

# Síntese de 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonas contendo o espaçador fenóxifenilacetoneitrila como potenciais agentes anti-inflamatórios.

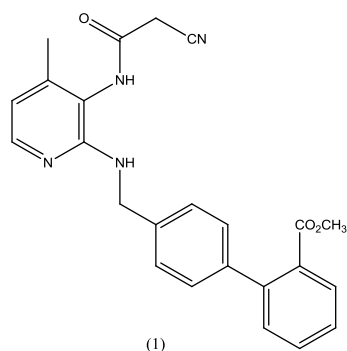
Adrielle Patricio Maximiano (PG)<sup>\*</sup> e Antonio C. Joussef (PQ). [drikamax@yahoo.com.br](mailto:drikamax@yahoo.com.br)

Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Química, 8804-900, Florianópolis - SC.

Palavras Chave: dihidropiridazinonas, tetrazol, receptores B<sub>1</sub>.

## Introdução

O processo inflamatório envolve a participação da bradicinina, um nonapeptídeo pertencente ao grupo das cininas. Essa substância tem seus efeitos na inflamação crônica, como a nonicepção e hiperalgesia, mediados pelo receptor B<sub>1</sub>.<sup>1</sup> Com o intuito de bloquear os efeitos indesejáveis da bradicinina, o objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de potenciais antagonistas do receptor B<sub>1</sub>. A estrutura do modelo foi baseada em antagonistas não-peptídicos seletivos para o receptor B<sub>1</sub> já existentes<sup>2</sup> (Figura 1).

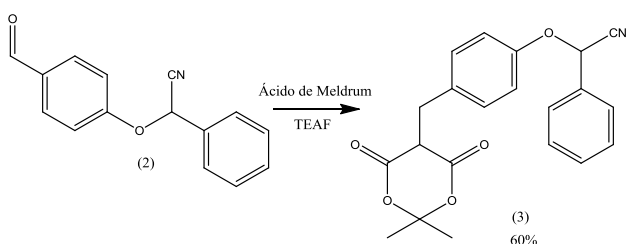


**Figura 1.** Estrutura do composto seletivo para o receptor B<sub>1</sub> da série de 2,3-diaminopiridinas

O composto modelo sintetizado contém o sistema dihidropiridazinona como unidade heterocíclica e o espaçador fenóxifenilacetoneitrila.

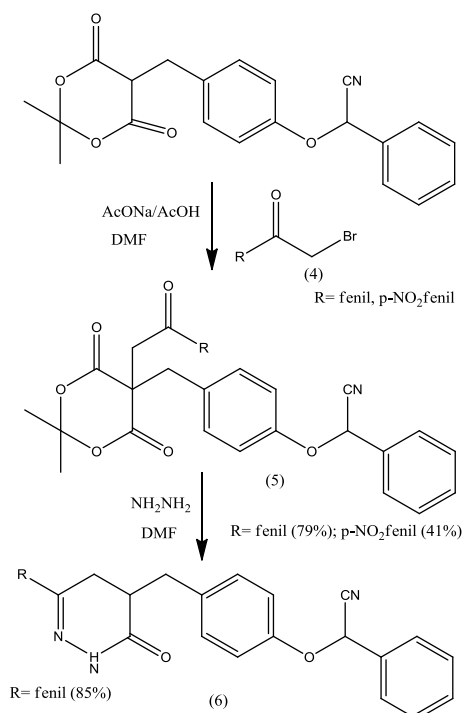
## Resultados e Discussão

Para a construção da 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona substituída, utilizou-se a metodologia de Tóth,<sup>2</sup> cuja etapa chave é a condensação redutiva do ácido de Meldrum com o aldeído aromático (2) na presença de TEAF. (Esquema 1)



**Esquema 1.** Condensação redutiva do ácido de Meldrum com 2-(4-formilfenoxi)-2-fenilacetoneitrila.

O derivado monoalquilado (3) foi submetido à reação com  $\alpha$ -halocetona (4) gerando o sistema  $\gamma$ -oxocarboxílico (5) que então foi ciclizado para a obtenção da dihidropiridazinona (6). (Esquema 2)



**Esquema 2.** Reação de alquilação do derivado 3 e posterior ciclização com hidrazina.

O grupo ciano pode ainda ser convertido para tetrazol.

## Conclusões

A estratégia empregada envolve etapas simples, que se mostraram eficientes e com rendimentos bastante satisfatórios, além de permitir a inserção de diferentes grupos nas posições 6 do heterociclo. Essas características propiciam a aplicação desse protocolo na preparação de uma série de potenciais antagonistas do receptor B<sub>1</sub> da bradicinina.

## Agradecimentos

CAPES e Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

<sup>1</sup>Couture, R. *et al. Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 249, 161.

<sup>2</sup>Kuduk S.D. *et al. J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6439.

<sup>3</sup>Tóth, G. *et al. Synthetic Communication.* **2007**, 34, 783.