela substituição de aminoácidos específicos, só que num processo relativamente lento. Desde 1997, apenas alguns antagonistas não-peptídicos, oralmente ativos, foram publicados na literatura, porém sem informações sobre ensaios clínicos em receptores B<sub>1</sub> humanos. Frente a isso, a execução deste projeto levará ao desenvolvimento de metodologias para a síntese de novos potenciais antagonistas do receptor B<sub>1</sub> da Bradicinina.

### 3. Revisão Bibliográfica

O processo inflamatório, como dito anteriormente, é uma reação do organismo frente a uma infecção ou uma lesão dos tecidos, onde a região afetada fica avermelhada devido ao aumento do fluxo do sangue. A inflamação é conhecida desde a antiguidade e o primeiro a descrevê-la em seus constituintes fundamentais foi Aurélio Cornélio Celso, na Roma antiga, cerca de 50 a.C. Já no século XIX, o patologista alemão Rudolf Virchow introduziu o conceito de perda funcional e estabeleceu as bases fisiopatológicas do processo inflamatório. Mas foi em 1948, que Rocha e Silva, Beraldo e Rosenfeld,<sup>3</sup> estudando o mecanismo do choque vascular produzidos em cães pelo veneno da *Bothrops jararaca*, observaram que o intestino isolado de porquinho-da-índia quando tratado com sangue de cachorro contendo o veneno induzia a uma contração lenta na musculatura lisa. Essa indução de contração foi atribuída a uma substância, até então desconhecida, que Rocha e Silva denominou bradicinina (bradys= lento, kinesis= movimento). Somente em 1955, com a ajuda de outros colaboradores, o grupo foi capaz de purificar a bradicinina, por cromatografia, o que aumentou sua atividade em cerca de mil vezes. Essa descoberta foi um marco na área da biologia básica,

desencadeando uma vasta lista de pesquisas correlatas. Uma das mais importantes foi o trabalho desenvolvido por Ferreira<sup>9</sup> (discípulo de Rocha e Silva) na década de 60, com a descoberta de um princípio ativo (FPB, fator potenciador da bradicinina), isolado do veneno da *Bothrops jararaca*, capaz de intensificar a resposta à bradicinina, o qual foi fundamental para tornar a bradicinina, um vasodilatador, a base dos medicamentos antihipertensivos. O princípio ativo atuava inibindo a cininase II, enzima que catalisa a degradação da bradicinina. Desde então, as cininas vem sendo investigadas nos relativos processos biológicos, e essas pesquisas revelaram que esses peptídeos participam no processo inflamatório devido à sua habilidade de ativar células endoteliais, causando vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e liberação de mediadores inflamatórios.<sup>7</sup> Além disso, as cininas atuam em vários efeitos fisiológicos, incluindo controle de pressão sanguínea, relaxação ou contração da musculatura lisa, permeabilidade vascular, mecanismo de transmissão da dor e também da artrite reumatóide, pois através de estudos descobriram que pacientes com essas doenças possuem elevado nível de cinina, confirmando o envolvimento da mesma em processos patofisiológicos das doenças inflamatórias.<sup>14</sup> Mais que isso, as cininas estão diretamente implicadas em inflamações neurogênicas através da ativação das fibras C e conseqüentemente a produção de neuropeptídeos como a substância P. Independentemente disso, acredita-se que as cininas também implicam em alguns processos patológicos como artrite reumatóide, pancreatite e asma.<sup>8</sup> Para inativar a bradicinina, é necessário então algumas espécies de enzimas, as chamadas cininases, estas removem os aminoácidos C-terminais da cinina, inativando-a e produzindo des-Arg<sup>9</sup>-bradicinina um agonista específico de uma das duas classes principais de receptores de bradicinina denominados B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub> que pertencem à família de receptores acoplados à proteína G.<sup>4</sup>

### 3.1 – O receptor B<sub>2</sub> da bradicinina

O receptor B<sub>2</sub> da bradicinina (Figura 2) está constituído em vários tecidos celulares e é responsável pela maioria dos efeitos da bradicinina,<sup>7</sup> como por exemplo, sendo constitutiva e amplamente expresso pelo sistema nervoso central e periférico, mediando muitos dos efeitos das bradicininas. Também é conhecido que a bradicinina, atuando via receptor B<sub>2</sub>, estimula a liberação do ácido araquidônico com subsequente formação da prostaglandina E<sub>2</sub> ou prostaglandina I<sub>2</sub>. Outro composto envolvido com a indução da bradicinina em relaxação e em estados inflamatórios e dolorosos é o óxido nítrico, liberado pelas células endoteliais, neurais e inflamatórias.<sup>11,12,13</sup>

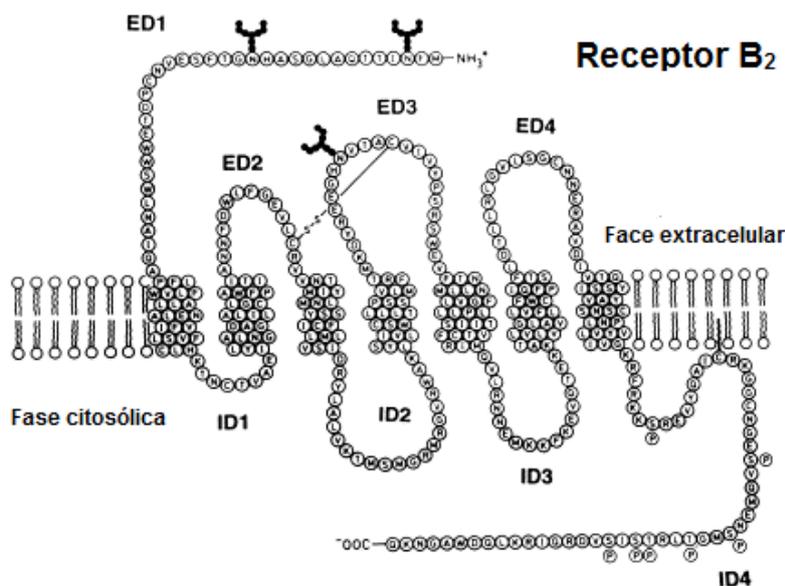


Figura 2 – Estrutura do receptor B<sub>2</sub> da bradicinina

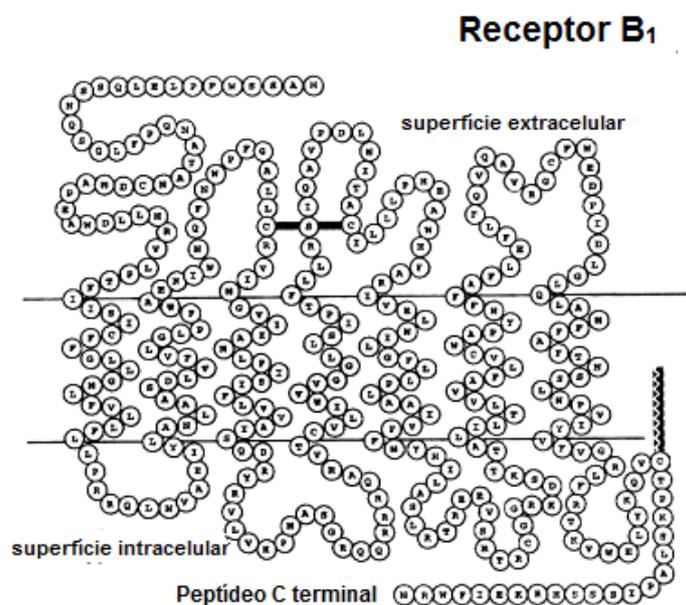
#### 3.1.1 – Antagonistas do receptor B<sub>2</sub> da bradicinina

O antagonista do receptor B<sub>2</sub> da bradicinina foi descoberto em 1985 por Vavrek e Stewart, que mudou a posição dipeptídica do aminoácido C-terminal Phe<sup>8</sup>-Arg<sup>9</sup> da bradicinina, com a substituição da parte Pro<sup>7</sup> pelo resíduo D-Phe. Este [D-Phe<sup>7</sup>]-bradicinina é um agonista com um fraco potencial antagonista, mas este se torna mais forte pela adição da D-Arg na posição N-terminal e a substituição do Pro<sup>3</sup> pela Hyp. Com isto Vavrek

e Stewart realizaram a D-Arg-[Hyp<sup>3</sup>,D-Phe<sup>7</sup>,Leu<sup>8</sup>]bradicinina, que representa a primeira geração dos antagonistas dos receptores B<sub>2</sub> da bradicinina.<sup>10</sup> Já a segunda geração de antagonistas peptídicos do receptor B<sub>2</sub> foi bem mais seletiva e apresentou, *in vivo*, uma ação relativamente longa. Porém o uso terapêutico desses antagonistas foi limitado devido à baixa biodisponibilidade oral, além do que, muitas delas exibiram agonismo parcial. Essas limitações estimularam a síntese de antagonistas não-peptídicos, seletivos e oralmente ativos, dos receptores B<sub>2</sub>. Entretanto, alguns mostraram ser muito menos potentes nos receptores B<sub>2</sub> humanos em relação aos dos roedores e outros, embora potentes, mostraram algum efeito antihistamínico.

### 3.2 – O receptor B<sub>1</sub> da bradicinina

O receptor B<sub>1</sub> da bradicinina (Figura 3) é seletivo, praticamente inexistente em tecidos normais e saudáveis, mas presente quando há alguma lesão ou infecção nos tecidos. Esse receptor, que é induzido, é sugerido como o pivô de diversas doenças crônicas envolvendo dores e inflamação, como asma, osteoartrite, câncer e dores neuropáticas, entre outras. Ele somente é ativado em bradicininas que não contêm a arginina C-terminal (des-Arg<sup>9</sup>-bradicinina e Lys-des-Arg<sup>9</sup>-bradicinina). Esse critério de definição foi desenvolvido pelos seletivos e competitivos antagonistas (o protótipo [Leu<sup>8</sup>]des-Arg<sup>9</sup>-bradicinina), e é encontrado em células animais, como ratos, bovinos, cachorros, suínos e também em células humanas, mas com uma diferença entre elas que é a preferência da presença do resíduo N-terminal Lys, proveniente da Lys-des-Arg<sup>9</sup>-bradicinina (agonista) e da Lys-[Leu<sup>8</sup>]des-Arg<sup>9</sup>-bradicinina (antagonista).<sup>15</sup>



**Figura 3** – Estrutura do receptor B<sub>1</sub> da bradicinina

### **3.2.1 – Antagonistas do receptor B<sub>1</sub> da bradicinina**

A descoberta do antagonista do receptor B<sub>1</sub> da bradicinina ocorreu somente na década de 70, onde a primeira geração desses antagonistas é representado pela des-Arg<sup>9</sup>[Leu<sup>8</sup>]bradicinina e pela Lys-des-Arg<sup>9</sup>-bradicinina. Entretanto, essas moléculas foram usadas durante vários anos somente como ferramentas para caracterização de respostas biológicas provocadas pela ativação dos receptores B<sub>1</sub>, pois ambos os antagonistas retinham uma atividade agonista parcial. Após observar este defeito, a próxima geração dos antagonistas dos receptores B<sub>1</sub> da bradicinina foi desenvolvida baseada na estrutura mais estável dos antagonistas dos receptores B<sub>2</sub> da bradicinina (D-Arg-[Hyp<sup>3</sup>,Thi<sup>5</sup>,D-Tic<sup>7</sup>,Oic<sup>8</sup>]-bradicinina e D-Arg<sup>0</sup>[Hyp<sup>3</sup>,D-HypE(trans-propil)<sup>7</sup>,Oic<sup>8</sup>]-bradicinina), removendo o aminoácido arginina da porção C-terminal. Essa classe possui um grande aumento de potencialidade e estabilidade comparado a primeira geração, entretanto a procura por moléculas mais estáveis dos antagonistas dos receptores B<sub>1</sub> da bradicinina continuaram, até que surgiu a terceira geração destes peptídeos, como a Ac-Lys-[D-bNal<sup>7</sup>,Ile<sup>8</sup>]des-Arg<sup>9</sup>-bradicinina que possui relativos efeitos mais prolongados e menor susceptibilidade a degradação proteolítica, além de

ser mais efetivo quando administrado *in vivo* por rotas intravenosas.<sup>16</sup> Atualmente, as novas gerações destes antagonistas é representada por moléculas de natureza não peptídica, o que é de grande valia, pois teoricamente devem ter um perfil de ação mais duradouro e maior biodisponibilidade oral, para que assim estas estruturas relacionadas possam ser de grande uso para o tratamento de dores crônicas e doenças inflamatórias.

Com essas evidências, as indústrias farmacêuticas têm dado muita atenção a criar novas metodologias para sintetizar os antagonistas do receptor B<sub>1</sub>, como um novo caminho terapêutico para solucionar e tratar estas doenças associadas a dores crônicas, pois diferentemente dos antagonistas do receptor B<sub>2</sub> da bradicinina, os antagonistas dos receptores B<sub>1</sub> da bradicinina não produzem efeitos colaterais, sendo também oralmente ativas e seletivas.

Mesmo tendo essa potencialidade, esses carecem de propriedades físicas e características farmacocinéticas para que aí sim se torne um fármaco, oralmente ativo, e disponível para tratar essas doenças crônicas e inflamatórias.<sup>17</sup>

## 4. Objetivos

### 4.1 - Objetivo Geral

O objetivo desse trabalho é utilizar a metodologia descrita por Tóth e Kover<sup>18</sup> na elaboração do heterociclo dihidropiridazinona para construção de potenciais modelos antagonistas não peptídicos do receptor B<sub>1</sub> da Bradicinina.

Caracterizar estas moléculas usando a espectrofotometria de Infravermelho (IV) e a espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.

### 4.2 – Objetivos específicos

Sintetizar o derivado monoalquilado do Ácido de Meldrum.

Sintetizar o Brometo de fenacila, o brometo de p-bromofenacila e o 2-bromo-2-fenilacetato de metila.

Realizar a dialquilação do derivado monoalquilado com as diferentes  $\alpha$ -halometilcetonas.

Ciclização dos produtos dialquilados usando hidrazina, formando assim o sistema heterocíclico dihidropiridazinônico.

Realizar a redução do grupo nitro do sistema dihidropiridazinônico.

## 5. Procedimento Experimental

### 5.1 – Materiais utilizados.

Os reagentes utilizados foram adquiridos comercialmente (Aldrich, Merck, Nuclear, Carlo Erba e Vetec) e foram utilizados sem purificação prévia, exceto quando o solvente seco foi necessário. A N,N-dimetilformamida (DMF) foi seca, primeiramente deixando-a 24 horas em agitação na presença de hidreto de cálcio ( $\text{CaH}_2$ ) e posterior destilação simples e acondicionada sob argônio (Ar).

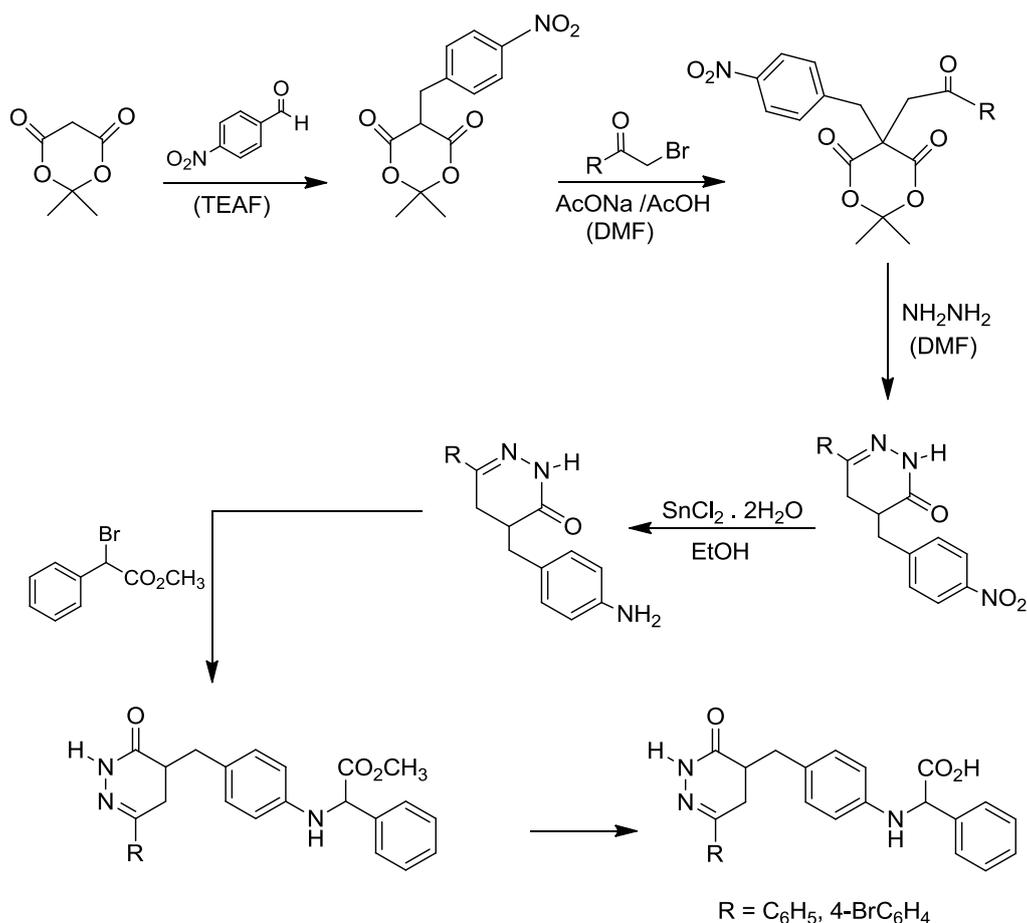
Os pontos de fusão foram determinados usando um aparelho MQAPF-301 da empresa Microquímica Indústria e Comércio Ltda.

As análises de Infravermelho e os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos através da Central de Análise do Departamento de Química da UFSC.

Os solventes utilizados para a obtenção dos espectros de RMN foram o clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ). Para a obtenção dos espectros de IV foi utilizado as pastilhas de KBr.

## 5.2 - Metodologia

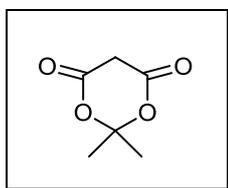
Com o objetivo de sintetizar potenciais antagonistas do receptor da bradicinina B<sub>1</sub> utilizamos a metodologia descrita por TÓTH e KOVER<sup>18</sup>, que descrevem a utilização dos derivados do ácido de Meldrum na síntese de piridazinonas substituídas. Esta metodologia tem como etapa chave a condensação redutiva do ácido de Meldrum com aldeídos aromáticos, promovida por formato de trietilamônio (TEAF) produzindo os respectivos derivados alquilados. Além de dar-se em uma única etapa, tal metodologia é de grande valia, tendo em vista as dificuldades na preparação de derivados monoalquilados do ácido de Meldrum utilizando metodologias convencionais (base + haleto de alquila), onde a formação do produto dialquilado é preponderante. Segue-se então a alquilação do produto monoalquilado com uma  $\alpha$ -halocetona na presença de AcONa/AcOH em DMF e finalmente é ciclizado com hidrazina, para a obtenção da respectiva 4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinona. Podemos ver que o padrão de substituição que as respectivas dihidropiridazinonas formadas por esta metodologia, faz com que os espaçadores fiquem conectados por um átomo de carbono, proveniente do aldeído utilizado. Já na posição 6, é usado um substituinte de adequada lipofilicidade (originado da  $\alpha$ -halocetona utilizada), suprimindo assim, as necessidades estruturais para o estabelecimento antagonista da molécula.



Esquema 1 – Metodologia utilizada na preparação dos derivados.

### 5.3 – Experimental

- Ácido de Meldrum – (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) <sup>19</sup> (1)



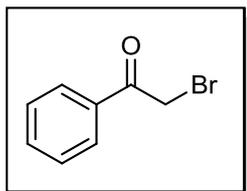
A uma suspensão de ácido malônico (0,25 mol) em anidrido acético (0,30 mol), sob agitação, adicionou-se ácido sulfúrico (0,75mL). A solução resultante foi resfriada em banho de água-gelo e acetona (0,27 mol) foi adicionada numa razão em que a temperatura da mistura reacional não excedesse a 25°C. A solução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

sucção em um funil de Büchner e lavados com água gelada. O produto obtido foi seco em um dessecador sob vácuo.

**Ponto de Fusão:** 93 – 95,5 °C (Lit.<sup>19</sup>: 94-95 °C)

**Rendimento:** 61%

- *Brometo de fenacila -  $\alpha$ -bromo-acetofenona (2)*

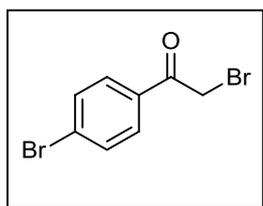


A uma solução de acetofenona (0,0833 mol) em ácido acético glacial (20 mL), sob agitação, adicionou-se bromo (0,0833 mol) vagarosamente, não deixando a temperatura ultrapassar 20°C. Após adição do bromo, verteu-se a mistura reacional em acetato de etila (100 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com água (5 x 40 mL), com solução diluída de bicarbonato de sódio (5 x 40 mL), com uma solução saturada de tiosulfato de sódio (2 x 40 mL), seca sobre sulfato de magnésio 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 – 48,5 °C (Lit.<sup>18</sup>: 51 °C)

**Rendimento:** 41%

- *Brometo de p-bromofenacila –  $\alpha$ , p-dibromo-acetofenona (3)*



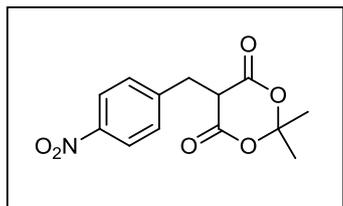
A uma solução de p-bromoacetofenona (0,25 mol) em ácido acético glacial (100 mL), sob agitação, adicionou-se bromo (0,25 mol) vagarosamente, não deixando a temperatura ultrapassar 20°C. Após adição do bromo, a solução resultante foi resfriada em banho de água com gelo, O sólido formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, lavado com 50% de etanol em água (100 mL) e recristalizado em etanol a quente (400 mL), deixando a solução em um refrigerador por 24 horas. Os cristais formados foram filtrados por sucção em um funil de

Büchner, lavados com etanol gelado e secos em um dessecador sob vácuo.

**Ponto de Fusão:** 109 – 110 °C (Lit.<sup>18</sup>: 108-109°C)

**Rendimento:** 70%

- 2,2-Dimetil-5-(4-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona<sup>20</sup>(4)



A uma solução de 4-nitrobenzaldeído (6,62 mmol) e formato de trietilamônio (10 mL) adicionou-se ácido de Meldrum (6,62 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente até

que a evolução de dióxido de carbono cessasse ou diminuísse significativamente (4-5 dias). A mistura reacional foi vertida em água gelada (50 mL) e então acidificada até pH 2 com ácido clorídrico 6 mol/L. O precipitado formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, lavado com água gelada e recristalizado em acetona/água.

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

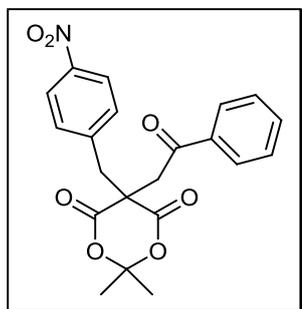
**Rendimento:** 74%

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ ppm 1,68 (s, 3 H) 1,80 (s, 3 H) 3,59 (d, *J*=5,08 Hz, 2 H) 3,80 – 3,84 (m, 1 H) 7,55 (m, *J*=8,40 Hz, 2 H) 8,16 (m, *J*=8,20 Hz, 2 H).

**RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ ppm 27,19 ; 28,57 ; 31,60 ; 47,91 ; 105,65 ; 123,92 ; 131,13 ; 144,91 ; 147,34 ; 164,83.

**IV (KBr):** 1778, 1737, 1518, 1346 cm<sup>-1</sup>.

- 2,2-Dimetil-5-(4-nitrobenzil)-5-(2-oxo-2-feniletil)-1,3-dioxano-4,6-diona<sup>21</sup>(5)



A uma solução de 2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**4**) (4,3 mmol) em dimetilformamida seca (10 mL), adicionou-se acetato de sódio anidro (4,5 mmols), ácido acético (0,08 mL) e  $\alpha$ -bromocetofenona (4,5 mmols). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas, sendo então vertida em uma mistura água-gelo (7,7g) e solução saturada de carbonato de sódio (3,9 mL). O precipitado formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, lavado com água gelada e recristalizado em acetona/água, obtendo-se o produto como um sólido amarelo.

**Ponto de fusão:** 173-175 °C (acetona/água)

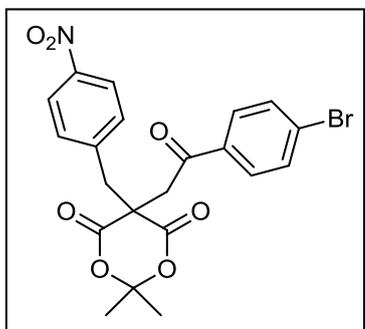
**Rendimento:** 58%

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm 0,84 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 3,40 (s, 2 H) 4,08 (s, 2 H) 7,40 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 7,51 (d,  $J=7,22$  Hz, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,96 (d,  $J=8,20$  Hz, 2 H) 8,22 (d,  $J=8,20$  Hz, 2 H).

**RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  ppm 28,51 ; 28,86 ; 44,69 ; 47,91 ; 51,87 ; 67,29 ; 108,03 ; 124,21 ; 128,00 ; 128,60 ; 129,05 ; 131,53 ; 134,34 ; 134,57 ; 134,91 ; 141,23 ; 148,09 ; 167,80 ; 191,31 ; 196,37.

**IV (KBr):** 1755, 1727, 1673, 1520, 1347 cm<sup>-1</sup>.

- 2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzil)-5-(2-oxo-2-(4-bromofenil)etil)-1,3-dioxano-4,6-diona<sup>21</sup> (6)



Preparado usando mesmo procedimento do composto 5.

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

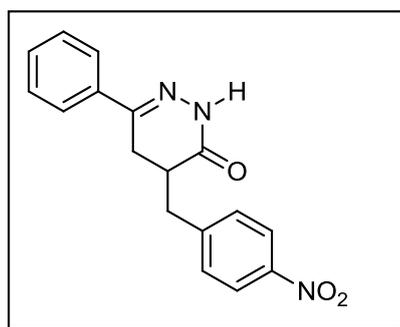
**Rendimento:** 60%

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ ppm 0,82 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 3,38 (s, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 7,38 (d, *J*=8,43 Hz, 2 H) 7,63 (d, *J*=8,43 Hz, 2 H) 7,81 (d, *J*=8,43 Hz, 2 H) 8,21 (d, *J*=8,80 Hz, 2 H).

**RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ ppm 28,52 ; 28,82 ; 44,69 ; 47,73 ; 51,81 ; 108,10 ; 124,24 ; 130,02 ; 131,50 ; 132,42 ; 133,65 ; 141,05 ; 148,14 ; 167,68 ; 195,47.

**IV (KBr):** 1755, 1727, 1673, 1520, 1347 cm<sup>-1</sup>.

- 6-Fenil- 4-(4-nitrobenzil)- 4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona<sup>21</sup> (7)



A uma solução resfriada (água/gelo) do derivado 2,2- dimetil-5-(4-nitrobenzil)-5-(2-oxo-2-feniletil)-1,3- dioxano-4,6-diona (2,10 mmol) em DMF (10 mL), adicionou-se lentamente hidrazina monohidrato (8,40 mmol) mantendo sobre agitação em banho de gelo por mais 20 minutos. A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Verteu-se a mistura em gelo/água (60 mL) de tal forma que a hidrazona derivada da cetona formada a partir da abertura do anel 1,3-dioxano-4,5-diona não fosse adicionada. A mistura foi acidificada com ácido clorídrico 6 mol/L até

pH 4-5. O precipitado formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, lavado com água gelada e recristalizado em acetona/água.

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

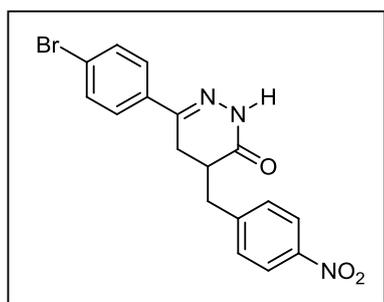
**Rendimento:** 63%

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  ppm 2,50 (m, 4H), 3,35 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,54 (m, 7H), 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 11,06 (s, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  ppm 27,26 ; 35,18 ; 36,72 ; 124,02 ; 126,20 ; 129,20 ; 130,03 ; 131,17 ; 136,53 ; 148,02 ; 150,17 ; 169,19.

**IV (KBr):** 1671, 1519, 1349  $\text{cm}^{-1}$ .

- 6-(4-bromofenil)- 4-(4-nitrobenzil)- 4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona  
(8)



Preparado utilizando o mesmo procedimento do composto **7**.

**Ponto de fusão:** 203 – 203,5 °C (acetona/água)

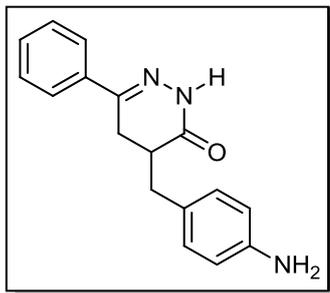
**Rendimento:** 60%

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  ppm 2,50-3,35 (m, 5H), 7,53 (d, 2H), 7,59 (m, 4H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 11,13 (s, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  ppm 27,03 ; 35,17 ; 36,62 ; 123,41 ; 124,02 ; 128,25 ; 131,17 ; 132,14 ; 135,73 ; 146,85 ; 147,93 ; 149,15 ; 169,12.

**IV (KBr):** 1663, 1605, 1514, 1346  $\text{cm}^{-1}$ .

- 4-(4-Aminobenzil)-6-(fenil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona<sup>22</sup> (9)



A uma solução de 6-fenil- 4-(4-nitrobenzil)- 4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (1,62 mmol) em etanol (46,5 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se cloreto de estanho (II) diidratado (8,09 mmol). A mistura foi refluxada por 4-5 h quando a CCD (sílica-gel, hexano/ acetato de

etila-6:4) mostrou o consumo completo do material de partida. A solução foi resfriada e o solvente foi removido sob vácuo. Ao óleo resultante foi adicionado água (72 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio até pH 8. O produto foi extraído com acetato de etila (5 x 50 mL).

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

**Ponto de fusão:** 194 – 196 °C

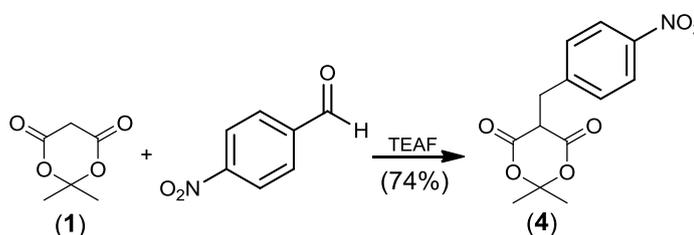
**Rendimento:** 70%

**IV (KBr):** 3468, 3375, 3214, 1663, 1518  $\text{cm}^{-1}$ .

## 6. Resultados e Discussões

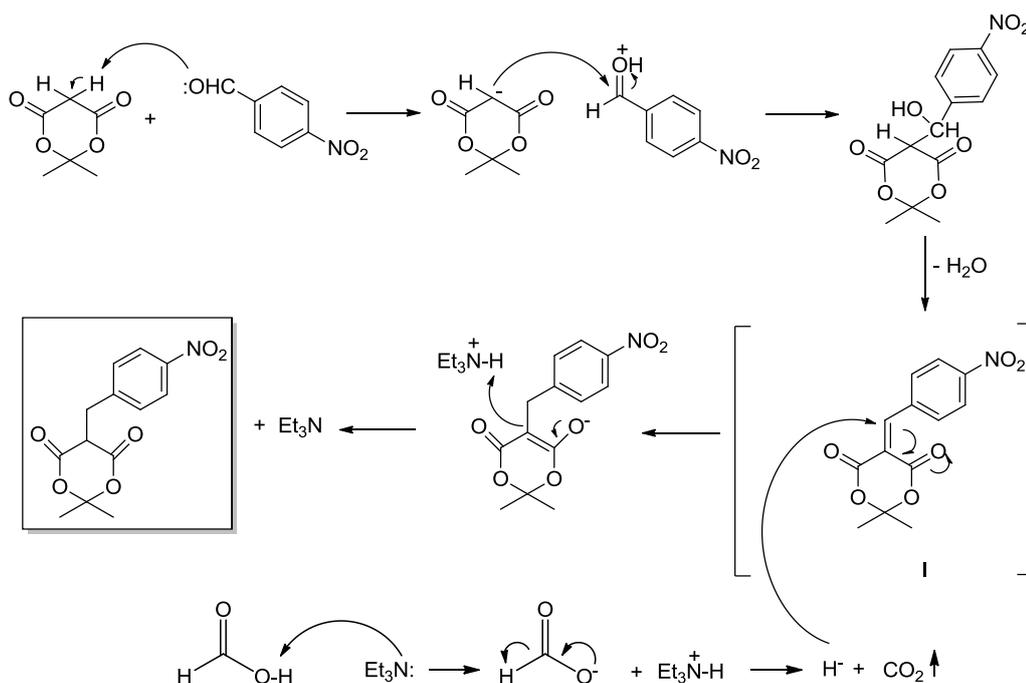
O objetivo deste trabalho foi de utilizar pela metodologia descrita por TÓTH e KOVER, a síntese de dihidropiridazinonas utilizando derivados do Ácido de Meldrum, um método mais eficiente para alcançar os respectivos produtos da cada etapa e alcançar o produto final com o maior rendimento possível.

### 6.1 – Síntese do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum



**Esquema 2** – Síntese do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum

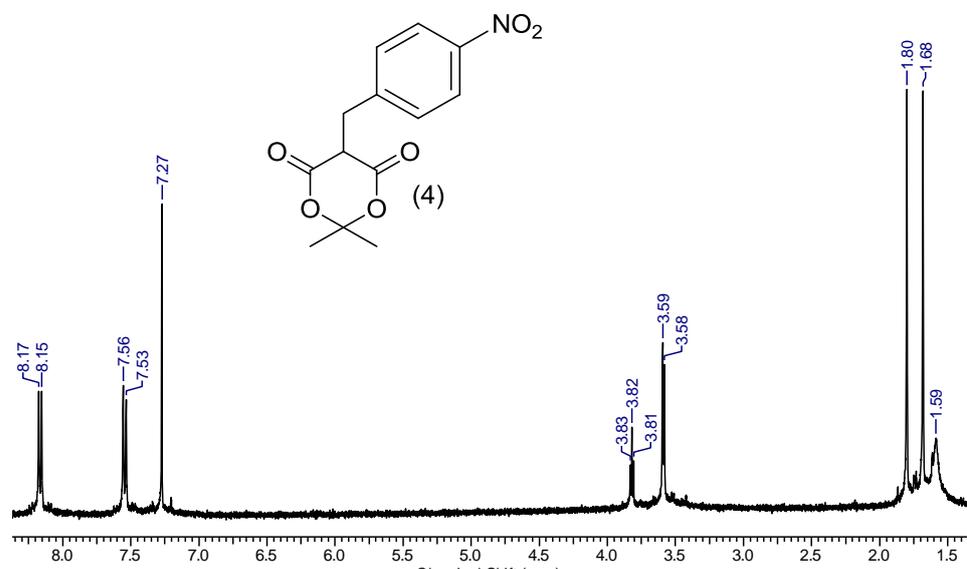
Primeiramente, a reação de condensação reductiva do ácido de Meldrum (1) com o 4-nitrobenzaldeído, na presença de TEAF a temperatura ambiente, foi deixada durante 4 dias para que cessasse a evolução de dióxido de carbono. Esta metodologia permitiu que a obtenção desse derivado fosse com rendimento de 74%, o que é muito difícil usando métodos convencionais (base + haleto de alquila), onde produtos dialquilados são formados em proporções maiores. O mecanismo proposto para essa reação ocorre pela reação de Knoevenagel, ocorrendo através da adição nucleofílica do ácido de Meldrum à carbonila do aldeído aromático, formando o intermediário I. A redução deste intermediário é promovida pelo TEAF, que gera no próprio balão reacional o agente redutor conforme Esquema 3.



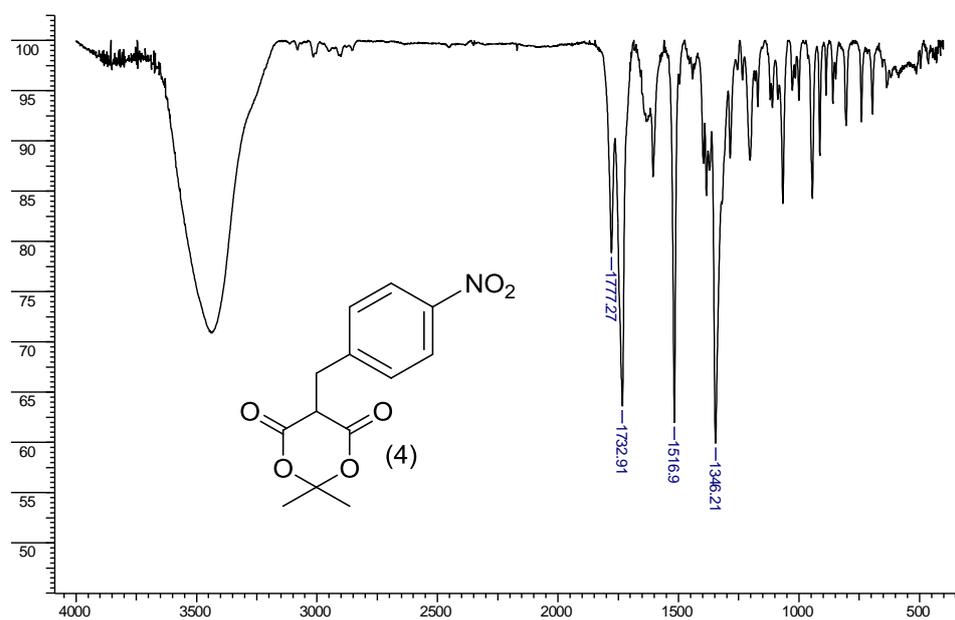
**Esquema 3** - Mecanismo da condensação redutiva do ácido de Meldrum

A obtenção desse produto foi comprovada através análise de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 4a), onde-se pode observar um tripleto em δ 3,80 ppm (J=5 Hz) referente ao hidrogênio do carbono metílico da porção do ácido de Meldrum e um dubleto em δ 3,56 ppm (J=5Hz) referente aos dois hidrogênios do carbono benzílico. Também pode-se dizer do espectro de IV (Figura 4b ), que podem ser observadas bandas de estiramento de NO<sub>2</sub> em 1346 cm<sup>-1</sup>, e as bandas relativas as carbonilas em 1732 cm<sup>-1</sup> e 1777 cm<sup>-1</sup>.

a)

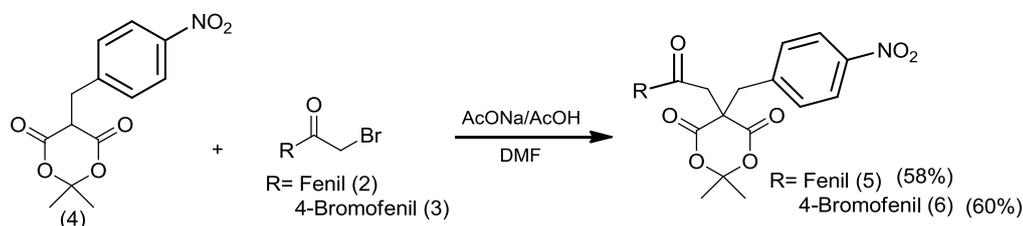


b)



**Figura 4** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e IV (b) do 2,2-Dimetil-5-(4-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (4)

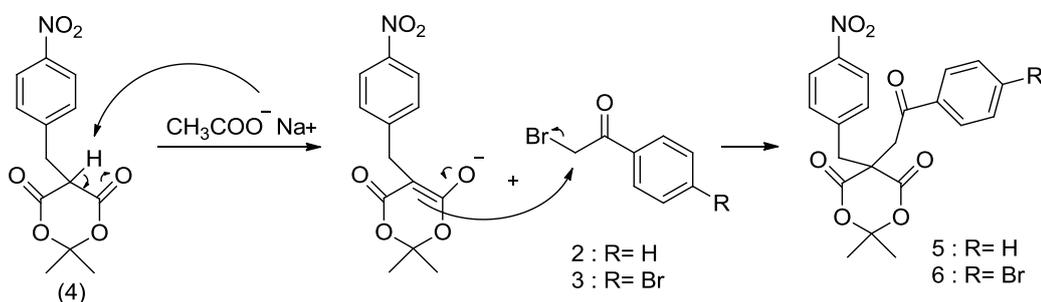
## 6.2 – Síntese dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum



**Esquema 4** – Síntese dos derivados dialquilados

Na etapa seguinte foi realizada a alquilação do derivado **4**, utilizando o brometo de fenacila (**2**) e o brometo de 4-bromo fenacila (**3**) em DMF. Foram escolhidos esses reagentes para fazer o produto dialquilado pois eles fornecem uma sub-estrutura bastante adequada, no que diz respeito a lipofilicidade. Com relação aos produtos, a primeiro realizada com o brometo de fenacila (composto **5**) resultou em um rendimento de 58%, já a realizada com o brometo de 4-bromo fenacila (composto **6**) resultou em um rendimento de 60%.

Referente ao mecanismo da reação pode-se observar que o acetato de sódio abstrai o próton ácido do substrato, para que assim este atue como um nucleófilo, atacando o carbono- $\alpha$  do composto, obtendo o produto dialquilado.

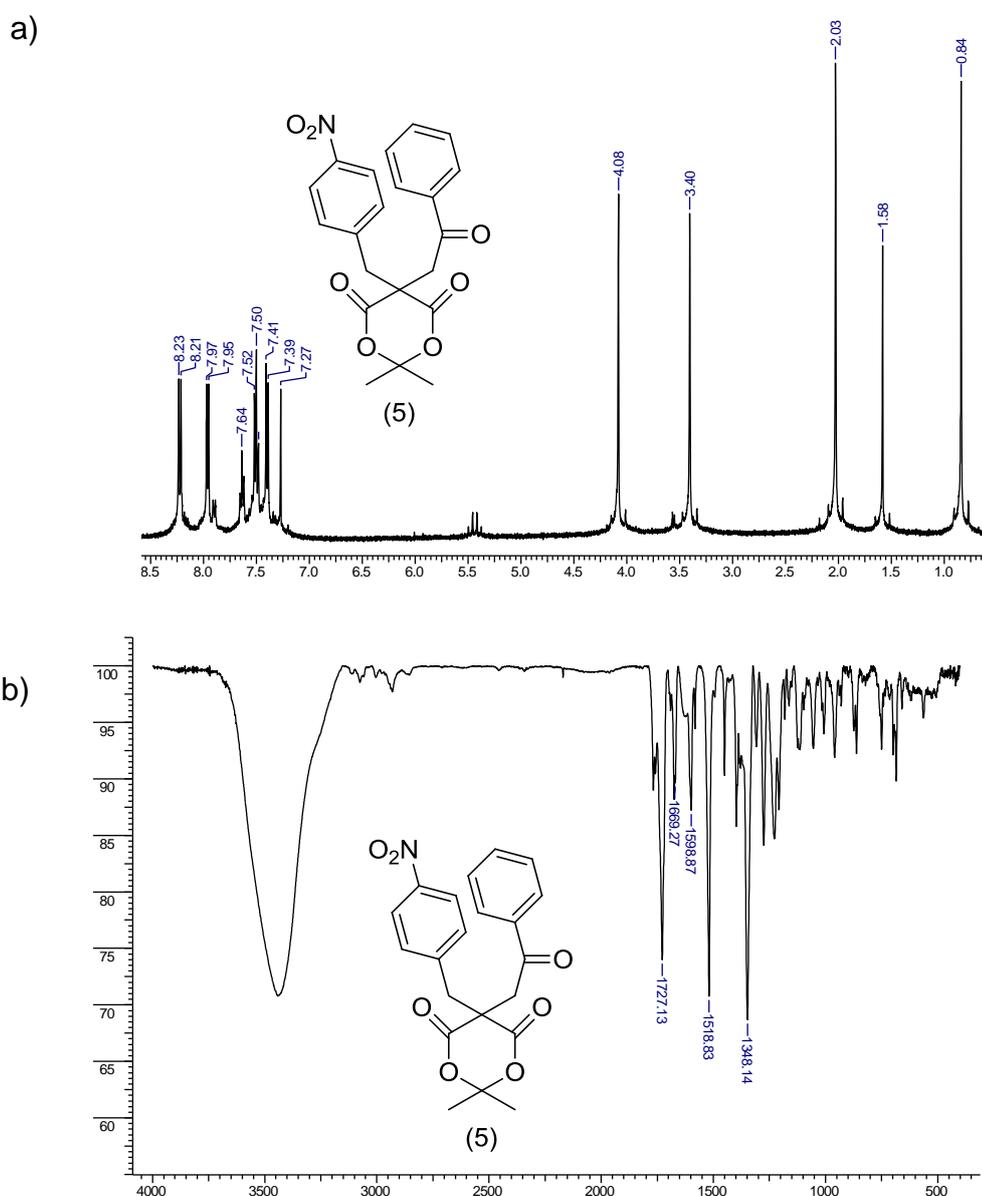


**Esquema 5** – Mecanismo proposto para a formação do produto dialquilado.

Com relação ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5** (Figura 5a) observaram-se os hidrogênios das metilas geminadas como dois singletos

em  $\delta$  0,84 e 2,00 ppm; os dois hidrogênios do carbono metilênico benzílico  $\delta$  3,40 ppm; já os dois hidrogênios  $\alpha$ -carbonílico como um singlete em  $\delta$  4,08 ppm; referente aos hidrogênios aromáticos podemos ver entre  $\delta$  7,95 e 8,23 ppm os hidrogênios do anel aromático substituído com o nitro e um multiplete do anel aromático da cetona entre  $\delta$  7,39 e 7,64 ppm.

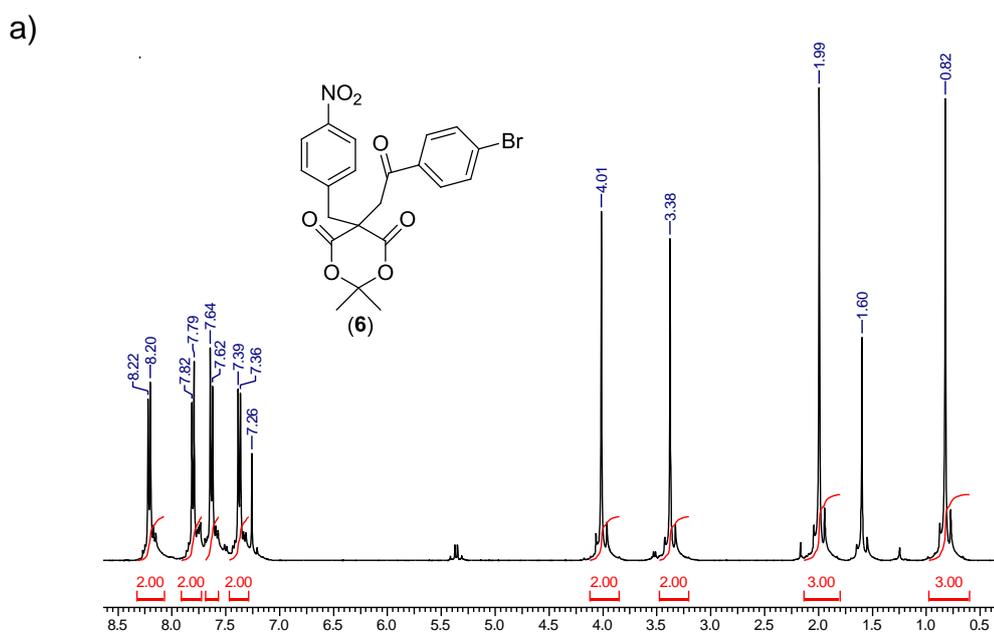
Sobre o espectro de IV do composto **5** (Figura 5b) podem ser observadas a banda de estiramento simétrico de  $\text{NO}_2$  em  $1348\text{ cm}^{-1}$  e as bandas relativas as carbonilas em  $1669$  e  $1721\text{ cm}^{-1}$ .



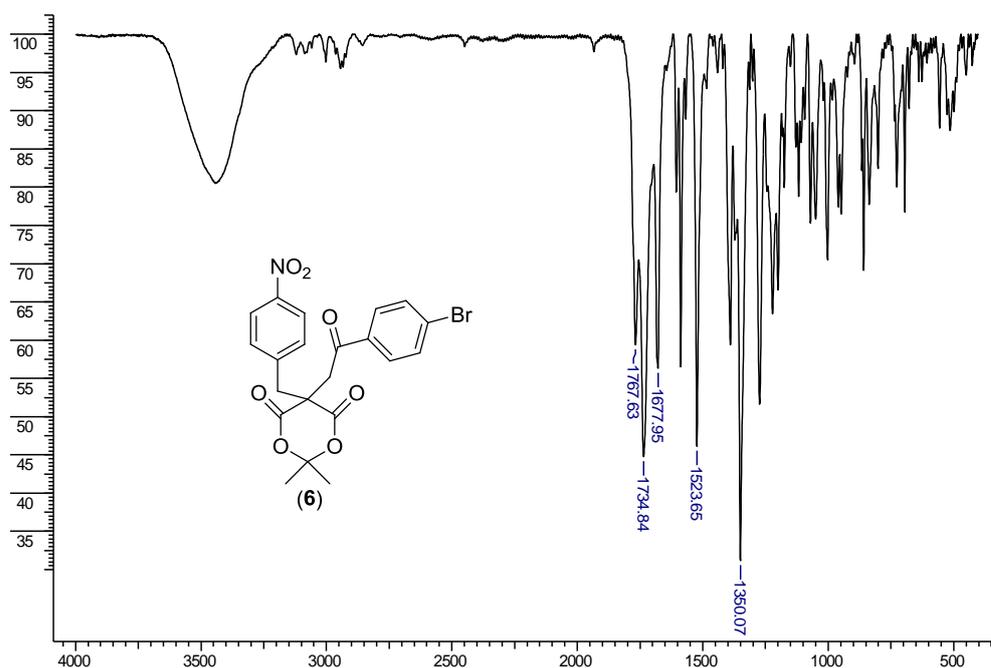
**Figura 5** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e IV (b) do 2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzil)-5-(2-oxo-2-feniletil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**5**)

Sobre o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6** (figura 6a) observou-se os hidrogênios das metilas geminadas como dois singletos em  $\delta$  0,82 e 1,99 ppm; os dois hidrogênios do carbono metilênico benzílico  $\delta$  3,38 ppm; já os dois hidrogênios  $\alpha$ -carbonílico como um singlete em  $\delta$  4,01 ppm; finalmente, os hidrogênios referentes ao sistema aromático podemos ver aproximadamente em  $\delta$  7,62 e 8,22 ppm os hidrogênios do anel aromático substituído com o nitro e referente aos hidrogênios do anel aromático da cetona aproximadamente em  $\delta$  7,36 e 7,82 ppm.

No espectro de IV do composto **6** (figura 6b) podem ser observadas a banda de estiramento simétrico de  $\text{NO}_2$  em  $1350\text{ cm}^{-1}$  e as bandas relativas as carbonilas em  $1667, 1734$  e  $1767\text{ cm}^{-1}$ .

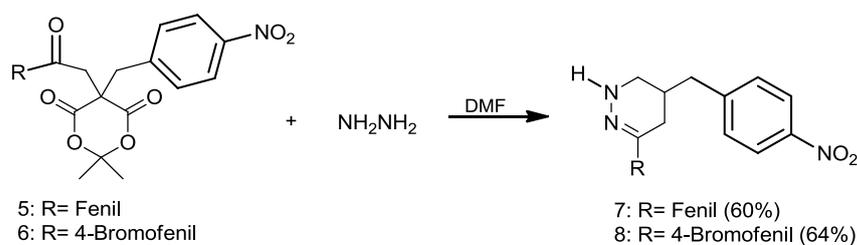


b)



**Figura 6** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e IV (b) do 2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzil)-5-(2-oxo-2-(4-bromofenil)etil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**6**)

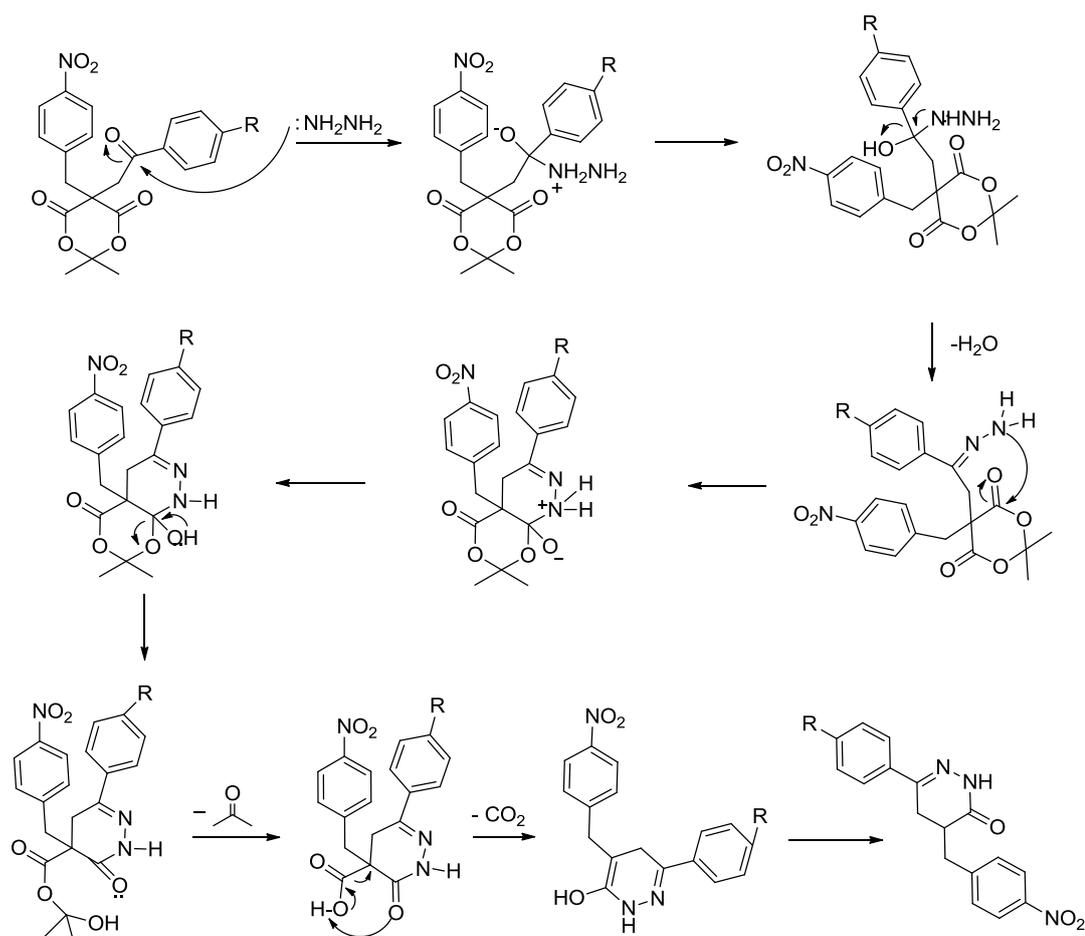
### 6.3 – Síntese dos derivados da ciclização



**Esquema 6** – Síntese dos derivados da ciclização

A etapa de ciclização foi executada pelo tratamento dos produtos dialquilados do ácido de Meldrum com 4 equivalentes de hidrazina em DMF. Nesta etapa, os rendimentos foram bem satisfatórios, onde o 6-fenil-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (**7**) apresentou 64% e o 6-(4-bromofenil)-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (**8**) apresentou um rendimento de 60%. Referente ao mecanismo da reação, o proposto é que a formação do anel dihidropiridazinônico ocorre pelo

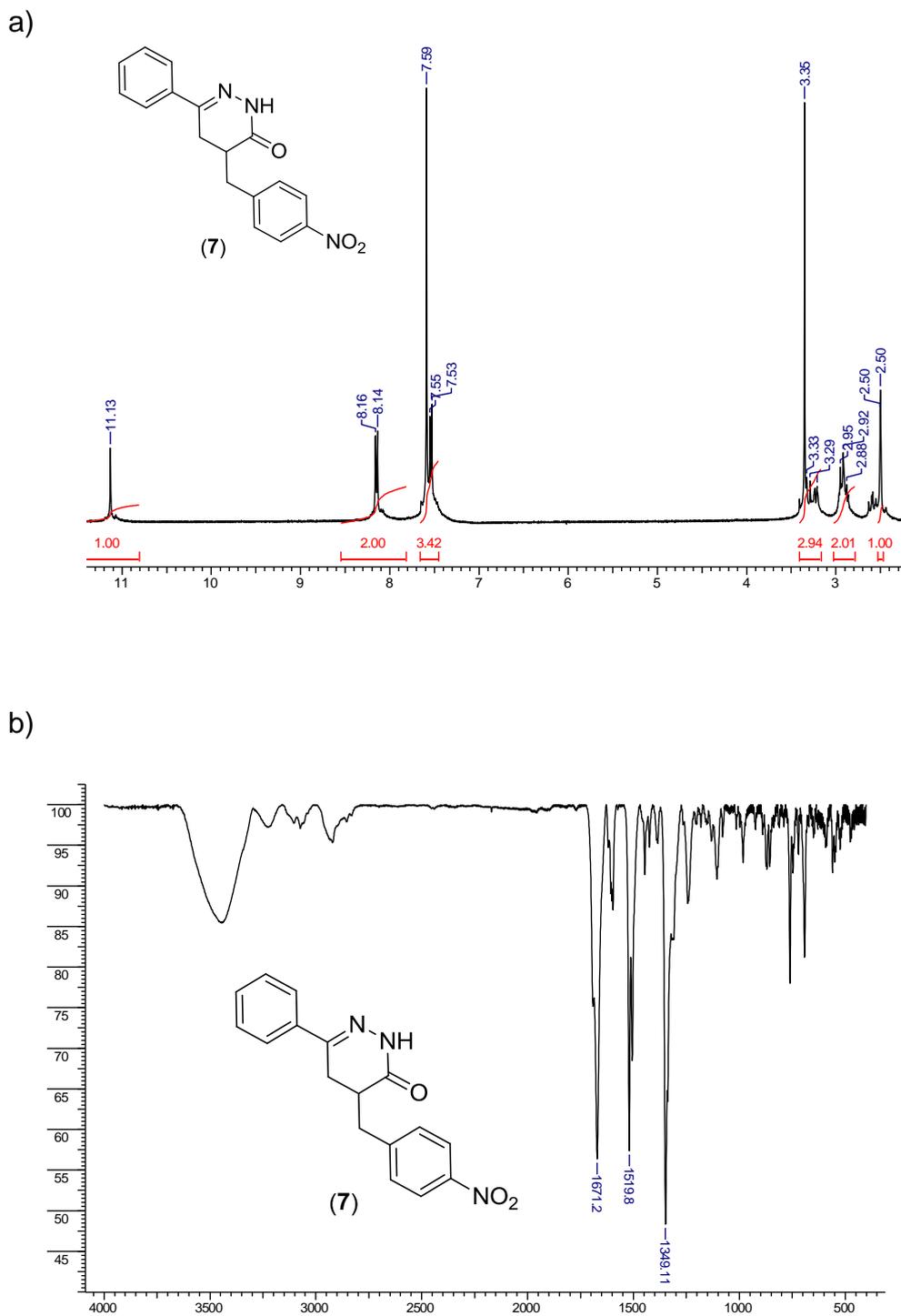
ataque da hidrazina no carbono carbonílico da cetona, levando à formação da hidrazona correspondente, a qual é ciclizada através do ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio da hidrazona à carbonila do ácido de Meldrum, seguido de uma eliminação da acetona e  $\text{CO}_2$  (Esquema 7).



**Esquema 7** – Mecanismo proposto da formação das dihidropiridazinonas

Sobre o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7** (figura 7a) observou-se um multiplete entre  $\delta$  2,50 e 3,42 ppm referente ao hidrogênios dos carbonos alifáticos do heterociclo e ao dois hidrogênios do carbono benzílico; outro multiplete entre  $\delta$  7,53 e 8,16 ppm referente aos hidrogênios do carbono aromático e o hidrogênio ligado ao átomo de

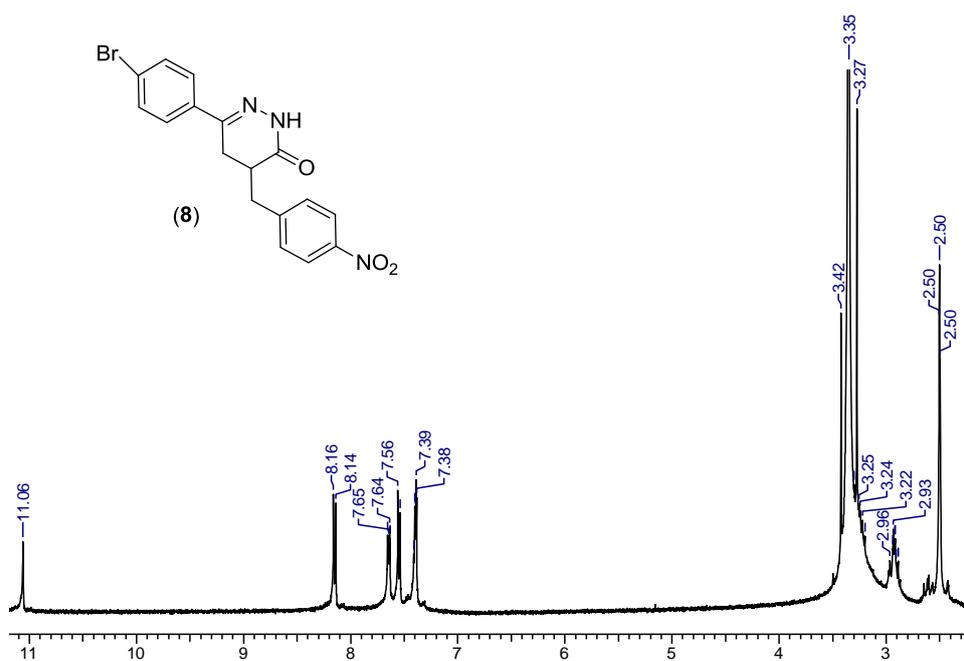
nitrogênio como um singlete em  $\delta$  11,13 ppm. Através do espectro de IV podemos notar a ausência de dois picos referentes as carbonilas derivadas do ácido de Meldrum, onde nesta área somente aparece a banda de C=O em  $1671\text{ cm}^{-1}$ .



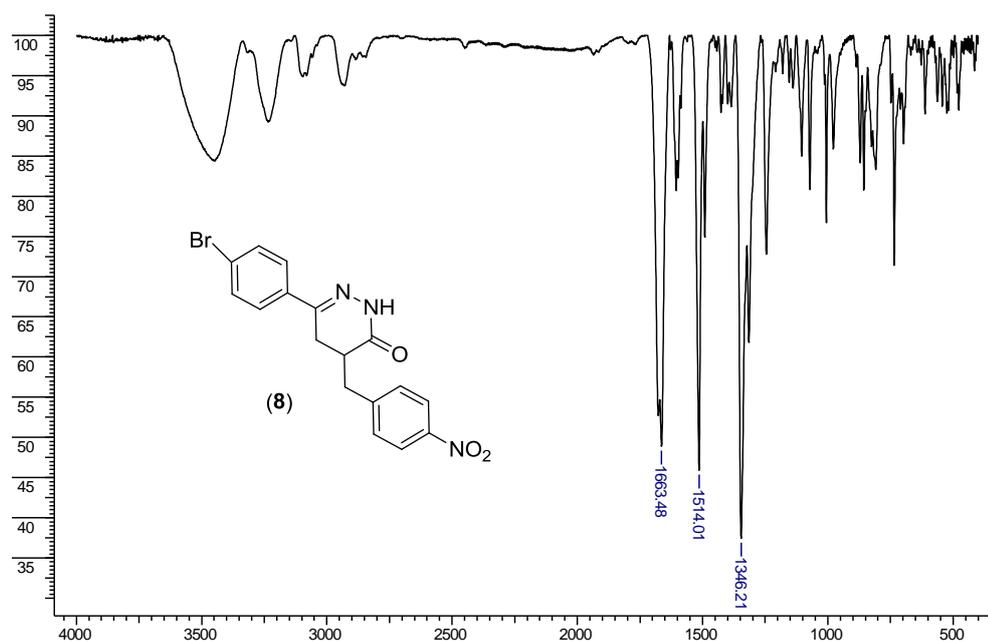
**Figura 7** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) (a) e IV (b) do 6-fenil- 4-(4-nitrobenzil)- 4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (7)

Sobre o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8** (Figura 8a) observou-se um multipletto entre  $\delta$  2,50 e 3,42 ppm referente ao hidrogênios dos carbonos alifáticos do heterociclo e ao dois hidrogênios do carbono benzílico; outro multipletto entre  $\delta$  7,38 e 8,16 ppm referente aos hidrogênios do carbono aromático e o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio como um singletto em  $\delta$  11,06 ppm. Sobre o espectro de Infravermelho (Figura 8b) podemos notar também as ausências das bandas referentes as carbonilas derivadas do ácido de Meldrum, onde nesta área aparece somente uma banda de  $\text{C}=\text{O}$  em  $1663\text{ cm}^{-1}$ .

a)



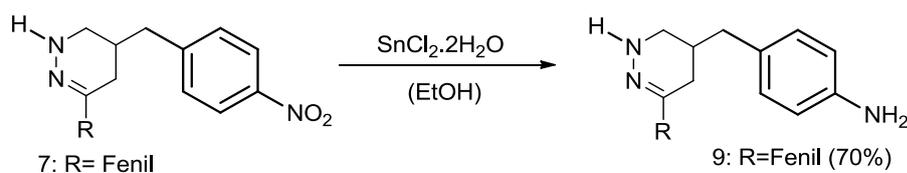
b)



**Figura 8** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) (a) e IV (b) do 6-(4-bromofenil)-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (**8**)

#### 6.4 – Síntese dos derivados da redução

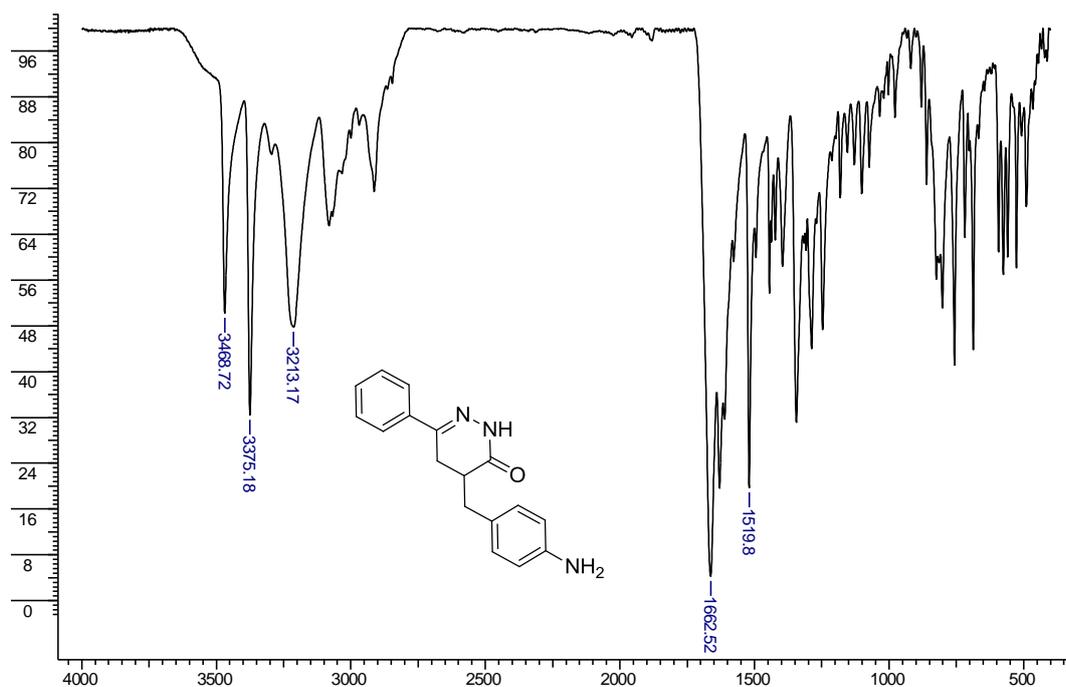
O composto 6-Fenil-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)ona (**7**) foi então reduzido através do tratamento com cloreto de estanho (II) diidratado em etanol sobre refluxo. Foi usado o Cloreto de estanho (II), pois se trata de um redutor relativamente fraco, não reduzindo outros grupos funcionais que estão presentes na molécula, que neste caso é a ligação dupla ( $\text{C}=\text{N}$ ). Foi escolhida esta metodologia pois o cloreto de estanho II diidratado é um redutor fraco e seletivo onde ele reduz somente o composto nitro. Outros métodos mais comuns como hidrogenação catalítica, ocorreria a redução de outras partes da molécula como é o caso da imina (ligação  $\text{C}=\text{N}$ ) presente no anel dihidropiridazinônico.



**Esquema 8** – Redução do grupo nitro

Pode-se acompanhar a formação do produto reduzido pelo espectro de IV do composto **9** (Figura 9), onde mostra a banda de  $\text{NH}_2$  em 3375 e 3468, a banda de N-H da dihidropiridazinona em 3213  $\text{cm}^{-1}$  e a banda de estiramento  $\text{C}=\text{O}$  em 1662  $\text{cm}^{-1}$ .

a)



**Figura 9** - Espectro de IV do produto reduzido

## 7. Conclusão

Foi estudada a rota sintética para a formação de compostos antagonistas não peptídicos do receptor B<sub>1</sub> da Bradicinina. Essa rota descrita por Toth e Kover, tem se mostrado bastante eficiente, uma vez que o isolamento do produto esperado foi obtido com rendimento satisfatório e devidamente caracterizado por métodos espectroscópicos.

Mesmo possuindo certas funções do sistema que poderiam sofrer redução usando métodos como hidreto de lítio e redução catalítica, como é o caso da imina, a utilização do cloreto de estanho II diidratado mostrou-se efetiva para reduzir o composto nitro.

Para perspectivas futuras do trabalho, será feita também a alquilação dos amino derivados com o  $\alpha$ -bromo-fenilacetato de metila e convertidos nos seus respectivos ácidos, via hidrólise básica.

Uma avaliação farmacológica destes compostos também será necessária para sabermos realmente das suas potencialidades como agentes terapêuticos, para determinar assim a possibilidade de utilização do sistema dihidropiridazinônico na construção dos antagonistas dos receptores B<sub>1</sub> da bradicinina.

## 8. Referências Bibliográficas.

1. AHLUWALIA, A.; PERRETI, M. B<sub>1</sub> receptors as a new inflammatory target. Could this B be the 1?. **Elsevier Science**. v.20, p.100-103,1999
2. ALTAMURA, M.; STEFANIA, M.; QUARTARA, L.; MAGGI, A. C. Nonpeptide antagonists for kinin receptors. **Regulatory Peptides**. v. 80, p. 13-26, 1999.
3. 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
4. SU, S.D.; LIM, L.J.; MARKOWITZ, K. M.; WAN, L.B.; MURPHY L. K.; REISS, R. D.; HARREL, M. C.; O'MALLEY, S.S.; RANSOM, W. R.; CHANG, L. S. R.; PETTIBONE, J. D.; TANG, C.; PRUEKSARITANONT, T.; FREIDINGER, M. R.; BOCK, G. M. Potent bradykinin B<sub>1</sub> receptor antagonists: 4-Substituted phenyl cyclohexanes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** v.17 p. 3006-3009, 2007.
5. COUTURE, R.; HARRISSON, M.; VIANNA, M. R.; CLOUTIER, F. Kinin Receptors in Pain and Inflammation. **European Journal of Pharmacology** v. 429 p. 161-176, 2001
6. BOCK, M.G.; LONGMORE, J. Bradykinin Antagonists: New Opportunities. **Current Opinion In Chemical Biology**. v 4, p. 401, 2000.
7. WANG, M. H. P.; CENEDEZE, A. M.; PESQUERO, B. J.; SILVA. P. A.; CÂMARA, S. O. N. Influence of bradykinin B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> receptors in the immune response triggered by renal ischemia–reperfusion injury. **International Immunopharmacology**. v. 6, p. 1960-1965, 2006.
8. FERREIRA, J.; CAMPOS, M. M.; ARAUJO, R.; BADER, M.; PESQUERO, B. J.; CALIXTO, B. J. The use of kinin B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> receptor knockout mice and selective antagonists to characterize the nociceptive responses caused by kinins at the spinal level. **Neuropharmacology**, v. 43, p. 1188-1197, 2002.
9. 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.
10. 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.

11. MARCEAU, F.; BACHVAROV, D. R. Kinin receptors. **Clinical Review: Allergy Inflammation**. v. 16, p. 385-401, 1998
12. MARCEAU, F.; BACHVAROV, D. R. The B<sub>1</sub> receptors for kinins. **Pharmacology Review**, v. 50, p. 357-386, 1998
13. CALIXTO, J.B.; CABRINI, D.A.; FERREIRA, J.; CAMPOS, M.M. Kinins in Pain and Inflammation. **Pain**. v 87, p. 1, 2000.
14. RUPNIAK, J. M. N.; BOYCE, S.; WEBB, K. J.; WILLIAMS, R. A.; CARLSON, J. E.; HILL, G. R.; BORKOWSKI, A. J.; HESS, F. J. Effects of bradykinin B<sub>1</sub> receptor antagonist des-Arg<sup>9</sup>-[Leu<sup>8</sup>]bradykinin and genetic disruption of the B<sub>2</sub> receptor on nociception in rats and mice. **Pain** v. 71, p. 89-97, 1997
15. Regoli, D.; Rizzi, A.; Perron, S.I.; Gobeil, F. Classification of kinin receptors. **Biol. Chem.** v. 382, p. 31–35, 2001
16. CAMPOS, M. M.; LEAL, C. P.; YUNES, A. R.; CALIXTO, B.J. Non-peptide antagonists for kinin B<sub>1</sub> receptors: new insights into their therapeutic potential for the management of inflammation and pain. **Pharmacological Sciences**. v. 27 n°12
17. MARCEAU, F. Kinin B<sub>1</sub> receptors: a review. **Immunopharmacology**. v. 30, p. 1-26, 1995
18. TÓTH, G.; KOVÉR, K. E. Simple, Safe, Large Scale synthesis of 5-Arylmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones and 3-Aryl-propanoic Acids **Synth. Commun.**, 1995, 35, 3067-3074.
19. DAVIDSON, D.; BERNHARD, S. A. The Structure of Meldrum's Supposed  $\beta$  - Lactonic Acid; **J. Am. Chem. Soc.**, 1948, 70, 3246-3428.
20. CURRAN, W. V.; ROSS, A. 6-Phenyl-4,5-dihydro-3(2*H*)-pyridazinones. A Series of Hypotensive Agents **J. Med. Chem.**, 1974, 17, 273.
21. COATES, W. J.; MCKILLOP, A. One-pot preparation of 6-substituted 3(2*H*) - pyridazinones from ketones **Synthesis**, 1993, 334-342.
22. TÓTH, G.; MOLNÁR, S.; TAMÁS, T.; BORBÉLY, I. An efficient synthesis of 4,5-dihydro-3(2*H*)-pyridazinone derivatives **Synth. Commun.**, 1997, 27, 3513-3523.