UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Insumos Farmacêuticos

Planejamento e síntese de compostos potencialmente
ligantes dos receptores 5-HT_{2C} e H₄

João Paulo dos Santos Fernandes

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Profa. Dra. Elizabeth Igne Ferreira

São Paulo
2012

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

F363p	<p>Fernandes, João Paulo dos Santos</p> <p>Planejamento e síntese de compostos potencialmente ligantes dos receptores 5-HT_{2c} e H₄ / João Paulo dos Santos Fernandes. -- São Paulo, 2012.</p> <p>202p.</p> <p>Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.</p> <p>Orientador: Ferreira, Elizabeth Igne</p> <p>1. Fármaco : Planejamento : Química farmacêutica 2. Relações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica (QSAR) : Química farmacêutica 3. Modelagem molecular : Química farmacêutica 4. Síntese : Química orgânica I. T. II. Ferreira, Elizabeth Igne, orientador.</p> <p style="text-align: right;">615.19 CDD</p>
-------	--

João Paulo dos Santos Fernandes

Planejamento e síntese de compostos potencialmente
ligantes dos receptores 5-HT_{2C} e H₄

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Elizabeth Igne Ferreira
orientador/presidente

Prof. Dr. Márcio Henrique Zaim
1º. examinador

Profa. Dra. Carlota Oliveira Rangel-Yagui
2º. examinador

Prof. Dr. Lanfranco Ranieri Paolo Troncone
3º. examinador

Prof. Dr. Cláudio Di Vitta
4º. examinador

São Paulo, 30 de novembro de 2013.

Se és capaz de manter a tua calma
quando todo o mundo ao teu redor já a perdeu e te culpa;
De crer em ti quando estão todos duvidando,
E para esses no entanto achar uma desculpa;
Se és capaz de esperar sem te desesperares,
Ou, enganado, não mentir ao mentiroso,
Ou, sendo odiado, sempre ao ódio te esquivares,
E não parecer bom demais, nem pretensioso;
Se és capaz de pensar — sem que a isso só te atires;
Se encontrando a desgraça e o triunfo conseguires
Tratar da mesma forma a esses dois impostores;
Se és capaz de sofrer a dor de ver mudadas
Em armadilhas as verdades que disseste,
E as coisas, por que deste a vida, estraçalhadas,
E refazê-las com o bem pouco que te reste;
Se és capaz de arriscar numa única parada
Tudo quanto ganhaste em toda a tua vida,
E perder e, ao perder, sem nunca dizer nada,
Resignado, tornar ao ponto de partida;
De forçar coração, nervos, músculos, tudo
A dar seja o que for que neles ainda existe,
E a persistir assim quando, exaustos, contudo
Resta a vontade em ti que ainda ordena: "Persiste!";
Se és capaz de, entre a plebe, não te corromperes
E, entre reis, não perder a naturalidade,
E de amigos, quer bons, quer maus, te defenderes,
Se a todos podes ser de alguma utilidade,
E se és capaz de dar, segundo por segundo,
Ao mínimo fatal todo o valor e brilho,
Tua é a terra com tudo o que existe no mundo
E o que mais — tu serás um homem, ó meu filho!

Rudyard Kipling (1895)

Ao meu filho, Gustavo
Motivo de alegria na minha vida,
O verdadeiro amor pode ser resumido em você
“É meu nenê!”

Aos meus pais, Mara e João
Meu porto-seguro e minha base sólida

À minha companheira, Viviane
Pela compreensão e apoio

Às minhas irmãs, Marília e Mariana
Pelo incentivo e admiração

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu filho, Gustavo, por ser essa luz em minha vida e fonte eterna de incentivo, coragem, felicidade e inspiração. Com certeza, filho, você é e sempre será o grande motivo da minha vida. Você é a alegria dos meus dias. Não tem coisa mais bonita na vida do que ouvir você dizer “é meu papai”. Te amo mais que a mim mesmo.

Aos meus pais, Mara Cinthia e João, e minhas irmãs, Mariana e Marília, e meus avós, José Pereira e Lourdes, pela confiança depositada em mim, pelo incentivo dado para sempre fazer o melhor e por serem meu alicerce em todos os momentos da minha vida. Sei da admiração que vocês têm em mim e saibam que a recíproca é verdadeira, sempre. Vocês são o melhor exemplo de que família é a base de tudo. Muito obrigado! Amo vocês!

À minha companheira, Viviane, pela compreensão de minha ausência durante o período deste trabalho. Você tem grande importância na minha vida e lhe devo eternamente por isso. Agradeço imensamente e, certamente, transformarei essa dívida em bônus.

À minha orientadora, Profa. Dra. Elizabeth Igne Ferreira, pela confiança depositada em mim, mesmo na situação mais adversa, e acreditar no meu trabalho e minha capacidade. Obrigado por todo o conhecimento que me passaste durante a pós-graduação. Tenho grande admiração por você, Professora, como já te disse muitas vezes, pessoalmente, e, certamente, você é um espelho para todos os seus alunos e vários profissionais que hoje estão no mercado.

Ao meu orientador extra-oficial e amigo, Prof. Dr. Carlos Alberto Brandt, por ter me ensinado os caminhos da síntese orgânica, por me mostrar que “cozinhar” é que se faz acontecer. Tudo que sei sobre isso devo a você. Você é o cara que não apenas orienta, mas também participa, vai na bancada, coloca a mão na massa... Difícil encontrar alguém do seu nível com essa qualidade. Obrigado!

À grande amiga Profa. Dra. Kerly Fernanda Mesquita Pasqualoto, não só por todo o conhecimento de modelagem molecular que me foi passado e ser parte importante neste trabalho, mas também pelos conselhos e ajuda que me foi dada nos momentos de desânimo. Certamente, você foi uma verdadeira tutora para mim e me espelho em você. Te devo muito, Guria!

Ao Prof. Dr. Mário José Politi, por ser um exemplo de pesquisador e de ser humano, que não deixa que a arrogância e a prepotência atinjam sua carreira. Xudão, você é o cara! Muito obrigado por ceder seu laboratório para o andamento da pesquisa, por sempre acolher os alunos de Iniciação Científica que trazemos e, além de tudo, pelas risadas e momentos agradáveis durante os almoços.

Ao amigo e colega de profissão Prof. Márcio Ferrarini, pela parceria de pesquisa, pelos ensinamentos e pela amizade. Com certeza, você é uma das pessoas mais inteligentes que já conheci e sua ajuda neste trabalho (e em muitos outros que já desenvolvemos) foi essencial. Valeu!

Aos alunos de Iniciação Científica, Bruno Simões de Carvalho, Cibele Venâncio Luchez, Michelle Fidelis Correa, André Cortinas Gonçalves Amarante e Lívia Monique Dantas, que tiveram grande participação nesse trabalho, e, certamente, sem vocês esse trabalho não teria atingido esse nível. Estou aqui para o que precisarem, com certeza. Muito obrigado!

Aos professores que tive durante a pós-graduação, que me ensinaram muito ao longo desses anos, em especial à Profa. Dra. Maria Amélia Barata da Silveira e à Profa. Dra. Veni Maria Andres Felli, o mais sincero muito obrigado.

Aos meus amigos de bancada que participaram da minha vida de pós-graduando e, também, indiretamente, deste trabalho: Kátia, Jeanine, Vanessa, Carol, Ricardo, Charles, Eduardo/Bigui/Mandela, Maurão, Camila, Gustavo e outros que porventura esqueci, sintam-se abraçados nesse momento.

Aos meus chefes do Mackenzie, Prof. Dr. Roberto Rodrigues Ribeiro, diretor do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, e Profa. Dra. Yoshimi Imoto Yamamoto, coordenadora do curso de Farmácia, e da São Camilo, Prof. Alexsandro Macedo Silva, coordenador do curso de Farmácia, e Profa. Dra. Margareth Rose Priel, coordenadora do curso de Medicina, pelo incentivo à obtenção deste título e pela compreensão acerca de minhas possíveis falhas decorrentes durante a dedicação a este trabalho.

Aos meus amigos e colegas de profissão da Universidade Presbiteriana Mackenzie, do Centro Universitário São Camilo, da Universidade Camilo Castelo Branco e da Universidade do Grande ABC, pelo incentivo, apoio e auxílio que me deram durante o período deste curso. A ajuda de vocês durante minha ausência no trabalho foi essencial para chegar até aqui. Obrigado!

À Universidade Presbiteriana Mackenzie, e ao Instituto Presbiteriano Mackenzie, por ceder as instalações, materiais, reagentes e fornecer todas as condições de trabalho e pesquisa para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Fundo Mackenzie de Pesquisa (MackPesquisa), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo financiamento disponibilizado, que ajudou a comprar parte dos materiais utilizados neste trabalho e outros que serão certamente utilizados nas próximas etapas deste e em projetos decorrentes.

A outras pessoas que, eventualmente, esqueci de colocar nestes agradecimentos e que fizeram parte deste trabalho direta ou indiretamente, muito obrigado.

FERNANDES, J. P. S. *Planejamento e síntese de compostos potencialmente ligantes dos receptores 5-HT_{2C} e H₄*. 2012. 224p. Tese (doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

A serotonina e a histamina são duas das mais importantes aminas biogênicas do organismo. Regulam série de funções fisiológicas, como fluxo sanguíneo, temperatura corpórea, sono, fome, liberação de hormônios, comportamento afetivo e humor, entre outras. Assim, há grande interesse no planejamento e desenvolvimento de fármacos que interferem na transmissão serotoninérgica e histaminérgica, para futura aplicação como antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos e anorexígenos, além de perifericamente, apresentarem possíveis ações antiinflamatórias. O objetivo deste trabalho é apresentar a síntese de compostos contendo os núcleos pirrolquinolínico, benzoindólico e benzodihidrofurânico com potencial atividade ligante nos receptores 5-HT_{2C} e H₄, assim como avaliar a seletividade desses compostos em comparação aos receptores 5-HT_{2A/B} e H₃. Sintetizou-se série de compostos utilizando reações de alilação, adição à carbonila, termociclicização, rearranjo de Claisen, iodociclicização e substituição nucleofílica para a obtenção dos compostos finais. Estudos de otimização de síntese por metodologia de superfície de resposta também são apresentados, assim como estudos de relações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica de compostos ligantes dos receptores 5-HT_{2C} e H₄.

Palavras-chave: anti-histamínicos, agonistas serotoninérgicos, síntese de fármacos, QSAR, planejamento de fármacos.

FERNANDES, J. P. S. *Design and synthesis of compounds potentially ligands of 5-HT_{2C} and H₄ receptors*. 2012. 224p. Thesis (PhD) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Serotonin and histamine are two major biogenic amines in the body. They regulate several physiological functions such as blood flow, body temperature, sleep, hunger, hormone release, emotional behavior and mood, among others. Thus, there is great interest in the design and development of drugs that interfere with serotonergic and histaminergic transmission, for future use as antidepressants, antipsychotics, anxiolytics and anorectic, and peripherally, possible anti-inflammatory actions. The aim of this work is to present the synthesis of compounds containing the pyrroloquinoline, benzoindole and benzodihydrofurane nucleus with potential binding activity to 5-HT_{2C} and H₄ receptors, as well as to evaluate the selectivity of these compounds in comparison to 5-HT_{2A/B} and H₃. Series of compounds were synthesized using allylation, carbonyl addition, thermal cyclization, Claisen rearrangement, iodocyclization and nucleophilic substitution reactions. Optimization studies for the synthesis using response surface methodology are also presented, as well as quantitative structure-activity relationships studies of ligands of 5-HT_{2C} and H₄ receptors.

Keywords: antihistamines, serotonergic agonists, drug synthesis, QSAR, drug design.

Figura 1: Exemplos de ligantes de receptores 5-HT _{2C} e H ₄ descritos na literatura.....	26
Figura 2: Modelo estrutural da 5-HT e LSD.....	28
Figura 3: Biossíntese da 5-HT.....	29
Figura 4: Metabolismo da 5-HT. ST – sulfotransferase; γ GT – γ -glutamilttransferase; NAT – N-acetiltransferase; NAS – N-acetilserotonina; HIOMT – hidroxindol-O-metil-transferase; MAO – monoamino-oxidase; 5-HIAL – 5-hidroxindolacetaldéido; ALDH–aldeído desidrogenase; 5-HIAA–ácido 5-hidroxindolacético; ALDR–aldeído redutase; 5-HTOL–5-hidroxitriptofol.....	30
Figura 5: Arilpiperazinas de cadeia longa e estrutura geral (adaptado de GLENNON, DUKAT, 2012).....	32
Figura 6: Agonistas do receptor serotoninérgico 5-HT _{1D}	33
Figura 7: Agonistas seletivos do receptor 5-HT _{1F}	34
Figura 8: Ligantes dos receptores 5-HT ₂	34
Figura 9: Possíveis ligantes dos receptores 5-HT _{2B}	36
Figura 10: Quipazina e estrutura geral das arilpiperazinas seletivas 5-HT ₃	37
Figura 11: Farmacóforo (quadro) e compostos antagonistas 5-HT ₃	38
Figura 12: Agonistas serotoninérgicos 5-HT ₄	39
Figura 13: Ligantes dos receptores 5-HT ₄ com possível aplicação clínica.....	40
Figura 14: Antagonistas do receptor 5-HT ₆	41
Figura 15: Agonistas do receptor 5-HT _{2C}	42
Figura 16: Compostos pirrolquinolínicos com afinidade pelo receptor 5-HT _{2C}	43
Figura 17: Compostos ligantes do receptor 5-HT _{2C}	44
Figura 18: Ligantes 5-HT _{2C} relatados por Welmaker <i>et al.</i> (2000) e Yoon <i>et al.</i> (2008).....	44
Figura 19: Ligantes 5-HT _{2C} sintetizado por Shimada <i>et al.</i> (2008).....	45
Figura 20: Possíveis íons e tautômeros da histamina.....	46
Figura 21: Biossíntese e metabolismo da histamina. MAO – monoamino-oxidase; DAO – diamino-oxidase; IAL – imidazolacetaldéido; ALDH – aldeído desidrogenase; IAA – ácido imidazolacético; NMT – N-metiltransferase; NMH - N ³ -metil-histamina.....	47
Figura 22: Estrutura do piperoxano.....	49
Figura 23: Estrutura geral dos anti-histamínicos H ₁ e compostos relacionados.....	50
Figura 24: Anti-histamínicos de segunda geração.....	51
Figura 25: Antagonistas seletivos do receptor H ₂	52
Figura 26: Agonistas do receptor histaminérgico H ₃	53
Figura 27: Antagonistas imidazólicos do receptor H ₃	54
Figura 28: Grupo farmacofórico para os antagonistas do receptor H ₃ (CELANIRE <i>et al.</i> , 2005). Figura 29: Ligantes do receptor H ₄	54 55
Figura 30: Outros compostos com atividade anti-histamínica.....	56
Figura 31: Ligante do receptor H ₄ relatado por Altenbach <i>et al.</i> (2008).....	57
Figura 32: Antagonistas dos receptores H ₄ (SAVALL <i>et al.</i> , 2011).....	57
Figura 33: Benzimidazolamidina sintetizada e avaliada por Lane <i>et al.</i> (2012).....	58
Figura 34: Alcalóides extraídos do ópio e os compostos planejados a partir da morfina.....	60
Figura 35: Estrutura dos bloqueadores neuromusculares.....	61
Figura 36: Desenvolvimento dos benzodiazepínicos a partir do clordiazepóxido.....	62
Figura 37: Planejamento da petidina por simplificação da estrutura da morfina.....	66
Figura 38: Planejamento da fluoruracila por bioisosterismo.....	68
Figura 39: Diagrama de Craig (adaptado de TAVARES, 2004).....	68
Figura 40: Árvore de decisão de Topliss (Adaptado de MASUNARI, TAVARES, 2006).....	69
Figura 41: Planejamento do salmeterol, agonista adrenérgico com ação longa, a partir do salbutamol, de ação curta.....	70
Figura 42: Planejamento da clomipramina (antidepressivo) a partir da clorpromazina (antipsicótico).....	70
Figura 43: Planejamento do diestilestilbestrol.....	71
Figura 44: Molécula de hemoglobina vizualizada de várias formas diferentes; A – em linha; B – em tubo; C – em bola e tubo; D – em modelo CPK; E – em modelo esquemático de fitas.....	73
Figura 45: Passos para a construção de modelos de 3D-QSAR (adaptado de FAVIA, 2011)....	78
Figura 46: Semelhança estrutural entre compostos ligantes de receptores 5-HT _{2C} e os derivados propostos neste trabalho.....	81

Figura 47: Alinhamento dos compostos da Figura 46 pelo grupo farmacofórico dos compostos. Visualização pelo elemento químico (cinza: carbono; azul: nitrogênio; vermelho: oxigênio; verde: cloro; azul claro: flúor).....	82
Figura 48: Semelhanças estruturais entre ligantes histaminérgicos relatados na literatura e os compostos propostos neste trabalho.....	82
Figura 49: Alinhamento dos compostos da Figura 48 pelo grupo farmacofórico dos compostos. Visualização pelo elemento químico (cinza: carbono; azul: nitrogênio; vermelho: oxigênio; verde: cloro; azul claro: flúor).....	83
Figura 50: Mecanismo da reação de α -alilação do acetoacetato de etila.....	118
Figura 51: Possíveis reações de ataque nucleofílico à carbonila do acetoacetato de etila alilado.....	120
Figura 52: Provável mecanismo para a reação de Bucherer.....	127
Figura 53: Formação dos compostos monoalilado e dialilado.....	128
Figura 54: Rearranjo de Claisen.....	131
Figura 55: Rota sintética alternativa para a obtenção dos compostos benzoindólicos.....	132
Figura 56: Formação do cátion alílico.....	134
Figura 57: Superfície de resposta obtida com base nos rendimentos e níveis de 1-naftol e brometo de alila, através de CCD.....	137
Figura 58: Mecanismo proposto de eliminação suportado em alumina (PANCOTE <i>et al.</i> , 2009).....	145
Figura 59: Mecanismo proposto para a catálise do zinco no rearranjo de Claisen.....	149
Figura 60: Gráfico entre atividade observada e prevista dos compostos do conjunto de treinamento, considerando os dados obtidos pelo modelo 2.....	153
Figura 61: Mapas de potencial eletrostático (MEPs) obtidos para os compostos 5 e 8, respectivamente, utilizando o programa Gaussian 03W. Observe que a densidade eletrônica em C5 é maior no composto 5 que no 8.....	156

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Atividade relativa de agonistas histaminérgicos (adaptado de NELSON, 2012).....	46
Tabela II: Condições utilizadas para a síntese do BI-001	98
Tabela III: Valores codificados e decodificados para os fatores estudados.....	101
Tabela IV: Experimentos realizados e seus respectivos rendimentos.....	102
Tabela V: Compostos ligantes do receptor 5-HT _{2C} selecionados.....	112
Tabela VI: Compostos ligantes do receptor H ₄ e afinidades de interação (K_i) (VENABLE <i>et al.</i> , 2005).....	115
Tabela VII: Resultados para a estimativa dos parâmetros de regressão para o modelo obtido..	136
Tabela VIII: Resultados da ANOVA do CCD para o rendimento reacional.....	136
Tabela IX: Matriz de correlação dos resíduos de ajuste entre pares de modelos obtida para os oito melhores modelos.....	153
Tabela X: Medidas estatísticas, número de descritores e <i>outliers</i> para os oito melhores modelos.....	153
Tabela XI: Resultados do procedimento de validação interna por LNO para o melhor modelo...	157
Tabela XII: Valores de q^2 e r^2 obtidos para os dez novos modelos construídos no processo de aleatorização do y	158
Tabela XIII: Validação externa do modelo (conjunto de teste; $N = 5$).....	159

1. INTRODUÇÃO	23
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	28
2.1. Serotonina	28
2.1.1. Biossíntese e metabolismo da 5-HT	29
2.1.2. Ações centrais da 5-HT	30
2.1.3. Receptores 5-HT	30
Receptores 5-HT ₁	31
Receptores 5-HT ₂	34
Receptores 5-HT ₃	36
Receptores 5-HT ₄	38
Outros receptores serotoninérgicos	40
2.1.4. Agonistas seletivos 5-HT _{2C}	41
2.2. Histamina	45
2.2.1. Biossíntese e metabolismo da histamina	47
2.2.2. Receptores histaminérgicos	48
Receptor H ₁	48
Receptor H ₂	51
Receptor H ₃	52
Receptor H ₄	54
2.3. Planejamento e desenvolvimento de fármacos	58
2.3.1. A descoberta de compostos ativos	59
2.3.2. Otimização de compostos líderes	65
Determinação do farmacóforo	65
Variação de substituintes	67
Extensão ou contração de espaçantes	69
Aumento ou redução da flexibilidade	71
2.3.3. Planejamento de fármacos assistido por computador	72
2.3.4. QSAR	77
3. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA	81
3.1. Objetivos	81
3.2. Justificativa	84
4. MATERIAL E MÉTODOS	86
4.1. Material	86
4.1.1. Reagentes e vidrarias	86
4.1.2. Programas computacionais	87
4.1.3. Equipamentos	87
4.2. Planejamento sintético dos compostos	87
4.3. Síntese dos compostos pirrolquinolínicos	93
4.3.1. Síntese do 2-acetilpent-4-enoato de etila (PQ-001)	93
4.3.2. Síntese do 2-(1-(fenilamino)etilideno)pentanoato de etila (PQ-002)	94
4.3.3. Síntese do 2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolin-4-ol (PQ-003)	94
4.3.4. Síntese do 3-(fenilamino)but-2-enoato de etila (PQ-004)	95
4.3.5. Síntese do 2-metil-quinolin-4-ol (PQ-005)	95
4.3.6. Síntese do 2-metil-4-(prop-2-en-1-iloxi)quinolina (PQ-006)	95
4.3.7. Síntese do 2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolin-4-ol (PQ-003)	96
4.3.8. Síntese do 2-(iodometil)-2,3-diidrofuro[3,2- <i>c</i>]quinolina (PQ-007)	96
4.3.9. Síntese da 4-cloro-2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolina (PQ-008)	97
4.3.10. Síntese da <i>N</i> -(2-aminoetil)-2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolin-4-amina (PQ-009)	97
4.4. Síntese dos compostos benzoindólicos	98
4.4.1. Síntese da <i>N</i> -(prop-2-eno-1-il)naftalen-1-amina (BI-001)	98
4.4.1. Síntese da <i>N</i> -(naftalen-1-il)acetamida (BI-002)	98
4.4.2. Síntese da <i>N</i> -(naftalen-1-il)- <i>N</i> -(prop-2-en-1-il)acetamida (BI-003)	99

4.4.3. Síntese da 2-(prop-2-en-1-il)naftalen-1-amina (BI-004)	99
4.4.4. Síntese do 2-(iodometil)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]indol (BI-005)	100
4.4.5. Síntese da <i>N,N</i> -bis(prop-2-eno-1-il)naftalen-1-amina (BI-006)	100
4.5. Síntese dos compostos benzodihidrofurânicos	101
4.5.1. Síntese do 1-(prop-2-en-1-iloxi)naftaleno (BF-001)	101
Otimização da síntese do 1-(prop-2-en-1-iloxi)naftaleno (BF-001)	101
4.5.2. Síntese do 2-(prop-2-en-1-iloxi)naftalen-1-ol (BF-002)	103
4.5.3. Síntese do 2-(iodometil)-2,3-diidro-1-benzofurano (BF-003)	103
4.5.4. Síntese do 2-(iodometil)-1,2-diidronafto[2,1- <i>b</i>]furano (BF-004)	104
4.5.5. Síntese da 1-(2,3-diidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-piperazina (BF-005)	105
4.5.6. Síntese da 1-(2,3-diidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina (BF-006)	106
4.5.7. Síntese da (2-aminoetil)-(2,3-diidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-amina (BF-007)	107
4.5.8. Síntese da 1-(2,3-diidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -imidazol (BF-008)	107
4.5.1. Síntese do 2-(bromometil)-1,2-diidrobenzofurano (BF-009)	108
4.5.2. Síntese do 3-metoxi-4-(prop-2-en-1-iloxi)benzaldeído (BF-010)	108
4.5.3. Síntese do 4-hidroxi-3-metoxi-5-(prop-2-en-1-il)benzaldeído (BF-011)	109
4.5.4. Síntese do 4-hidroxi-3-metoxi-5-(prop-2-en-1-il)benzaldeído (BF-012)	110
4.6. Avaliação biológica <i>in vitro</i>	110
4.7. Estudos de modelagem molecular e QSAR	111
4.7.1. Agonistas dos receptores 5-HT _{2C}	111
4.7.2. Antagonistas do receptor H ₄	114
4.7.3. Modelagem molecular dos compostos	116
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	118
5.1. Síntese dos compostos pirrolquinolínicos	118
5.2. Síntese dos compostos benzoindólicos	127
5.3. Síntese dos compostos benzodihidrofurânicos	133
5.4. Estudos de modelagem molecular e QSAR	150
5.4.1. Agonistas do receptor 5-HT _{2C}	150
5.4.2. Antagonistas do receptor H ₄	150
6. CONCLUSÕES	160
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	161
APÊNDICE	186

1. INTRODUÇÃO

Neurotransmissores são substâncias químicas endógenas oriundas de neurônios que apresentam a função de sinalização celular através de sinapses. Estas substâncias regulam várias atividades no sistema nervoso, tanto central como periférico, de forma a manter a homeostase. Assim, a regulação da síntese, liberação e terminação do efeito de neurotransmissores é feita por vários mecanismos celulares complexos que dependem de célula para célula (GUYTON, HALL, 2006).

Entre os neurotransmissores mais importantes no organismo humano, podem ser destacadas as aminas biogênicas. Essas substâncias são assim chamadas pela presença de um grupo amina na sua estrutura, além de apresentarem, comumente, um núcleo aromático ou heteroaromático. Entre elas, estão a norepinefrina, a dopamina, a serotonina e a histamina (BRUNTON *et al.*, 2010).

A serotonina (também denominada 5-hidroxitriptamina, 5-HT) está envolvida em vários processos fisiológicos. É encontrada, principalmente, no sistema nervoso central (SNC), mas grande quantidade também é produzida no trato gastrointestinal (BRUNTON *et al.*, 2010). Apresenta um núcleo indólico 5-hidroxilado e uma cadeia lateral 2-aminoetilênica (GLENNON, DUKAT, 2012). A 5-HT apresenta função reguladora da motilidade no trato gastrointestinal e, no SNC, controla série de funções vegetativas, como fluxo sanguíneo, temperatura corpórea, sono, humor e fome, além de regular a liberação de hormônios (GREEN, 2006).

Atualmente, são conhecidos 14 diferentes receptores serotoninérgicos, denominados receptores 5-HT. São descritos na literatura como sete famílias distintas (5-HT₁ a 5-HT₇), muitos deles com subfamílias. Todos são acoplados à proteína G, exceto o receptor 5-HT₃, que é acoplado a canais de sódio (GLENNON, DUKAT, 2012). Estão presentes em quase todo o SNC, principalmente as famílias 5-HT₁ e 5-HT₂. São encontrados, principalmente, no mesencéfalo, no córtex cerebral e na medula espinhal (BRUNTON *et al.*, 2010).

Devido às ações importantes desempenhadas pela 5-HT no SNC, o sistema serotoninérgico é amplamente explorado pela indústria farmacêutica para o desenvolvimento de fármacos. Pode ser utilizado para controlar o humor, o comportamento psicótico e a ansiedade, a fome, o sono e o tônus vascular. Entre os agentes atualmente disponíveis, destacam-se os antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos, anorexígenos e antieméticos (BRUNTON *et al.*, 2010; MINNEMAN, WECKER, 2006).

Atualmente, há grande interesse no desenvolvimento de fármacos com atividade agonista nos receptores 5-HT_{2C}, já que este subtipo está envolvido na regulação da fome, do humor, do comportamento afetivo e da memória, além do apetite (JENSEN, CREMERS, SOTTY, 2010). Assim, alvo promissor para a intervenção farmacológica na terapia da obesidade, da depressão e da esquizofrenia é o receptor 5-HT_{2C}. Esses receptores apresentam evidências clínicas de envolvimento no controle da ingestão de alimentos, já que ratos modificados que não expressam tal receptor apresentam ganho de peso significativo e aumento da ingestão de comida. Consequentemente, agonistas do receptor 5-HT_{2C} serão compostos interessantes para o tratamento da obesidade (ADAMS *et al.*, 2006; ZUO *et al.*, 2007; THOMSEN *et al.*, 2008).

A histamina é um mediador químico encontrado em praticamente todo o organismo (MINNEMAN, WECKER, 2006). O principal local de produção e armazenamento da histamina são os mastócitos e outras células inflamatórias (BRUNTON *et al.*, 2010). Apesar disso, quantidades consideráveis de histamina são encontradas no SNC, particularmente nas regiões do núcleo hipotalâmico tuberomamilar, que projeta axônios por todo o SNC, onde controla o sono, a fome, a memória e a liberação de outros neurotransmissores (PASSANI, BLANDINA, 2011). A histamina também apresenta funções reguladoras do tônus muscular liso dos vasos, intestino, útero e brônquios e da secreção gástrica (BRUNTON *et al.*, 2010).

São conhecidas quatro famílias de receptores histaminérgicos, denominados sequencialmente de H₁ a H₄. Todos são acoplados à proteína G, diferindo apenas nos mecanismos de sinalização celular (PARSONS, GANELLIN, 2006). O receptor H₁ é o mais amplamente distribuído pelo organismo, enquanto que os outros

apresentam distribuição mais restrita. Controlam os efeitos relacionados à inflamação e hipersensibilidade, além das outras ações citadas anteriormente (NELSON, 2012).

A recente descoberta do receptor H_4 despertou o interesse pelo desenvolvimento de compostos ligantes desses receptores. São encontrados nas células inflamatórias, principalmente as células dendríticas, eosinófilos, mastócitos, monócitos, basófilos e linfócitos T (LIU *et al.*, 2001; ODA *et al.*, 2000). Os estudos atuais demonstram que a ativação desses receptores leva à liberação de interleucinas (IL), importantes fatores quimiotáticos (THURMOND, GELFAND, DUNFORD, 2008). Assim, os receptores H_4 estão envolvidos, principalmente, na resposta inflamatória e imunológica. Há evidências de que o receptor histaminérgico envolvido na resposta inflamatória da asma é o receptor H_4 . Isso explica a ineficácia de antagonistas H_1 no controle dessa doença, conhecida por forte relação com as reações alérgicas. Assim, o bloqueio das ações da histamina nos receptores H_4 pode ser alternativa promissora no tratamento da asma e de outras doenças inflamatórias crônicas (DIC), como doença alérgica gastrointestinal e dermatite atópica (VENABLE *et al.*, 2005; TERZIOGLU *et al.*, 2004; JABLONOWSKY *et al.*, 2003).

Figura 1: Exemplos de ligantes de receptores 5-HT_{2C} e H₄ descritos na literatura.

Vários compostos têm sido sintetizados como ligantes dos receptores 5-HT_{2C} (SHIMADA *et al.*, 2008; YOON *et al.*, 2008; ZUO *et al.*, 2007; ADDAMS *et al.*, 2006; ENNIS *et al.*, 2003) e H₄ (LANE *et al.*, 2012; SAVALL *et al.*, 2011; ALTENBACH *et al.*, 2008; VENABLE *et al.*, 2005). Estruturalmente, apresentam como característica a presença de um núcleo aromático e um grupo amino ionizável em pH fisiológico, com distância semelhante entre eles (Figura 1). Diante dessas características estruturais semelhantes entre ligantes de 5-HT_{2C} e H₄ e das potenciais aplicações terapêuticas dos mesmos, propomos neste trabalho o planejamento e a síntese de compostos pirrolquinolínicos, benzoindólicos e benzodihidrofurânicos com características análogas às dos ligantes descritos na literatura, para posterior avaliação nesses receptores. Relações entre estrutura química e atividade biológica,

por meio da utilização de modelos estruturais de ambas as classes de ligantes também são estudadas.

2.1. Serotonina

A serotonina, ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), quimicamente a 3-(2-aminoetil)-5-indolol, é um dos neurotransmissores mais estudados na atualidade. Apresenta atividade reguladora de várias funções do comportamento no sistema nervoso central (SNC). Muitos estudos foram publicados trazendo informações sobre o envolvimento da 5-HT na fisiopatologia de vários transtornos como ansiedade, estresse, depressão e apetite (GREEN, 2006).

Em 1868, identificou-se uma substância vasoconstritora presente no sangue. Devido a essa atividade, tal substância foi batizada como serotonina (GREEN, 2006). Porém, foi apenas na década de 1940 que Rapport identificou a substância como 5-HT (RAPPORT, 1949). Contemporaneamente na Itália, Erspamer identificou uma substância no trato digestivo de mamíferos, nomeando-a como enteramina (ERSPAMER, ASERO, 1952). Descobriu-se posteriormente que também se tratava da 5-HT.

Em 1954, Amin e colaboradores relataram que a 5-HT encontrava-se presente no cérebro em quantidades consideráveis, e Gaddum e Hammed (1954) demonstraram que seus efeitos no intestino poderiam ser antagonizados por um derivado alucinogênico que havia sido descoberto, a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) (GADDUM, HAMEED, 1954). Esta observação levou à comparação de ambas as substâncias e identificação da estrutura da 5-HT contida na molécula do LSD (Figura 2). A partir daí, propôs-se que a 5-HT se relaciona com a regulação do comportamento, e, na década de 1970, o interesse por essa amina cresceu de maneira exorbitante (GREEN, 2006).

Figura 2: Modelo estrutural da 5-HT e LSD.

2.1.1. Biossíntese e metabolismo da 5-HT

A biossíntese da 5-HT ocorre a partir do aminoácido *L*-triptofano, obtido através de fontes exógenas. Nos neurônios serotoninérgicos, ou outras células produtoras de 5-HT, o *L*-triptofano é convertido a 5-hidroxitriptofano por ação da enzima triptofano hidroxilase (*L*-TH). Esta etapa é a determinante da velocidade de produção de 5-HT. O produto dessa catálise é então descarboxilado pela *L*-aminoácido aromático descarboxilase (*L*-AAAD), originando a 5-HT (GLENNON, DUKAT, 2012). O esquema de síntese da 5-HT pode ser visualizado na Figura 3.

Figura 3: Biossíntese da 5-HT.

Após a liberação no espaço sináptico, a ação da 5-HT é terminada através da inativação por duas enzimas-chave (Figura 4). A primeira é a monoamino-oxidase (MAO), que oxida a 5-HT ao aldeído correspondente, inativo. Este é biotransformado nos dois principais metabólitos da 5-HT, o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) e 5-hidroxitriptofol (5-HTOL). A outra enzima é a 5-HT *N*-acetiltransferase, que inativa o neurotransmissor pela acetilação da amina primária. Após esta reação, a 5-HT é transformada pela hidroxindol-*O*-metil-transferase (HIOMT) em melatonina, importante mediador químico envolvido no controle do ritmo circadiano (GLENNON, DUKAT, 2012; SQUIRES *et al.*, 2010). Desta forma, os inibidores da MAO são fármacos utilizados para prolongar a ação da 5-HT, e encontram uso clínico como antidepressivos (BRUNTON *et al.*, 2010).

Figura 4: Metabolismo da 5-HT. ST – sulfotransferase; γ GT – γ -glutamilttransferase; NAT – N-acetiltransferase; NAS – N-acetilserotonina; HIOMT – hidroxiindol-O-metil-transferase; MAO – monoaminoxidase; 5-HIAL – 5-hidroxiindolacetaldeído; ALDH – aldeído desidrogenase; 5-HIAA – ácido 5-hidroxiindolacético; ALDR – aldeído redutase; 5-HTOL – 5-hidroxitriptofol.

2.1.2. Ações centrais da 5-HT

A 5-HT desempenha diversas funções no sistema nervoso central (SNC). Entre suas ações, estão o controle do tônus vascular (vasoconstrição e vasodilatação), da temperatura corpórea, do sono, regulação hormonal e é evidente sua relação com transtornos do humor, como depressão, esquizofrenia (PYTLIAK *et al.*, 2011). Além disso, ela tem ação no controle da fome (GREEN, 2006). Todas essas ações foram deduzidas dos efeitos de fármacos que interferem no sistema serotoninérgico, como os antidepressivos, antipsicóticos e anorexígenos. As vias serotoninérgicas no SNC originam-se nos núcleos da rafe ascendentes e caudais. As primeiras estão intimamente ligadas ao comportamento, enquanto que as vias caudais levam a efeitos medulares (MINNEMAN, WECKER, 2006).

2.1.3. Receptores 5-HT

Encontram-se descritos na literatura 14 diferentes receptores para 5-HT. São sete famílias de receptores, sendo nomeados de 5-HT₁ a 5-HT₇, e alguns possuem

subfamílias, classificadas pelas letras do alfabeto latino. A maioria dos receptores 5-HT é composta por receptores acoplados à proteína G, sendo apenas o receptor 5-HT₃ um receptor ionóforo (GLENNON, DUKAT, 2012). Os receptores 5-HT₁ são ligados negativamente à adenilil ciclase, enquanto os receptores 5-HT₄ e 5-HT₇ são ligados positivamente à mesma. A família 5-HT₂ é caracterizada pela ligação ao sistema de sinalização pela fosfolipase C (GREEN, 2006). Os receptores 5-HT₅ e 5-HT₆ são pouco conhecidos.

- *Receptores 5-HT₁*

Os receptores 5-HT₁ são acoplados à proteína G_i, que inibe a atividade da adenilil ciclase, embora um dos subtipos (5-HT_{1A}) ative também um canal de K⁺ operado por ligante e inibe um canal de Ca²⁺ voltagem-dependente. Apesar dessa peculiaridade, é comum que receptores acoplados à G_i/G_o (sensíveis à toxina *pertussis*) tenham essa propriedade (BRUNTON *et al.*, 2010). Os receptores 5-HT₁ apresentam-se em cinco subtipos, sendo eles 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} e 5-HT_{1F}. Esses subtipos diferem quanto à distribuição e sequência peptídica. Os receptores 5-HT₁ foram um dos primeiros receptores serotoninérgicos descritos (GLENNON, DUKAT, 2012).

Os receptores 5-HT_{1A} são encontrados nos núcleos da rafe e no hipocampo, apresentando-se principalmente como autorreceptores somatodendríticos, capazes de diminuir a taxa de disparo nas células da rafe, quando ativados pelo neurotransmissor (BRUNTON *et al.*, 2010). Estes têm relação também com a liberação de norepinefrina e acetilcolina (BARNES, SHARP, 1999). Apresentam grande semelhança com os receptores adrenérgicos, o que explica por que vários ligantes adrenérgicos podem se ligar a esses receptores e exercer algum tipo de atividade agonista ou antagonista (GLENNON, DUKAT, 2012). Agonistas desse subtipo de receptor encontram aplicações como ansiolíticos, antidepressivos, tranquilizantes e possivelmente como anticatalépticos, antieméticos, neuroprotetores e redutores do desejo (DE VRY, 1995). Além disso, esses receptores parecem ter envolvimento também no controle do sono e do apetite, impulsividade, alcoolismo, comportamento sexual, termorregulação e função cardiovascular (SAXENA, 1995). Um grupo de compostos agonistas dos receptores 5-HT_{1A} com alguns fármacos

aprovados para uso clínico são as arilpiperazinas de cadeia longa, que incluem a bupirona, a gepirona e a ipsapirona. A estrutura geral destes compostos é mostrada na Figura 5.

Figura 5: Arilpiperazinas de cadeia longa e estrutura geral (adaptado de GLENNON, DUKAT, 2012).

A porção aril desses compostos é geralmente um grupo fenila simples ou substituído, ou anéis heteroaromáticos, como a pirimidinila. O grupo piperazina é essencial para a atividade, e a substituição nesse grupo leva à menor afinidade pelo receptor 5-HT_{1A}. O espaçante separa a piperazina do grupo terminal e deve ter entre dois e quatro grupos metilênicos para maior atividade. O grupo terminal é, geralmente, uma amida ou imida, mas esses grupos não são essenciais à atividade (GLENNON, DUKAT, 2012).

Os receptores 5-HT_{1B} são encontrados no subículo e na substância negra, onde se apresentam também como autorreceptores (BRUNTON *et al.*, 2010). Podem ter relação com o comportamento agressivo e sexual, termorregulação, respiração, controle do apetite e do sono, atividade motora e ansiedade. Sua relação direta com o controle do humor e com a depressão levou-os a serem considerado alvo em potencial para a terapia da depressão maior (RUF, BHAGWAGAR, 2009).

Devido à grande homologia com os receptores 5-HT_{1B} de cobaias e de camundongos, os receptores 5-HT_{1D} podem ser chamados também como h5-HT_{1D}

(h – humano). Portanto, vários compostos que interagem com receptores 5-HT_{1B} ligam-se, também, aos receptores 5-HT_{1D} (GLENNON, DUKAT, 2012). Quando ativados por agonistas, causam vasoconstrição e são encontrados em vasos sanguíneos cerebrais, sendo úteis no tratamento de cefaléias e enxaqueca (BRUNTON *et al.*, 2010). Existem poucos agonistas seletivos desses receptores, mas o que é considerado como protótipo de agonista é a sumatriptana, que, porém, tem também alta afinidade por receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1F} (HAMEL, 1996). Outros agentes mais seletivos são a zolmitriptana, naratriptana e rizatriptana. Alguns antagonistas seletivos foram descritos na literatura, como os compostos GR 55562 e GR 127935 (Figura 6) (SKINGLE *et al.*, 1996).

Figura 6: Agonistas do receptor serotoninérgico 5-HT_{1D}.

Os receptores 5-HT_{1E} são encontrados no córtex e no corpo estriado, enquanto que os receptores 5-HT_{1F}, são encontrados no córtex e em regiões periféricas (BARNES, SHARP, 1999). Não há agonista ou antagonista seletivo para os receptores 5-HT_{1E} descritos na literatura e, por essa razão, suas possíveis aplicações terapêuticas permanecem desconhecidas. Já o receptor 5-HT_{1F} apresenta dois agonistas seletivos descritos (Figura 7), uma indolilpiperazina LY-334370 e um aminocarbazol LY-344864 e nenhum antagonista seletivo (JOHNSON *et al.*, 1997; PHEBUS *et al.*, 1997).

Figura 7: Agonistas seletivos do receptor 5-HT_{1F}.

- **Receptores 5-HT₂**

A atividade funcional dos receptores 5-HT₂ está intimamente ligada ao comportamento. Parecem estar envolvidos na termorregulação, controle do sono e fome, aprendizado e humor (GLENNON, DUKAT, 2012; MILLAN *et al.*, 2005; LÓPEZ-ALONSO *et al.*, 2007). Estas ações são observadas através dos efeitos obtidos com o uso de agonistas e antagonistas para esta família de receptores. Entre os agonistas, encontram-se o 1-(4-bromo-2,5-dimetoxi-fenil)-2-aminopropano (DOB), 1-(2,5-dimetoxi-4-iodo-fenil)-2-aminopropano (DOI), que apresentam, principalmente, atividade excitatória do SNC e alucinogênica (BOES, MARTIN, 1994). Cetanserina, espiperona, risperidona, clozapina e amitriptilina (Figura 8) são exemplos de compostos antagonistas dos receptores 5-HT₂ e possuem utilidade clínica como antipsicóticos e antidepressivos (SORENSEN *et al.*, 1993; BOES, MARTIN, 1994).

Figura 8: Ligantes dos receptores 5-HT₂.

Os receptores 5-HT₂ são acoplados à proteína G insensível à toxina *pertussis* (G_q e G₁₁), que uma vez ativados, aumentam a atividade da fosfolipase C (PLC), elevando os níveis citosólicos de diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP₃). Este último mobiliza o Ca²⁺ intracelular, levando a efeitos dependentes da liberação deste cátion (BARNES, SHARP, 1999). São divididos em três subtipos, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, e 5-HT_{2C}.

O subtipo 5-HT_{2A} é encontrado em locais centrais e periféricos, principalmente nas plaquetas, musculatura lisa e córtex cerebral (BRUNTON *et al.*, 2010). Outras localizações envolvem prosencéfalo, tronco encefálico e região cortical-piramidal (BARNES, SHARP, 1999). Esses receptores apresentam grande afinidade pelos ligantes espiperona, cetanserina e MDL 100907 (Figura 8). A ativação desses receptores causa vários efeitos, como eventos celulares (reciclagem do fosfatidil inositol), eletrofisiológicos (despolarização neuronal), comportamentais (hipertermia, comportamento discriminativo e atividade motora), neuroquímicos (liberação de norepinefrina) e neuroendócrinos (regulação do cortisol e do hormônio adrenocorticotrófico) (BARNES, SHARP, 1999).

Os receptores 5-HT_{2B} são expressos principalmente no estômago, mas são, também, encontrados no sistema cardiovascular e sua expressão em locais centrais é bastante restrita (BARNES, SHARP, 1999; BRUNTON *et al.*, 2010). Contudo, estudos recentes mostram que este receptor tem envolvimento nas ações psicoestimulantes de fármacos recreacionais como o MDMA (*ecstasy*) e a fenfluramina (HUTCHESON *et al.*, 2011) (Figura 9). Por outro lado, os receptores 5-HT_{2B} expressos no coração parecem ter grande envolvimento no remodelamento cardíaco e, conseqüentemente, em disfunções cardíacas. Isto explica porque vários ligantes desses receptores podem causar doenças valvares como reações adversas (HUTCHESON *et al.*, 2011).

Figura 9: Possíveis ligantes dos receptores 5-HT_{2B}.

Particularmente, os receptores 5-HT_{2C}, denominados primeiramente 5-HT_{1C}, são encontrados principalmente no plexo coróide e em várias regiões do cérebro, apresentando relação com a produção de líquido cefalorraquidiano, com a atividade vasomotora central e controle do apetite. Alguns compostos encontrados na literatura apresentam certa seletividade para este subtipo e encontram aplicação no tratamento da enxaqueca, ansiedade, transtornos alimentares e epilepsia (BICKERDIKE, VICKERS, DOURISH, 1999; GLENNON, DUKAT, 2012). Revisão mais detalhada sobre esses receptores será efetuada adiante nesta seção.

- *Receptores 5-HT₃*

Dentre os receptores de monoaminas conhecidos, os receptores 5-HT₃ são os únicos acoplados a canais iônicos operados por ligante, correspondendo ao que foi inicialmente descrito como receptor M (BRUNTON *et al.*, 2010). Estes receptores, quando ativados, promovem rápida despolarização em consequência do aumento da condutância a cátions (principalmente Na⁺ e K⁺) (MORREALE, IRIEPA, GALVEZ, 2002; LUMMIS, 2004). Encontram-se em terminais parassimpáticos no trato gastrointestinal, incluindo terminais vagais esplânicos. Centralmente, encontram-se localizados no trato solitário e na área postrema (FARBER *et al.*, 2004). Tanto centralmente quanto periféricamente, estão envolvidos com a atividade emética e, portanto, antagonistas específicos (como a ondansetrona) encontram utilidade clínica como antieméticos (BRUNTON *et al.*, 2010).

Alguns compostos ligantes dos receptores 5-HT₃ foram sintetizados e caracterizados, e existem alguns dados de relações entre estrutura e atividade de seus agonistas e antagonistas. Uma série de arilpiperazinas (sendo a primeira delas, a quipazina) foi avaliada quanto à atividade agonista nos receptores 5-HT₃ e a partir dos dados pode-se obter relação entre estrutura e atividade para esses compostos. A estrutura geral destes é mostrada na Figura 10. O nitrogênio 1 do anel

piperazínico não é essencial para a interação com o receptor, mas o nitrogênio 4 sim. Outro átomo que contribui fortemente para a afinidade é o nitrogênio quinolínico. O anel benzênico do núcleo quinolínico não é essencial para a atividade, mas é importante para a alta afinidade e a metilação do nitrogênio 4 aumenta a seletividade para o receptor 5-HT₃. Além disso, são toleradas alterações como substituições nas posições 3' e 4' do anel quinolínico, ou substituição isostérica do anel benzênico (GLENNON *et al.*, 1989, DUKAT, 2004). Os agonistas 5-HT₃ apresentam potencial para atividade ansiolítica, mas apesar disso, o interesse neles continua pequeno devido à possibilidade de induzir náusea e êmese.

Figura 10: Quipazina e estrutura geral das arilpiperazinas seletivas 5-HT₃.

Para a atividade antagonista, também se dispõem de estudos de relação entre estrutura e atividade para alguns compostos. No entanto, a partir do desenvolvimento da bemestrona, vários antagonistas 5-HT₃ foram descritos e estudados, e muitos deles disponíveis na terapêutica como antieméticos para o tratamento de náuseas induzidas por quimioterapia e radioterapia, e para enxaqueca. Entretanto, são ineficazes em cinetose, vertigens e êmese induzida por opióides (MACHU, 2011). Um farmacóforo comum à maioria dos antagonistas 5-HT₃ foi identificado por modelagem molecular e é mostrado na Figura 11 (EVANS *et al.*, 1993; GASTER, KING, 1997), que também apresenta a estrutura de alguns fármacos.

Figura 11: Farmacóforo (quadro) e compostos antagonistas 5-HT₃.

- **Receptores 5-HT₄**

Esses receptores têm ampla distribuição pelo organismo, mas são encontrados principalmente nos colículos superiores e inferiores e no hipocampo. Periféricamente, estão presentes no trato gastrointestinal, especialmente no plexo mioentérico e nas células musculares lisas e secretórias e no átrio cardíaco (BOCKAERT *et al.*, 2008). São receptores acoplados à proteína G_s, que estimula a adenilil ciclase e aumenta os níveis intracitosólicos de AMP_c (BARNES, SHARP, 1999).

A estimulação dos receptores 5-HT₄ está relacionada a ações centrais e periféricas de grande interesse clínico. As ações periféricas relacionam-se com o aumento do peristaltismo e da atividade digestória e, desta forma, alguns compostos como as benzamidas (cisaprida e renzaprida, Figura 12) encontram utilidade como agentes procinéticos no tratamento da síndrome do intestino irritável e refluxo gastroesofágico, por exemplo. Além disso, relacionam-se com a contração da musculatura lisa e, portanto, têm utilidade na contração vesical e contratilidade atrial. Também, aumentam a secreção de alguns hormônios, como cortisol (HEDGE, EGLEN, 1996). As ações centrais de agonistas 5-HT₄ estão relacionadas com a memória e aprendizagem. Os agonistas 5-HT₄ são descritos com variadas características químicas, podendo ser enquadrados como benzamidas,

benzimidazolonas, quinolinas, naftalimidas, benzoatos e cetonas (GLENNON, DUKAT, 2012).

Figura 12: Agonistas serotoninérgicos 5-HT₄.

Alguns antagonistas também se encontram descritos e apresentam potencial clínico. O bloqueio da atividade 5-HT₄ está relacionado à redução da atividade do sistema de recompensa no núcleo acumbente. Desta forma, antagonistas 5-HT₄ podem reduzir o hábito de etilismo e uso de drogas. Além disso, podem exibir atividade ansiolítica, sobre o controle do apetite e parecem ter envolvimento na fisiopatologia da doença de Alzheimer (BOCKAERT *et al.*, 2011). O grande impedimento ao uso desses compostos está nos possíveis efeitos cardíacos, que podem levar a arritmias e alterações da contratilidade. Esses efeitos podem ser evitados com o desenvolvimento de compostos seletivos para os receptores 5-HT_{4L} (forma longa), com menor atividade nos receptores 5-HT_{4s} (forma curta, encontrado no átrio cardíaco) (BLONDEL *et al.*, 1998).

Os receptores 5-HT₄ são também encontrados no sistema nervoso intestinal. Assim, ligantes desses receptores têm sido usados com sucesso no tratamento de doenças intestinais, particularmente, na obstipação intestinal crônica (BOCKAERT *et al.*, 2011). Compostos como a prucaloprida, naronaprida e TD-5108 (Figura 13) são altamente seletivos para estes receptores e apresentam aumento da motilidade intestinal e alívio da obstipação. Desta forma, constituem-se em ~~em~~ futuras alternativas no tratamento de dismotilidade intestinal, principalmente colônica (MANABE, WONG, CAMILLERI, 2010).

Figura 13: Ligantes dos receptores 5-HT₄ com possível aplicação clínica.

- *Outros receptores serotoninérgicos*

Outros tipos de receptores serotoninérgicos menos estudados são as subfamílias 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇. Os receptores 5-HT₅ são divididos em dois subtipos (5-HT_{5A} e 5-HT_{5B}), que apresentam homologia relativamente alta entre si (77%), porém, apenas 50% de homologia com outros receptores serotoninérgicos (GLENNON, DUKAT, 2012). São encontrados principalmente no hipocampo e, parecem ter envolvimento com o controle motor, alimentação, ansiedade, depressão, aprendizado, consolidação da memória, comportamento adaptativo e desenvolvimento do cérebro (NELSON, 2004; BRUNTON *et al.*, 2010). Podem estar envolvidos, também, na regulação da fisiologia dos astrócitos, com consequências relevantes na glia, especificamente nas interações neurônio-glia. Desta forma, podem ter papel importante no desenvolvimento de algumas doenças neurodegenerativas e síndromes, como a doença de Alzheimer, síndrome de Down e outras disfunções de desenvolvimento. Os receptores 5-HT_{5A} parecem ter sinalização positiva para adenilil ciclase, enquanto que os mecanismos de sinalização dos receptores 5-HT_{5B} permanecem desconhecidos (GLENNON, DUKAT, 2012). Além disso, um estudo de Grailhe, Grabtree e Hen (2001) sugerem que a expressão de receptores 5-HT_{5B} em humanos é bloqueada por códons inibidores, e provavelmente foi perdida durante a evolução da espécie.

Tipo específico de receptores serotoninérgicos de distribuição exclusiva no SNC foi clonado em cérebros de cobaias e recebeu a designação de receptores 5-

HT₆ (MONSMA *et al.*, 1993). Essa subfamília já foi identificada em humanos e suas características parecem muito semelhantes àquelas encontradas em cobaias. Esses receptores são acoplados à G_s e sua atividade funcional parece ter relação, também, com o comportamento e algumas síndromes relacionadas a transtornos afetivos, como os efeitos extrapiramidais causados por agentes antipsicóticos (WOOLLEY *et al.*, 2004). O antagonismo de tais receptores por antagonistas seletivos (Ro 04-6790 e Ro 63-0563, Figura 14) causa efeitos em cobaias como bocejos, mastigação e alongamentos, e tais compostos podem ter aplicação terapêutica em transtornos cognitivos e esquizofrenia (MENESES *et al.*, 2011; ARNT, OLSEN, 2011).

Figura 14: Antagonistas do receptor 5-HT₆.

Os receptores 5-HT₇ já foram encontrados em várias espécies de mamíferos, incluindo humanos, e são expressos principalmente no SNC. São ligados positivamente à adenilil ciclase (G_s) e parecem ter envolvimento no humor e aprendizado, além da regulação neuroendócrina e vegetativa, com implicações importantes no ciclo circadiano. Periféricamente, foram encontrados em artéria coronária de várias espécies e podem ter aplicação futura na doença coronária cardíaca (GLENNON, DUKAT, 2012).

2.1.4. Agonistas seletivos 5-HT_{2C}

Dentre os 14 receptores serotoninérgicos, o receptor 5-HT_{2C} é o responsável pelas ações anorexígenas da 5-HT. As primeiras observações de que a ativação desse receptor reduz a ingestão de alimentos foram feitas com a 1-(*m*-clorofenil)-piperazina (mCPP) (Figura 15). Tal composto apresenta boa afinidade pelo receptor 5-HT_{2C} (K_i 9nM), e reduz a alimentação em várias espécies, inclusive humanos

(KENNETT, CURZON, 1988; VICKERS *et al.*, 2003; MILLER, 2005). Além disso, cobaias modificadas nas quais o receptor 5-HT_{2C} não é expresso apresentam comportamento hiperfágico (TECOTT *et al.*, 1995). Embora a mCPP não seja um agonista seletivo 5-HT_{2C}, a administração concomitante de antagonistas seletivos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B} mostrou que este efeito se relaciona ao receptor anteriormente mencionado e que antagonistas seletivos 5-HT_{2C} bloqueiam esse efeito. Como a mCPP possui, também, atividade nos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B}, alguns efeitos indesejáveis, principalmente comportamentais, ocorrem com a utilização do composto (MILLER, 2005). Portanto, torna-se necessária a busca por agentes mais seletivos.

Figura 15: Agonistas do receptor 5-HT_{2C}.

Alguns pesquisadores têm encetado esforços para desenvolver agonistas seletivos do receptor 5-HT_{2C} (Figura 15). O IL639 é um composto que está entre os mais seletivos (K_i 5,2 nM), com seletividade maior que 100 vezes em relação aos outros receptores (MILLER, 2005). O Ro-600175 apresenta afinidade relativamente baixa para os receptores 5-HT_{2A}, porém a diferença de afinidade para 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C} é pequena (K_i 5,1 e 2,3 nM, respectivamente) (ADAMS *et al.*, 2006). A lorcaserina, composto recentemente relatado, apresentou afinidade 7,6 vezes maior pelo receptor 5-HT_{2C} (K_i 15 nM) em relação ao 5-HT_{2A} (K_i 112 nM) e 11,6 vezes em relação ao 5-HT_{2B} (K_i 174 nM), com concentração eficaz em 50% dos receptores (EC_{50}) de 9 nM (THOMSEN *et al.*, 2008).

Entre os compostos descritos na literatura, alguns pirrolquinolínicos, como os apresentados na Figura 16, demonstraram boa afinidade pelo receptor 5-HT_{2C}. O composto com maior afinidade é o VER-2692, com K_i 2,4 nM, e todos os outros apresentam seletividade pelo menos quatro vezes maior em relação aos outros subtipos de receptores 5-HT₂ (ADAMS *et al.*, 2006).

Figura 16: Compostos pirrolquinolínicos com afinidade pelo receptor 5-HT_{2C}.

Alguns compostos semelhantes, com alta afinidade, foram descritos na literatura (Figura 17). O composto **I** apresentou a maior seletividade para 5-HT_{2C} (3,8 vezes), com K_i 4,8 nM (ENNIS *et al.*, 2003). Zuo e colaboradores (2007) realizaram estudo de *docking* desses compostos e formularam uma hipótese para o grupo farmacofórico de ligantes do receptor 5-HT_{2C} que requer a presença de um ou mais núcleos aromáticos para interações π - π ou hidrofóbicas e um grupo que faça ligação de hidrogênio, como no composto **II**.

Figura 17: Compostos ligantes do receptor 5-HT_{2C}.

Outros estudos têm apresentado novos compostos ligantes dos receptores 5-HT_{2C}. Compostos contendo o núcleo benzoxazinona foram sintetizados e avaliados por Yoon e colaboradores (2008), como bioisósteros de compostos quinoxalínicos previamente descritos por Welmaker e colaboradores (2000) (Figura 18). O composto III mostrou atividade agonista *in vitro* para o receptor 5-HT_{2C} e a avaliação *in vivo* da atividade foi feita através de um modelo de alteração alimentar em cobaias (WELMAKER *et al.*, 2000). O composto IV foi o que apresentou maior afinidade pelos receptores 5-HT_{2C}, de cerca de 30 nM (YOON *et al.*, 2008). Entretanto, esse composto não foi avaliado quanto à atividade funcional nos receptores ou através de modelos experimentais *in vivo*.

Figura 18: Ligantes 5-HT_{2C} relatados por Welmaker *et al.* (2000) e Yoon *et al.* (2008).

Shimada e colaboradores, em 2008, apresentaram o composto YM348, que se destacou entre uma série planejada a partir do composto indólico Ro-600175. A molécula (Figura 19) mostrou afinidade pelos receptores 5-HT_{2C} de cerca de 1 nM, bem superior à afinidade da 5-HT, do mCPP e do Ro-600175. Apesar disso, esse

composto apresentou baixa seletividade em relação aos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B} (relação 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} e 5-HT_{2B}/5-HT_{2C} 93 e 3,2, respectivamente).

Figura 19: Ligantes 5-HT_{2C} sintetizado por Shimada *et al.* (2008).

2.2. Histamina

A histamina é, sem dúvida, uma das mais importantes aminas biógenas. É amplamente distribuída no organismo, porém, as maiores concentrações são encontradas armazenadas em células inflamatórias, principalmente mastócitos. Curiosamente, a histamina foi sintetizada e seus efeitos foram estudados em ensaios biológicos antes de ser descoberta no organismo (NELSON, 2012).

Embora as funções fisiológicas da histamina não sejam totalmente conhecidas, sabe-se que está envolvida em vários processos, como a inflamação, reações de hipersensibilidade, produção de ácido clorídrico pelas células parietais e no sistema nervoso central (SNC), pelo estado de vigília e controle da fome. Tais efeitos decorrem da interação agonista da histamina com seus quatro tipos de receptores, denominados H₁, H₂, H₃ e H₄ (PARSONS, GANELLIN, 2006).

A histamina encontra-se, em pH fisiológico, principalmente na forma protonada. Dois cátions da histamina são encontrados em equilíbrio tautomérico (Figura 20), sendo o monocátion a forma predominante (pKa 9,4). No entanto, em meio ácido, como nos processos inflamatórios, a proporção do dicátion aumenta (pKa 5,8) (NELSON, 2012).

Figura 20: Possíveis íons e tautômeros da histamina.

As duas formas são consideradas ativas, porém, dados experimentais sugerem que o monocatión é suficiente para a interação agonista com o receptor e que a protonação do anel imidazólico não é condição absoluta (NELSON, 2012). Tal fato pode ser observado através da substituição do anel imidazólico por outros anéis heteroaromáticos (Tabela I). Além disso, anéis isósteros mostram que o átomo da posição 1 do anel deve ser aceptor de uma ligação de hidrogênio doada pelo receptor (PATRICK, 2009).

Tabela I: Atividade relativa de agonistas histaminérgicos (adaptado de NELSON, 2012).

Composto	Atividade H ₁ vs. histamina	Atividade H ₂ vs. histamina	Atividade H ₃ vs. histamina
	100	100	100
	1,7	12	ND
	0,23	39	<0,008
	0,49	1	1550
	12,7	13,7	ND
	26	0,3	<0,008

A partir dos dados da Tabela I, pode-se observar que a substituição na posição 4 do anel imidazólico reduz a atividade agonista sobre os receptores

histaminérgicos, porém, tal substituição confere certa seletividade para o receptor H_2 , como a 4-metil-histamina (VAN DER GOOT, TIMMERMAN, 2000). A (*R*)- α -metil-histamina apresenta seletividade para o receptor H_3 , sendo 15 vezes mais ativa que a própria histamina (CORUZZI *et al.*, 2001). Estudos mostram que a seletividade é obtida pela predominância da conformação *gauche* do composto α -metilado, enquanto que a histamina predomina na conformação *anti*. Análogos da histamina conformacionalmente restritos apresentam potente atividade agonista H_3 (NELSON, 2012). Ligantes seletivos do receptor H_4 têm sido desenvolvidos, porém, os compostos estudados podem se ligar também ao receptor H_3 com alta afinidade, devido à homologia entre os dois receptores. Basicamente, a (*R*)- α -metil-histamina também é um ligante eficaz do receptor H_4 (LEURS *et al.*, 2005).

2.2.1. Biossíntese e metabolismo da histamina

A histamina é biossintetizada no organismo a partir do aminoácido *L*-histidina, obtido de fontes endógenas ou exógenas. A *L*-histidina sofre ação de uma descarboxilase, a *L*-histidina-decarboxilase (*L*-HD), que a transforma em histamina através de uma reação de muitos estados intermediários, auxiliada pelo cofator piridoxal fosfato, a vitamina B6 (Figura 21). A biossíntese da histamina ocorre dentro do complexo de Golgi de mastócitos e basófilos, onde fica armazenada para posterior liberação (NELSON, 2012).

Figura 21: Biossíntese e metabolismo da histamina. MAO – monoamino-oxidase; DAO – diamino-oxidase; IAL – imidazolacetaldeído; ALDH – aldeído desidrogenase; IAA – ácido imidazolacético; NMT – *N*-metiltransferase; NMH - *N*³-metil-histamina.

Após ser liberada das vesículas citosólicas, a histamina é rapidamente metabolizada *in vivo* a metabólitos pouco ativos ou inativos por duas vias enzimáticas principais: *N*-metilação, que ocorre por catálise de uma *N*-metiltransferase (NMT) intracelular, levando à produção de *N*³-metil-histamina (NMH); e oxidação, que ocorre na amina alifática e leva à produção do aldeído correspondente (imidazolacetaldeído – IAL), com oxidação subsequente a ácido imidazolacético (IAA), reação esta catalizada pela MAO ou pela diamino-oxidase (DAO). O produto de metilação também pode sofrer oxidação da mesma forma (NELSON, 2012), como pode ser visto na Figura 21.

2.2.2. Receptores histaminérgicos

São quatro os receptores para histamina no organismo humano; H₁, H₂, H₃ e H₄. As diferenças de cada receptor são a localização, o mecanismo de sinalização intracelular e as funções fisiológicas. Todos os receptores da histamina são acoplados à proteína G. Os receptores H₁ são ligados à G_q, que ativa a fosfolipase C, levando à hidrólise do 4,5-bisfosfonato de fosfatidilinositol a trifosfato de inositol (IP₃) e diacilglicerol (DAG), enquanto que os receptores H₂ são ligados à G_s, que ativa a adenilil ciclase, aumentando os níveis de AMP_c (THURMOND, GELFAND, DUNFORD, 2008). Os receptores H₃ e H₄ são menos conhecidos, porém, sabe-se que estão ligados à G_i. O primeiro inativa a adenilil ciclase e reduz os níveis de AMP_c intracelulares (ODA *et al.*, 2000; BUCKLAND, WILLIAMS, CONROY, 2003), enquanto que o outro causa a mobilização do cálcio intracelular como maior via de sinalização (THURMOND, GELFAND, DUNFORD, 2008).

- *Receptor H₁*

O receptor histaminérgico H₁ é o receptor da histamina mais conhecido. É amplamente distribuído na maioria dos tecidos, inclusive no SNC. Entre os principais locais onde é encontrado, destacam-se o músculo liso dos brônquios, vasos, intestino e útero (BRUNTON *et al.*, 2010). Além disso, o receptor H₁ apresenta considerável homologia com os receptores muscarínicos (LEURS, SMIT, TIMMERMAN, 1995).

A ativação dos receptores H_1 causa efeitos relacionados principalmente à resposta inflamatória e às reações de hipersensibilidade (OKAMOTO *et al.*, 2009). Observa-se broncoconstrição, vasodilatação com aumento da permeabilidade capilar, espasmos da musculatura intestinal e contração uterina (BRUNTON *et al.*, 2010; NELSON, 2012).

Agonistas do receptor H_1 não possuem utilidade clínica, entretanto, antagonistas seletivos H_1 são utilizados como fármacos para o tratamento de alergias, em reações anafiláticas, anafilatóides e urticárias, ou qualquer resposta inflamatória mediada pela histamina. Apesar da asma, na maioria das vezes, ter origem em uma reação alérgica, o uso de anti-histamínicos H_1 não é eficaz no tratamento das crises dispnéicas. Tal fato ocorre em razão de que a histamina desempenha papel importante na liberação de autacóides imunológicos, mas não atua diretamente na reação inflamatória da asma (BRUNTON *et al.*, 2010; PARSONS, GANELLIN, 2006).

O primeiro antagonista H_1 , o piperoxano (Figura 22), foi relatado por Fourneau e Bouvet (1933), ao verificarem que o composto evitava o broncoespasmo induzido pela histamina em animais. Além disso, o piperoxano apresentava efeitos antiadrenérgicos, especificamente nos receptores α -adrenérgicos. Estudos posteriores com o piperoxano levaram ao desenvolvimento de outros compostos anti-histamínicos e Staub, em 1939 (*apud* SCRIABINE, 1999), publicou o primeiro estudo das relações entre estrutura e atividade de anti-histamínicos. Infelizmente, os compostos por ela descritos eram excessivamente tóxicos para uso clínico e foram abandonados. No entanto, a partir deste estudo, desenvolveu-se o primeiro anti-histamínico clinicamente útil, a fenbenzamina, e posteriormente, a difenidramina. A partir daí, o desenvolvimento dos anti-histamínicos H_1 cresceu, levando aos compostos disponíveis atualmente na terapêutica (SCRIABINE, 1999).

Figura 22: Estrutura do piperoxano.

Os antagonistas H_1 tem estrutura geral apresentada na Figura 23, em que X pode ser um átomo de nitrogênio, oxigênio ou carbono, levando a fármacos com características estruturais e farmacológicas diferentes. Pode-se dividi-los nas classes das etilenodiaminas, etanolaminas, alquilaminas, piperazinas e fenotiazinas. O átomo X é ligado a dois anéis aromáticos ou heteroaromáticos, necessariamente não-coplanares. A amina terciária terminal normalmente apresenta-se ligada a grupos metila, mas pode fazer parte de um anel (NELSON, 2012; BLOCK, BEALE, 2004).

Figura 23: Estrutura geral dos anti-histamínicos H_1 e compostos relacionados.

Todos apresentam, em maior ou menor grau, atividade sedativa (pelo bloqueio H_1 no SNC) e efeitos anticolinérgicos (pelo bloqueio do receptor muscarínico, devido à homologia entre os receptores) (BELSITO *et al.*, 2010). Portanto, podem ser úteis também como sedativos e no tratamento da cinetose.

Os anti-histamínicos H_1 de segunda geração (Figura 24) são assim classificados por serem compostos mais polares e, conseqüentemente, com menor capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (GOLIGHTLY, GREOS, 2005). São conhecidos como fármacos não-sedativos (ou, ao menos, pouco sedativos). São mais seletivos pelos receptores H_1 , e por essa razão, apresentam

menos efeitos antimuscarínicos, além de baixa afinidade pelos receptores adrenérgicos e serotoninérgicos (NELSON, 2012).

Figura 24: Anti-histamínicos de segunda geração.

- *Receptor H_2*

O receptor histamínico H_2 tem distribuição mais restrita que o receptor H_1 . É encontrado nos vasos, onde causa vasodilatação, e no estômago, onde a ativação resulta em estímulo da produção de ácido clorídrico. Como a histamina é o mediador químico mais importante na secreção gástrica (PARSONS, GANELLIN, 2006), o antagonismo do receptor H_2 é um meio importante para o tratamento de úlcera péptica, refluxo gastroesofágico e patologias relacionadas (BRUNTON *et al.*, 2010).

O desenvolvimento dos antagonistas H_2 iniciou-se com a observação de que a 4-metil-histamina demonstrou alta seletividade para o receptor H_2 . Apesar disso, apresentava atividade agonista no receptor, o que não desperta muito interesse. Assim, a adição do grupo guanila reduziu a atividade agonista. Modificações posteriores na distância deste grupo do anel imidazólico aumentaram a afinidade e reduziram a atividade intrínseca no receptor H_2 . A introdução do átomo de enxofre aumentou a potência antagonista do composto e bioisómeros mostraram-se menos ativos. Por fim, a introdução do grupo ciano na guanila reduziram a basicidade

deste, aumentando ainda mais a atividade antagonista do receptor H_2 (PATRICK, 2009). O primeiro fármaco desenvolvido presente na terapêutica foi a cimetidina (BRIMBLECOMBE *et al.*, 1975), porém, outros compostos mais potentes e com menores efeitos indesejáveis encontram-se disponíveis (Figura 25).

Figura 25: Antagonistas seletivos do receptor H_2 .

A cimetidina apresentava uma grande desvantagem em relação aos outros fármacos desenvolvidos posteriormente, que é o grande número de interações medicamentosas (SOMOGYI, MUIRHEAD, 1987). Verificou-se que a cimetidina apresenta alto potencial de inibição do citocromo P450 e, desta forma, pode reduzir o metabolismo de série de fármacos, levando-os muitas vezes a níveis tóxicos, especialmente aqueles que apresentam baixo índice terapêutico (SANTOS *et al.*, 2009; BACHMANN *et al.*, 2006). Este efeito é atribuído ao anel imidazólico presente na estrutura, já que outros fármacos relacionados apresentam anéis isósteros e não compartilham desta propriedade. Além disso, a substituição do grupo cianoimino por outros com características retiradoras de elétrons mais fortes, como o grupo nitrometileno e sulfamoíla, aumentou a potência dos análogos desenvolvidos posteriormente (PATRICK, 2009).

- *Receptor H_3*

O receptor histaminérgico H_3 foi inicialmente descrito em 1983 por Arrang e colaboradores (ARRANG, GARBARG, SCHWARTZ, 1983). Apesar desse tempo todo, a ação sobre o receptor H_3 ainda não foi por muito tempo explorada. Atualmente, o interesse em ligantes desses receptores é grande e muitos compostos

encontram-se em fases clínicas da pesquisa (SMITS, LEURS, DE ESCH, 2009; CELANIRE *et al.*, 2005). O receptor H_3 é principalmente expresso como um autorreceptor que regula a liberação de histamina em vários locais do organismo, além de ser encontrado também como um heterorreceptor em células não-produtoras de histamina (como neurônios adrenérgicos, colinérgicos e serotoninérgicos) (PARSONS, GANELLIN, 2006).

Clinicamente, agonistas do receptor H_3 poderão ser utilizados como analgésicos, no tratamento da asma, de distúrbios relacionados ao sono, de úlcera péptica e problemas cardiovasculares diversos (CELANIRE *et al.*, 2005; THURMOND, GELFAND, DUNFORD, 2008). Alguns compostos têm mostrado atividade agonista do receptor H_3 , como imetite, imepipe e metimepipe (Figura 26). Tais compostos partiram do protótipo (*R*)- α -metil-histamina, que não apresenta características desejáveis para ser um fármaco (pK_a alto, muito hidrofílica e possui meia-vida muito curta) (LEURS *et al.*, 2005).

Figura 26: Agonistas do receptor histaminérgico H_3 .

Os antagonistas do receptor H_3 parecem ter maior utilidade clínica. Estudos mostram que tais compostos podem ser utilizados no tratamento da obesidade, demências (como a doença de Alzheimer), epilepsia e esquizofrenia. Os principais compostos que apresentam atividade antagonista H_3 são tioperamida, ciproxifano, clobenpropite e proxifano (Figura 27), que mantêm o anel imidazólico da histamina (CELANIRE *et al.*, 2005). Como o anel imidazólico é associado à inibição enzimática do citocromo P_{450} , compostos não-imidazólicos têm sido desenvolvidos para contornar esse problema (ESBENSHADE *et al.*, 2004; RIVARA *et al.*, 2006).

Figura 27: Antagonistas imidazólicos do receptor H₃.

Como há vários antagonistas H₃ descritos na literatura, a relação entre estrutura química e atividade biológica (REA) desses compostos é mais definida. O grupo farmacofórico atualmente definido para tal atividade baseia-se na presença de um grupo básico, distanciado de um núcleo central que possui um grupo polar e um resíduo lipofílico (Figura 28). Atualmente, esforços têm sido dirigidos para o desenvolvimento de compostos mais seletivos para o receptor H₃ (CELANIRE *et al.*, 2005).

Figura 28: Grupo farmacofórico para os antagonistas do receptor H₃ (CELANIRE *et al.*, 2005).

- *Receptor H₄*

A recente descoberta de um receptor histaminérgico expresso em células do sistema hematopoiético (ODA *et al.*, 2000) levou ao grande interesse da comunidade científica. Tal receptor recebeu denominação de H₄, e evidências mostram que possui relação com a ativação de células imunológicas em reações inflamatórias, principalmente células dendríticas, eosinófilos, mastócitos, monócitos, basófilos e linfócitos T. Estudos mostram que a ativação do receptor H₄ leva à liberação de citocinas e outros fatores quimiotáticos, como IL-16, importante na fisiopatologia da asma (THURMOND, GELFAND, DUNFORD, 2008). Portanto, compostos

antagonistas seletivos H_4 podem ser utilizados clinicamente no tratamento da asma e doenças inflamatórias.

Muitos compostos ligantes dos receptores H_2 e H_3 ligam-se também com boa afinidade aos receptores H_4 (VENABLE, THURMOND, 2006), porém, antagonistas H_1 não apresentam afinidade por esse receptor (LIM *et al.*, 2005). Consequentemente, muitos grupos de pesquisa têm relatado compostos com maior seletividade ao receptor H_4 (JABLONOWSKY *et al.*, 2004; TERZIOGLU *et al.*, 2004; VENABLE *et al.*, 2005; SMITS *et al.*, 2006; WATANABE *et al.*, 2006), embora nenhum tenha sido introduzido na prática clínica (Figura 29).

Figura 29: Ligantes do receptor H_4 .

A considerável homologia entre o receptor H_3 e H_4 (35% na proteína total, mas 58% nos domínios transmembrânicos) faz com que muitos ligantes do receptor H_3 tenham relativa afinidade também pelo receptor H_4 (PARSONS, GANELLIN, 2006). À vista de que antagonistas seletivos do receptor H_4 possuem potencial terapêutico no tratamento da asma, é interessante que tais compostos apresentem alta seletividade para evitar os efeitos (nesse caso, indesejáveis) causados pelo antagonismo do receptor H_3 . Tal fato despertou interesse em desenvolver compostos que apresentem maior seletividade e muitos pesquisadores têm encetado esforços em atingir tal objetivo (JABLONOWSKY *et al.*, 2003; TERZIOGLU *et al.*, 2004; VENABLE *et al.*, 2005; KISS *et al.*, 2008).

Entre os antagonistas H_4 relatados na literatura, as indolpiperazino-carboxamidas **V** e benzimidazolpiperazino-carboxamidas **VI** são compostos com alta afinidade. Estudos mostram que o melhor grupo substituinte no nitrogênio piperazínico é a metila e que os benzimidazóis possuem solubilidade superior aos indóis (TERZIOGLU *et al.*, 2004). A alquilação do nitrogênio indólico mostrou-se desfavorável para a interação com o receptor (JABLONOWSKY *et al.*, 2003) e a substituição no anel aromático confere diferenças na afinidade dos compostos (VENABLE *et al.*, 2005).

Alguns compostos quinolínicos **VII**, naftalênicos **VIII** e benzofurânicos **IX** (Figura 30) mostraram atividade anti-histamínica, que pode ser útil no tratamento da asma, sendo objeto de patentes (GORE, HANCOCK, HODGSON, 2010; KU *et al.*, 2009; COWART *et al.*, 2004).

Figura 30: Outros compostos com atividade anti-histamínica.

Compostos 2-aminopirimidínicos foram descritos também como ligantes dos receptores H_4 , entretanto, apresentam afinidade reduzida em relação às indolpiperazino-carboxamidas. Estudo publicado por Altenbach e colaboradores (2008) apresenta a síntese e avaliação de análogos 2-aminopirimidínicos com atividade comparável a das indolpiperazino-carboxamidas. O melhor composto da série foi o **X** (Figura 31), que apresentou seletividade em relação ao receptor H_3 de cerca de 200 vezes. Além disso, o composto apresentou atividade antiinflamatória *in vivo*.

Figura 31: Ligante do receptor H₄ relatado por Altenbach *et al.* (2008).

Savall *et al.*, em 2011, publicaram um trabalho relatando a síntese e avaliação de compostos aminopirimidínicos tricíclicos com atividade antagonista H₄. Esses compostos podem ser entendidos como análogos rígidos das 2-aminopirimidinas reportadas por Altenbach *et al.* (2008). Estes apresentaram alta afinidade pelos receptores H₄ humanos e foram avaliados *in vivo* em um modelo de asma, apresentando atividade antiinflamatória determinada pela presença de células inflamatórias em lavado pulmonar de camundongos. O principal composto resultante deste trabalho foi o **XI** (Figura 32).

Figura 32: Antagonistas dos receptores H₄ (SAVALL *et al.*, 2011).

Recentemente, Lane e colaboradores (2012) propuseram compostos análogos das indolpiperazino-carboxamidas publicadas por Venable *et al.* (2005). Tais compostos mostraram alta afinidade pelos receptores H₄ e atividade antiinflamatória *in vivo*. Entre os compostos publicados, destaca-se o composto **XII** (Figura 33), com K_i de 9,5 nM e seletividade de cerca de 300 vezes em relação àquela manifestada para H₃.

Figura 33: Benzimidazolamidina sintetizada e avaliada por Lane *et al.* (2012).

2.3. Planejamento e desenvolvimento de fármacos

Fármacos são substâncias químicas definidas, capazes de modificar ou interferir em um mecanismo fisiopatológico, com utilidade terapêutica. Para que um fármaco exerça seus efeitos biológicos, ele deve ser capaz de atravessar diversas barreiras do sistema biológico e, logo após, interagir com um alvo específico, de maneira complementar (BRUNTON *et al.*, 2010; NELSON, 2012). Segundo Ariëns e Simonis (1974), são três as fases de ação de um fármaco: fase farmacêutica (ou farmacotécnica), fase farmacocinética e fase farmacodinâmica.

Supondo-se um fármaco de ação pela via oral, a fase farmacêutica inicia na administração do fármaco ao paciente, veiculado através de uma forma farmacêutica, até a disponibilização do fármaco para absorção. Nesta fase, a característica mais importante que deve ser avaliada no fármaco é a hidrossolubilidade. Como o fármaco é transportado no interior do sistema biológico principalmente por difusão passiva, é necessário antes de tudo que esteja solúvel (BRUNTON *et al.*, 2010; BARREIRO, FRAGA, 2008).

A partir da passagem do fármaco para a corrente sanguínea inicia-se a fase farmacocinética. Esta fase é definida pelos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção do composto (BRUNTON *et al.*, 2010). O pKa e o coeficiente de partição óleo/água são as propriedades físico-químicas mais importantes nesta fase, pois interferem com a distribuição do fármaco nos vários compartimentos biológicos (BARREIRO, FRAGA, 2008; BLOCK, BEALE, 2004).

Basicamente, fármacos são ácidos ou bases orgânicas fracos, que podem sofrer ionização dependendo do pH. Como os compartimentos biológicos são separados por barreiras lipídicas pouco polares (principalmente a membrana citosólica, composta por fosfolipídeos), a difusão de uma molécula é facilitada se esta apresentar características semelhantes à barreira a ser atravessada. Portanto, a lipofilicidade de uma molécula influencia sua distribuição no organismo. Formas não-ionizadas difundem mais facilmente pela membrana citosólica porque essas membranas são isolantes elétricas e, portanto, o pKa do composto interfere também na distribuição (BARREIRO, FRAGA, 2008).

A última fase da ação farmacológica é a fase farmacodinâmica, compreendida pela interação do fármaco com seu alvo molecular. Para tal interação, é necessário que haja complementaridade entre as duas moléculas. A molécula do ligante deve apresentar características estruturais complementares às presentes no alvo. O conjunto de características estéricas e eletrônicas necessárias para a interação intermolecular com um determinado alvo e capazes de ativar ou bloquear uma resposta biológica, é chamado de farmacóforo ou grupo farmacofórico (KAPETANOVIC, 2008). Para que a atividade biológica de um determinado composto seja mantida, o grupo farmacofórico deve permanecer intacto. Como a interação ligante-alvo ocorre por forças intermoleculares, as características eletrônicas e estéricas do ligante são de extrema importância na ação farmacológica (LEMKE *et al.*, 2012).

2.3.1. A descoberta de compostos ativos

Com a evolução do conhecimento médico-científico, novos mecanismos fisiopatológicos são compreendidos molecularmente e abrem-se novas perspectivas para a intervenção terapêutica através de métodos farmacológicos. Por isso, a indústria farmacêutica investe grandes recursos para desenvolver compostos que sejam capazes de intervir beneficemente em tais mecanismos e facilitar a terapia (LEMKE *et al.*, 2012).

A busca de compostos nas fontes naturais foi uma das primeiras estratégias e continua a ser uma alternativa para o planejamento e desenvolvimento de novos

fármacos (LEMKE *et al.*, 2012; BARREIRO, FRAGA, 2008). Muitos exemplos de compostos utilizados atualmente são provenientes de tais fontes. Por exemplo, a morfina foi o primeiro analgésico opióide a ser utilizado terapêuticamente. Foi descrita primeiramente por Serturmer, que a extraiu do ópio e a caracterizou. O ópio é a resina obtida a partir da papoula (*Papaver somniferum*), do qual se obtém também a codeína e a papaverina (Figura 34). A partir da morfina, vários outros compostos foram planejados e encontram-se hoje disponíveis, como a petidina, a pentazocina, a oxycodona e os antagonistas naloxona e naltrexona, entre outros (LEMKE *et al.*, 2012).

Figura 34: Alcalóides extraídos do ópio e os compostos planejados a partir da morfina.

Outro exemplo de fármaco extraído de plantas é a tubocurarina, isolada do extrato da planta *Chondrodendron tomentosum*, denominado curare (BARREIRO, FRAGA, 2008). A tubocurarina, introduzida na terapêutica como bloqueador neuromuscular, foi muito utilizada como adjuvante anestésico para impedir contrações musculares involuntárias e facilitar o procedimento de intubação endotraqueal em cirurgias (BRUNTON *et al.*, 2010). Desta forma, a tubocurarina foi a

base do planejamento de vários outros compostos, como o pancurônio, atracúrio e suxametônio (também chamada succinilcolina) (BARREIRO, FRAGA, 2008), e foi suplantada por tais fármacos (Figura 35).

Figura 35: Estrutura dos bloqueadores neuromusculares.

Durante muitos anos, a pesquisa de novos fármacos foi centrada na investigação dos produtos naturais. A era da Química Farmacêutica iniciou-se em 1930, com a síntese e utilização das sulfonamidas como antibacterianos. Atualmente, há grande número de doenças tratáveis através da utilização de fármacos sintéticos. As limitações em sintetizar e purificar grandes quantidades de compostos novos em pouco tempo tornou-se evidente (LIMA, 2007).

Outras formas de encontrar moléculas biologicamente ativas é a descoberta por empirismo (tentativa e erro) ou explorar os possíveis efeitos colaterais. Muitos compostos bioativos foram descobertos por conta do empirismo. Um exemplo foi a descoberta da clorpromazina, inicialmente desenvolvida para ser utilizada como anti-histamínico. Quando avaliada clinicamente, observou-se que além das propriedades sedativas usuais dos anti-histamínicos, a clorpromazina melhorava o quadro de pacientes bipolares e esquizofrênicos. Desta forma, passou a ser utilizada como antipsicótico, e possibilitou o desenvolvimento de todos os outros antipsicóticos fenotiazínicos (PATRICK, 2009).

Outro exemplo foi a descoberta dos benzodiazepínicos. Leo Sternbach, nos laboratórios da Hoffman-La Roche, conduzia um projeto de síntese e avaliação da atividade biológica de benzoepoxidiazinas. Tais compostos eram preparados através da reação de oximas aromáticas com cloreto de cloroacetila, porém, verificou-se que os produtos formados eram clorometilquinazolinas *N*-óxidos. Tentando alcançar alguma atividade biológica, Sternbach partiu da observação que “grupos básicos aumentam a atividade biológica” e reagiu esses compostos com várias aminas primárias e secundárias, que não apresentavam atividade biológica. Por esta razão, o projeto foi abandonado por algum tempo, até que se observou um composto que teve sua estrutura determinada como 7-cloro-2-(*N*-metilamino)-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-4-óxido, resultado de um rearranjo de uma das quinazolinas (STERNBACH, 1979). Esse composto apresentou grande atividade sedativa e ansiolítica e foi patenteado como Ro-50690 e, posteriormente, como clordiazepóxido (Figura 36). A partir deste, todos os outros benzodiazepínicos utilizados atualmente surgiram, como diazepam, lorazepam, midazolam e alprazolam (LEMKE *et al.*, 2012), entre muito outros.

Figura 36: Desenvolvimento dos benzodiazepínicos a partir do clordiazepóxido.

Entre os anos 1950 e 1980, o processo de desenvolvimento de fármacos mudou sensivelmente. As técnicas de modificação molecular foram intensivamente utilizadas por conta do desenvolvimento do bioisosterismo (LIMA, BARREIRO, 2005; WERMUTH, 2008), iniciando a era dos estudos das relações entre estrutura química e atividade biológica. Com o avanço das técnicas de Biologia Molecular nos anos 1980, os aspectos bioquímicos relacionados com a fisiopatologia contribuíram para o planejamento de fármacos com base no alvo (*structure-based* ou *target-based drug design*) (LIMA, 2007; GIMÉNEZ *et al.*, 2010).

Para maximizar a relação tempo-produção, a indústria farmacêutica desenvolveu a estratégia denominada de química combinatória, possibilitando a rápida obtenção de bibliotecas combinatórias. O tamanho dessas quimiotecas a serem avaliadas pode chegar a milhões de compostos. Em um ano, utilizando técnicas de síntese combinatória, podem ser obtidos milhares de compostos (WALTERS, MURCKO, MURCKO, 1999). Com a grande disponibilidade de compostos para teste, foi preciso desenvolver também metodologia para avaliar rapidamente esses compostos. Essa metodologia foi desenvolvida e denominada de triagem de alta demanda (*high-throughput screening*, HTS), e os compostos que resultam em resposta positiva são chamados *hits* (GERSHELL, ATKINS, 2003).

Apesar dos esforços das indústrias para aumentar o número de compostos em suas quimiotecas para aumentar a possibilidade de encontrar “hits”, a maioria dos compostos que chegam aos estudos clínicos é reprovada em razão de problemas farmacocinéticos ou de toxicidade. Normalmente, a maioria dos compostos é considerada inviável durante a fase II da pesquisa clínica, na qual esses aspectos são avaliados (KELLER, PICHOTA, YIN, 2006; GIMÉNEZ *et al.*, 2010).

A estratégia atual consiste em encontrar entre compostos previamente bem estudados quais são os pontos-chave estruturais que influenciam suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que devem ser considerados no planejamento de fármacos (VISTOLI, PEDRETTI, TESTA, 2008), já que o montante de recursos financeiros envolvidos no processo de desenvolvimento é bastante grande para que se corra grande risco. Estima-se que são necessários mais de 1 bilhão de dólares para introduzir um novo fármaco na terapêutica (KAPETANOVIC, 2008). Com essa

estratégia de pesquisa, a natureza da síntese de fármacos e a busca por novos compostos bioativos tornaram-se notáveis. Este processo de reconhecimento é frequentemente chamado de reconhecimento de moléculas “drug-like” (WALTERS, MURCKO, MURCKO, 1999; VISTOLI, PEDRETTI, TESTA, 2008; GIMÉNEZ *et al.*, 2010).

Basicamente, o conceito de moléculas “drug-like” envolve características moleculares compatíveis com a atividade biológica, nelas incluindo características farmacocinéticas e farmacodinâmicas apropriadas. Essas características são propriedades físico-químicas que complementam características farmacofóricas sem afetar suas funções químicas, conferindo a essas moléculas farmacologia adequada (VISTOLI, PEDRETTI, TESTA, 2008).

A partir disso, várias “regras” surgiram para tentar facilitar o reconhecimento de moléculas promissoras. A mais importante, e provavelmente a mais aplicada, é a Regra-dos-cinco de Lipinski (LIPINSKI *et al.*, 1997), descrita pelo pesquisador sênior da Pfizer Chris Lipinski. A Regra-dos-cinco é amplamente aplicada em várias indústrias farmacêuticas como um filtro de compostos potencialmente ativos encontrados em quimiotecas que podem ter boa absorção oral e/ou permeação (BISWAS, ROY, SEN, 2006). A regra estabelece que moléculas com absorção intestinal baixa possuem duas ou mais das seguintes características: massa molecular maior que 500 Da, o logaritmo do coeficiente de partição *n*-octanol/água calculado (ClogP) maior que 5, mais que 5 grupos doadores de ligação de hidrogênio (determinados pela soma dos grupos OH e NH da molécula) e mais que 10 grupos aceptores de ligação de hidrogênio (determinados pela soma dos átomos de O e N). Como o limite de cada característica é múltiplo de 5, a regra foi chamada Regra-dos-cinco. Biomacromoléculas são excluídas da análise e produtos naturais, bem como moléculas substratos de transportadores biológicos, geralmente não cumprem os parâmetros descritos na regra (LIPINSKI *et al.*, 1997).

Apesar da Regra-dos-cinco ser amplamente utilizada, ela falha muitas vezes em detectar compostos com problemas farmacocinéticos, ou ainda exclui compostos que poderiam ser promissores (GIMÉNEZ *et al.*, 2010). Desta forma, vários outros filtros foram propostos e podem ser utilizados para reduzir o número de compostos a

continuar no estudo. Atualmente, várias outras características são avaliadas para definir uma molécula como “drug-like”. Entre elas, a área de superfície polar (PSA), solubilidade em água, número de ligações rotacionáveis (*rotatable bonds*), número de ligações rígidas, número de anéis, propriedades topológicas e outras (VISTOLI, PEDRETTI, TESTA, 2008; BISWAS, ROY, SEN, 2006; VEBER *et al.*, 2002).

2.3.2. Otimização de compostos líderes

Os compostos resultantes destes processos podem ser escolhidos como compostos líderes (*lead compounds*). Compostos líderes (CL) são novas entidades químicas (*new chemical entity* – NCE), que apresentam atividade biológica, mas que sofrem série de modificações moleculares a fim de se tornarem candidatos a estudos clínicos e, possivelmente, se tornar um novo fármaco. Em outras palavras, são compostos que apresentam a atividade desejada, mas não otimizada (WERMUTH *et al.*, 1998). O grande problema inicial com os CL é que eles apresentam atividade farmacológica, porém, normalmente não apresentam a potência desejada ou adequada. Para incrementar a atividade dos CL, várias técnicas são utilizadas (PATRICK, 2009).

- *Determinação do farmacóforo*

A primeira etapa a que se submete um CL buscando otimizá-lo é a determinação do respectivo grupo farmacofórico. Entende-se por grupo farmacofórico a parte da molécula que contém os grupos funcionais essenciais para interagir diretamente com o sítio ativo do alvo farmacológico e, desta forma, exercer a atividade biológica desejada (LEMKE *et al.*, 2012). A definição de farmacóforo, estabelecida pela *International Union for Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) considera “o conjunto de características estéricas e eletrônicas que é necessário para garantir as interações supramoleculares com um alvo biológico específico e desencadear (ou bloquear) a sua resposta biológica” (WERMUTH *et al.*, 1998). Os grupos restantes da molécula podem ser chamados auxóforos ou grupamentos auxofóricos, ou seja, grupos que podem interagir com o alvo, mas não são essenciais para a interação (*auxo*- = incremento).

Dentre as formas de se determinar o farmacóforo de um grupo de compostos encontra-se a simplificação molecular (PATRICK, 2009). Como as interações entre fármaco e alvo são bem específicas, a alteração ou retirada de um grupo funcional pode bloquear a capacidade de a molécula interagir com o alvo. Desta forma, esse grupo pode ser considerado parte do farmacóforo. Existem vários exemplos na literatura de moléculas complexas que foram simplificadas retendo a atividade biológica. Exemplo clássico dessa abordagem é a determinação do farmacóforo dos analgésicos opióides (LEMKE *et al.*, 2012). A morfina é uma estrutura bastante complexa, com cinco centros quirais e cinco anéis. A simplificação da morfina propiciou não apenas a otimização da atividade farmacológica, mas também a redução da complexidade da molécula e a síntese dos análogos com finalidade comercial. A petidina (ou meperidina) é um dos análogos simplificados da morfina aprovado para uso como medicamento, que apresenta potência menor que a morfina, mas ainda é considerado um opióide potente. Pode-se rapidamente inferir que o grupo farmacofórico da morfina consiste em um núcleo aromático e um grupo amino básico (Figura 37), ou grupo γ -fenil-*N*-metilpiperidina.

Figura 37: Planejamento da petidina por simplificação da estrutura da morfina.

Conhecendo o grupo farmacofórico do CL, pode-se então modificar sua estrutura básica com o objetivo de otimizar a atividade biológica. Várias modificações moleculares podem ser realizadas no CL, mas seu produto desejado é o conhecimento das relações entre estrutura química e atividade biológica (*structure-activity relationship*, SAR). Com essa relação bem definida, podem-se planejar novos análogos a serem testados com maior probabilidade de apresentar a atividade desejada.

- *Variação de substituintes*

Uma das modificações realizadas no CL é a variação de substituintes. O objetivo principal de modificar os substituintes de uma molécula bioativa é identificar a importância de cada um desses grupos na atividade biológica. Uma das abordagens mais comuns e eficientes para determinar a relevância desses grupos é a substituição isostérica. Essa substituição consiste em trocar grupos funcionais que apresentem as mesmas características físico-químicas (estéricas ou eletrônicas), de forma a manterem a atividade biológica (PATRICK, 2009).

Em 1919, Langmuir desenvolveu o conceito de isosterismo químico para descrever as semelhanças físico-químicas entre átomos, grupos, radicais e moléculas (LANGMUIR, 1919ab). A observação de Langmuir era explicada pelos elétrons de valência e era observada em átomos da mesma família e períodos adjacentes na tabela periódica, e em grupos inorgânicos, íons e moléculas orgânicas pequenas. Mais tarde, Grimm (1925) desenvolveu a regra do deslocamento de hidreto, que consiste em observar que um átomo que recebe uma ligação com um átomo de hidrogênio, transforma-se em um “pseudoátomo”, com semelhanças físico-químicas a um átomo da próxima família na tabela periódica. Atualmente, o conceito de isosterismo é bem ampliado e considera a semelhança de várias formas, incluindo o aspecto estérico e conformacional. Quando esse conceito é aplicado a sistemas biológicos, é denominado bioisosterismo (WERMUTH, 2008).

Vários exemplos de bioisósteros são encontrados no desenvolvimento de fármacos. Exemplo interessante é o desenvolvimento da fluoruracila. Na síntese de timidina, uma base nitrogenada do ácido desoxirribonucléico (DNA), o organismo utiliza como substrato a uracila. A timidina é sintetizada simplesmente pela substituição do hidrogênio na posição 5 do anel pirimidínico por uma metila, transferida enzimaticamente. Com a substituição bioisostérica do hidrogênio pelo flúor, a síntese de timidina é impedida, já que a ligação carbono-flúor é mais forte que a ligação carbono-hidrogênio (Figura 38). Desta forma, a fluoruracila é utilizada clinicamente como antineoplásico (PATRICK, 2009; LEMKE *et al.*, 2012).

Figura 38: Planejamento da fluoruracila por bioisosterismo.

Outras variações de substituintes também são usuais e comuns no planejamento de moléculas ativas. A variação de substituintes alquila pode possibilitar a interação desses grupos com sítios hidrofóbicos no alvo, podendo variar de acordo com o comprimento e o volume. Metodologia muito utilizada e considerada uma das mais adequadas para a escolha de substituintes é o Diagrama de Craig (TAVARES, 2004). O diagrama foi apresentado em 1971 e foi construído por meio da verificação de correlações das propriedades hidrofóbicas e eletrônicas de substituintes usados em estudos de relação entre estrutura e atividade. O Diagrama de Craig é apresentado na Figura 39.

Figura 39: Diagrama de Craig (adaptado de TAVARES, 2004).

A variação da posição de substituintes em anéis aromáticos pode também dar informações sobre a influência estérica e eletrônica de um grupo no anel aromático, e também a posição de maior importância dessa influência. Abordagem que considera tais variações é a chamada árvore de decisão de Topliss (TOPLISS,

1972), que consiste em escolher o tipo de substituinte e a posição em que este deve ser introduzido de acordo com a resposta farmacológica (Figura 40). Essa metodologia possibilita chegar a moléculas com atividade superior sintetizando número relativamente pequeno de compostos. Muitos trabalhos de sucesso foram publicados utilizando tal abordagem (SILVA *et al.*, 2008; MASUNARI, TAVARES, 2006; RANDO *et al.*, 2002; STEINBAUGH *et al.*, 1996). Atualmente, o método de Topliss é utilizado como ponto de partida para outros estudos de relação entre estrutura e atividade biológica.

Figura 40: Árvore de decisão de Topliss. L = menor atividade; E = atividade equivalente; M = maior atividade (Adaptado de THOMAS, 2003).

- *Extensão ou contração de espaçantes*

A extensão ou contração de grupos espaçantes é também modificação que deve ser considerada para otimizar a atividade farmacológica. O aumento ou redução da distância entre dois grupos funcionais pode colocá-los na distância ótima para a correta interação com o receptor. Além disso, a extensão de um espaçante pode possibilitar a interação de um grupo da molécula com um sítio de interação que não interagia com a molécula ligante. Exemplo desta abordagem é observado no planejamento do salmeterol (BRADSHAW *et al.*, 1987). O salmeterol é um agonista β_2 -seletivo que se diferencia dos demais agonistas em uso clínico por apresentar um substituinte fenilbutoxiexila no lugar de uma *t*-butila ligada ao grupo amino (Figura

41). A *t*-butila, presente no salbutamol, aumenta a seletividade da molécula aos receptores β_2 -adrenérgicos, e o aumento do volume deste grupo impede a atividade agonista (LEMKE *et al.*, 2012). Curiosamente, o salmeterol apresenta atividade agonista com alta seletividade, e com ação bem mais longa que o salbutamol e os outros agonistas (BALL *et al.*, 1991). Estudos posteriores mostraram que o anel aromático presente no fármaco interage com um sítio adicional no receptor β_2 , que não ocorre nos outros subtipos de receptores adrenérgicos (AUSTIN *et al.*, 2003).

Figura 41: Planejamento do salmeterol, agonista adrenérgico com ação longa, a partir do salbutamol, de ação curta.

Essa técnica de extensão ou contração pode ser aplicada também a anéis. A extensão ou contração de um anel pode alterar a angulação entre dois grupos ligados a este, e também colocá-los em uma posição espacial mais favorável à interação com o alvo (PATRICK, 2009). Por exemplo, a partir de antipsicóticos fenotiazínicos, que apresentam uma estrutura tricíclica com anel central tiazínico, planejaram-se compostos com anel central azepínico, que altera o ângulo formado pelo átomo de nitrogênio e o centróide dos anéis laterais (Figura 42). Como resultado, esses compostos apresentaram menor atividade antipsicótica, mas passaram a mostrar capacidade de inibir os transportadores sinápticos de norepinefrina e 5-HT e apresentar atividade antidepressiva (LEMKE *et al.*, 2012).

Figura 42: Planejamento da clomipramina (antidepressivo) a partir da clorpromazina (antipsicótico).

- *Aumento ou redução da flexibilidade*

Estratégia muito utilizada para estudar os aspectos conformacionais dos compostos bioativos é a restrição conformacional. Moléculas rígidas que exibem atividade biológica possuem a vantagem de apresentar pouca liberdade conformacional e, desta forma, favorecem o entendimento das interações com o sítio de interação, e quiçá, o planejamento de outros compostos. Em contrapartida, compostos com maior liberdade conformacional podem se acomodar mais facilmente ao sítio de interação, mas dificultam o entendimento sobre o posicionamento dos grupos funcionais e das características estéricas necessários para a interação (WERMUTH, 2008).

A restrição conformacional pode ser alcançada de duas formas principais: A. restrição através do fechamento de um anel entre dois átomos; B. restrição através da adição de uma ligação π . Exemplo que pode ser utilizado para ilustrar tal abordagem é o desenvolvimento do dietilestilbestrol a partir do estradiol (DODDS *et al.*, 1938). Com o objetivo de se obter moléculas não-esteróides com atividade estrogênica, Dodds e colaboradores (1938) sintetizaram série de compostos. Inicialmente, um composto que apresentou semelhanças estruturais com o estradiol foi o hexestrol, que pode ser considerado um análogo flexível do estradiol, planejado pela abertura dos anéis do composto precursor **XIII**. O grupo etilênico que liga os dois anéis permite a formação de rotâmeros. O dietilestilbestrol, um análogo rígido *trans* do hexestrol, apresentou atividade superior ao mesmo, mostrando a importância da posição das hidroxilas em *trans*, que reflete a semelhança estrutural com o estradiol (Figura 43).

Figura 43: Planejamento do dietilestilbestrol.

Após todo esse procedimento de otimização, quando se chega a alguns compostos que apresentam a atividade desejada, seleciona-se os mais promissores que podem ser candidatos a fármacos. Esses candidatos são submetidos a ensaios

pré-clínicos para avaliar sua farmacocinética e toxicidade e, a seguir, são avaliados em estudos clínicos. Ao final desses estudos, um dos candidatos é selecionado como fármaco a ser disponibilizado no mercado como medicamento (VISTOLI, PEDRETTI, TESTA, 2008).

2.3.3. Planejamento de fármacos assistido por computador

Estima-se que, para colocar um novo fármaco na prática clínica, cerca de 40.000 compostos são avaliados para que cinco cheguem a estudos clínicos, e destes, apenas um torna-se um fármaco. Para tal, deve-se investir cerca de 1,2 bilhões de dólares em recursos financeiros e o tempo gasto para tal meta varia de 7 a 12 anos (SHANKAR, FRAPAISE, BROWN, 2006). Diante dos recursos e do tempo investidos em pesquisa e desenvolvimento para uma pequena probabilidade de sucesso, a indústria farmacêutica segue uma máxima para salvar recursos, “falhe rápido, falhe cedo” (KAPETANOVIC, 2008). Portanto, abordagens que sejam capazes de filtrar compostos com características indesejáveis e prever compostos superiores são importantes no desenvolvimento de fármacos.

É notória a importância dos computadores na área de Química Farmacêutica. Atualmente, avalia-se que nenhum novo fármaco chega ao mercado sem ter passado inicialmente por uma etapa de planejamento de fármacos assistido por computador (*computer aided drug design*, CADD) (ANDRADE *et al.*, 2010). Avanços rápidos na área de informática e tecnologia possibilitaram o surgimento de *hardware* e *software* auxiliares no cálculo de algoritmos utilizados no planejamento de fármacos, que possibilitaram redução nos custos de desenvolvimento. Por essa razão, o CADD tem ganhado popularidade cada vez maior (KAPETANOVIC, 2008). O investimento da indústria no CADD leva à economia em pesquisa e desenvolvimento e, portanto, os gastos com métodos computacionais somam cerca de 10% dos gastos em pesquisa e desenvolvimento, e devem aumentar para 20% em 2016 (VAN DER WATERBEEMD, GIFFORD, 2003).

Os computadores podem ser utilizados no planejamento de fármacos de várias maneiras, porém, a principal delas envolve técnicas de modelagem molecular, que utilizam programas computacionais para calcular determinadas características

moleculares. Os estudos de SAR e QSAR (*quantitative structure activity relationship*) também são feitos com auxílio computacional, sendo esta ferramenta atualmente indispensável nesses estudos.

A modelagem molecular é, por definição, a “a investigação das estruturas e das propriedades moleculares usando a química computacional e as técnicas de visualização gráfica visando fornecer uma representação tridimensional, sob um dado conjunto de circunstâncias” (SANT’ANNA, 2002). A modelagem molecular é muito importante para o estudo das características conformacionais de uma molécula. Por exemplo, é possível, através da modelagem molecular, calcular a energia de um conjunto de átomos ligados, modificar a estrutura para que atinja um menor valor energético (mais estável) e calcular propriedades como carga atômica parcial, momento dipolar e calor de formação (PATRICK, 2009). Além disso, a modelagem molecular permite a visualização dessas características de maneira mais amigável (Figura 44). Os métodos utilizados em modelagem molecular são escolhidos através do balanço entre eficiência e custo computacional.

Figura 44: Molécula de hemoglobina visualizada de várias formas diferentes; A – em linha; B – em tubo; C – em bola e tubo; D – em modelo CPK; E – em modelo esquemático de fitas.

A primeira metodologia e mais simples que pode ser utilizada em estudos de modelagem molecular é chamada mecânica molecular ou mecânica clássica. É assim chamada porque aplica conceitos e leis da física clássica aos átomos, porém, sem considerar os elétrons (MORGON, COUTINHO, 2007; LEACH, 2001). Em palavras simples, a molécula é entendida como um conjunto de esferas (os átomos) presas entre si por molas (as ligações químicas). Com base nessa definição, aplicam-se equações para calcular diferentes interações e energias entre os átomos resultantes das energias de estiramentos, ângulos, torções e interações não-ligantes. Esses cálculos necessitam obrigatoriamente de série de dados ou parâmetros pré-armazenados no programa utilizado que descrevem essas possíveis interações e energias, ou seja, é um método empírico. Esses dados são chamados campos de força (PATRICK, 2009).

A grande vantagem dos métodos de mecânica molecular é a rapidez do cálculo, já que os dados são obtidos rapidamente dos parâmetros armazenados (MORGON, COUTINHO, 2007). É útil quando se deseja estudar conformações diferentes e com baixo rigor nos dados energéticos, já que não fornece dados energéticos quantitativos, apenas diferenças de energia entre conformações (CARVALHO *et al.*, 2003). Porém, apresenta como grande desvantagem a impossibilidade de calcular propriedades dependentes das características eletrônicas, pois a energia eletrônica não está incluída no cálculo (PATRICK, 2009). Vários campos de força são utilizados, entretanto, os mais empregados são MM1, MM2, MMFF, AMBER, GROMOS, UFF, CHARMM e OPLS.

Os métodos que consideram a energia dos elétrons da molécula e suas interações com o núcleo dos átomos constituem a mecânica quântica (*quantum* = pacote de energia). Esses métodos utilizam os princípios da física quântica para calcular as propriedades da molécula a ser estudada. Diferentemente da mecânica molecular, não tratam a molécula como esferas e molas. Por isso, são métodos que devem ser utilizados quando se pretende estudar características dependentes das propriedades eletrônicas. Podem ser divididos em duas categorias: métodos *ab initio* e métodos semi-empíricos (PATRICK, 2009; MORGON, COUTINHO, 2007; LEACH, 2001).

Os métodos *ab initio* são baseados na função de onda de Schrödinger,

$$H\Psi = E\Psi$$

que descreve o movimento dos elétrons. Os métodos *ab initio* são completamente teóricos, e por essa razão, são cálculos complexos, que necessariamente levam a alto custo computacional (MORGON, COUTINHO, 2007). Desta forma, são pouco utilizados no CADD, já que o objeto de estudo são moléculas relativamente grandes, e desta forma, os cálculos podem ser muito morosos. O principal método *ab initio*, e mais utilizado, é o método de Hartree-Fock.

Os métodos semi-empíricos foram desenvolvidos com o intuito de realizar cálculos quânticos, obtendo-se, assim, dados das propriedades eletrônicas das moléculas com certo rigor, porém, com menor custo computacional e, consequentemente, com maior rapidez. Isso foi possível devido à utilização no cálculo de dados pré-estabelecidos, obtidos experimentalmente, juntamente com os cálculos quânticos, restritos apenas aos elétrons da camada de valência (daí o nome semi-empírico) (MORGON, COUTINHO, 2007). Assim sendo, tornou-se possível estudar reações químicas, cargas parciais eletrônicas e outros dados eletrônicos com maior rapidez (cerca de 100 a 1000 vezes) que os métodos *ab initio* (PATRICK, 2009). São métodos muito utilizados para o CADD e para moléculas orgânicas com centenas de átomos. Os dados empíricos utilizados no cálculo podem variar de acordo com a parametrização do cálculo e, desta forma, é sempre importante destacar qual metodologia foi utilizada. As metodologias mais utilizadas no CADD são o AM1 (*Austin Model 1*) e o PM3 (*Parametric model 3*) (CARVALHO *et al.*, 2003).

O CADD pode ser realizado através de três abordagens básicas: A. quando se conhece o alvo farmacológico molecularmente; B. quando não se conhece bem o alvo, mas se conhecem vários compostos que agem em tal alvo; C. quando se pretende chegar aos compostos com características específicas (KAPETANOVIC, 2008).

A partir da primeira abordagem, podem-se planejar compostos “sob medida” a partir dos requisitos estruturais presentes no alvo. Essa abordagem é chamada planejamento baseado no alvo (*structure- ou target-based drug design*). O principal

método de planejamento por essa abordagem é *chamado docking* (ancoragem) (KAPETANOVIC, 2008). O *docking* é utilizado para identificar e otimizar ligantes de um determinado alvo farmacológico através do exame e da modelagem molecular de interações com o alvo em questão, que inclui interações de hidrogênio, eletrostáticas e de van der Waals (MORGON, COUTINHO, 2007). Para tal, utiliza-se a estrutura tridimensional do alvo farmacológico obtida por difração de raios X, ressonância magnética nuclear ou por meio de modelo de homologia obtido por modelagem molecular. No *docking*, múltiplas conformações e orientações da molécula são avaliadas e classificadas por um valor energético, denominado *score*, determinado por funções matemáticas (KITCHEN *et al.*, 2004). Abordagem que usa a metodologia de *docking* é o *virtual screening* (varredura virtual), na qual se podem selecionar compostos com as características estruturais requeridas para a interação com o alvo e avaliar os mais promissores experimentalmente (KISS *et al.*, 2008).

Quando o planejamento é efetuado com base na estrutura de vários compostos bioativos conhecidos, define-se a técnica como planejamento baseado no ligante (*ligand-based drug design*) (KAPETANOVIC, 2008). Tal técnica é importante na determinação do grupo farmacofórico para o alvo molecular, e é de grande valia para a avaliação de compostos dos quais não se conhecem as propriedades biológicas. Descritores farmacofóricos que podem ser obtidos por modelagem molecular incluem grupos doadores e aceptores de ligações de hidrogênio, hidrofóbicos, aromáticos e ionizáveis positivamente e negativamente, avaliados em ambiente tridimensional. Essas características podem ser combinadas com restrições estéricas, de forma a reduzir a possibilidade de chegar a moléculas com bom arranjo tridimensional de grupos, mas com características estéticas inadequadas (DROR *et al.*, 2004). O farmacóforo pode também ser obtido de maneira dependente do receptor, baseado na complementaridade com o sítio de ligação, denominado planejamento *de novo* (KAPETANOVIC, 2008).

A terceira abordagem pode ser feita através do estudo das relações quantitativas entre estrutura e atividade biológica (*quantitative structure-activity relationships*, QSAR). Esse método permite planejar compostos com características desejáveis através de previsão estatisticamente significativa (KUBINYI, 1993).

2.3.4. QSAR

O início dos estudos de QSAR se deu com a publicação dos trabalhos de Corwin Hansch, na década de 1960, relacionando a atividade biológica de compostos, obtida experimentalmente, com descritores físico-químicos dos mesmos através de uma função matemática validada estatisticamente. Hansch partiu do princípio de que a atividade biológica de um composto dependia de propriedades hidrofóbicas, eletrônicas e estéricas dos mesmos, e expressa como segue:

$$\text{atividade biológica} = f(\text{propriedades hidrofóbicas}) + f(\text{propriedades eletrônicas}) + f(\text{propriedades estéricas}) + \text{correção}$$

Com o intuito de descrever a atividade biológica matematicamente, pode-se adaptar esse conceito em uma função como

$$\log(1/C) = a.(\text{hidrofóbica}) + b.(\text{eletrônica}) + c.(\text{estérica}) + d$$

Sendo C a concentração do composto que produz o efeito biológico; a , b , c e d coeficientes de regressão da função. Essa função (ou modelo) utiliza descritores dos compostos relacionados às propriedades hidrofóbicas, eletrônicas e estéricas e os coeficientes indicam a importância (ou peso) de cada propriedade na atividade biológica (TAVARES, 2004). Desta forma, é possível relacioná-los quantitativamente à atividade biológica e se a capacidade de previsão do modelo for validada estatisticamente, este pode ser usado para prever a atividade de compostos não testados. Desta forma, a análise de Hansch é de suma importância no planejamento de compostos bioativos (TAVARES, FERREIRA, 2002).

As propriedades físico-químicas ou descritores inicialmente utilizados nesses estudos eram obtidos experimentalmente. Para descrever a hidrofobicidade, os descritores mais utilizados eram (e ainda são) o coeficiente de partição n -octanol/água ($\log P$) e a constante de Hansch e Leo (π) de substituintes; para as características eletrônicas, o pK_a e a constante de Hammett (σ) e suas derivações; e para os efeitos estéricos, os parâmetros de Verloop (Sterimol) e a refratividade molar (RM) (TAVARES, 2004). Entretanto, com o passar dos anos, outros descritores foram sendo adaptados ao modelo, sendo que atualmente praticamente todos os estudos de QSAR empregam descritores obtidos por modelagem molecular dos compostos, como os valores de HOMO e LUMO, cargas parciais atômicas, calor de

formação, momento dipolar, índices de conectividade e distância entre outros (TAVARES, FERREIRA, 2002).

Na década de 1980, os estudos de QSAR foram revolucionados com o desenvolvimento das técnicas de QSAR tridimensional (3D-QSAR). Essas técnicas baseiam-se na inserção dos compostos em uma grade tridimensional, em que as propriedades dos mesmos são estudadas através do cálculo de interações com um átomo-sonda que é colocado em cada um dos pontos da grade virtual (Figura 45) (CRAMER, PATTERSON, BUNCE, 1988). Os valores dessas interações são utilizados como descritores no modelo de QSAR e são denominados descritores de campo. A grande vantagem desta metodologia é a aquisição de descritores obtidos em ambiente tridimensional, o que a diferencia em relação aos modelos de QSAR clássicos no que se refere às características estéricas dos compostos, como as diferenças de confôrmeros e estereoisômeros.

Figura 45: Passos para a construção de modelos de 3D-QSAR (adaptado de FAVIA, 2011).

Como se observa na Figura 45, as estruturas tridimensionais dos compostos a serem estudados, alinhadas entre si de acordo com a provável orientação que

assumem no receptor, são inseridas numa grade virtual. Para cada molécula, a atividade biológica é conhecida e os descritores são calculados em cada vértice da grade virtual predeterminada. Métodos estatísticos são aplicados para determinar os coeficientes que melhor correlacionam a atividade biológica (variável dependente) e os descritores obtidos (variáveis independentes). Os vértices que mais se correlacionam com a atividade são, então, destacados tridimensionalmente. Indicam, por meio gráfico, regiões no espaço diretamente envolvidas no teórico processo de interação com o alvo, em que modificações moleculares podem ser consideradas para aumentar ou diminuir a atividade. Uma vez obtido, o modelo pode ser utilizado para prever a atividade de compostos não-testados (FAVIA, 2011).

A primeira técnica de 3D-QSAR foi proposta por Cramer e colaboradores, em 1988, e foi denominada de *Comparative Molecular Field Analysis* (CoMFA), ou Análise Comparativa de Campos Moleculares. Esta utiliza como descritores os valores do potencial de Lennard-Jones e de Coulomb, e as contribuições estéricas (CRAMER, PATTERSON, BUNCE, 1988). Ao final da análise, o modelo é apresentado na forma de mapas de contribuição, que indicam regiões no espaço onde tais interações são favoráveis ou desfavoráveis. Um dos principais problemas do método é a necessidade de se conhecer a conformação bioativa e alinhar as estruturas nessa conformação.

Variação muito utilizada do CoMFA foi proposta por Klebe, Abraham e Mietzner (1994), que adicionaram as interações de grupos aceptores e doadores de ligações de hidrogênio como descritores. Essa metodologia recebeu o nome de *Comparative Molecular Similarity Indices Analysis* (CoMSIA), ou Análise Comparativa de Similaridade Molecular. As metodologias de CoMFA e CoMSIA são as mais amplamente aplicadas no CADD, embora outras metodologias de 3D-QSAR foram propostas, entre elas, o *Self-Organizing Molecular Field Analysis* (SOMFA) (ROBINSON *et al.*, 1999).

Posteriormente, Hopfinger e colaboradores (1997) desenvolveram a técnica denominada QSAR quadridimensional (4D-QSAR), que utiliza a abordagem 3D, porém, considerando a flexibilidade e a liberdade de alinhamento no desenvolvimento do modelo de QSAR. A liberdade conformacional é realizada na

forma de dinâmica molecular dos compostos, que gera um conjunto de conformações, nas quais são obtidos descritores semelhantes aos obtidos no 3D-QSAR. Desta forma, o “tempo” pode ser considerado a quarta dimensão. Os descritores de 4D-QSAR são obtidos por medidas de ocupação das células da grade virtual pelos átomos das moléculas estudadas durante uma simulação de dinâmica molecular. Esses descritores são chamados de *Grid Cell Occupancy Descriptors* (GCODs). Os GCODs são gerados utilizando diferentes tipos de átomos-sonda, os *Interaction Pharmacophore Elements* (IPEs). Esses IPEs correspondem a interações que podem ocorrer no sítio receptor (ou seja, relacionam-se com as características farmacofóricas), sendo elas de natureza não-polar (NP), polar positiva (P+), polar negativa (P-), aceptora de ligação de hidrogênio (HA), doadora de ligação de hidrogênio (HB), aromática (Ar) e de qualquer tipo de interação (A) (ANDRADE *et al.*, 2010). A grande vantagem da metodologia 4D-QSAR é a avaliação da variação conformacional da molécula no modelo, que permite contruí-lo utilizando não apenas um alinhamento fixo, mas um perfil conformacional, reduzindo, desta forma, a influência deste no resultado final.

Atualmente, outras metodologias de QSAR estão surgindo considerando outras possíveis “dimensões”, como 5D-QSAR, que acrescenta à metodologia 4D-QSAR a representação explícita de diferentes modelos de encaixe induzido ao receptor, e 6D-QSAR, que acrescenta ao 5D-QSAR a variação dos ligantes em diferentes situações de solvatação (LILL, 2007).

3.1. Objetivos

Diante da experiência de nosso grupo na síntese de compostos heterocíclicos e a semelhança entre algumas estruturas sintetizadas e compostos da literatura que apresentam atividade ligante dos receptores 5-HT_{2C} e H₄, planejaram-se compostos pirrolquinolínicos, benzoindólicos e benzodihidrofurânicos. Graças às semelhanças estruturais, tais compostos podem apresentar atividade potencialmente análoga aos mesmos. As estruturas-gerais e suas semelhanças com os compostos reportados na literatura são mostradas nas Figuras 46 a 49.

Figura 46: Semelhança estrutural entre compostos ligantes de receptores 5-HT_{2C} e os derivados propostos neste trabalho.

Figura 47: Alinhamento dos compostos da Figura 46 pelo grupo farmacofórico dos compostos. Visualização pelo elemento químico (cinza: carbono; azul: nitrogênio; vermelho: oxigênio; verde: cloro; azul claro: flúor).

Figura 48: Semelhanças estruturais entre ligantes histaminérgicos relacionados na literatura e os compostos propostos neste trabalho.

Figura 49: Alinhamento dos compostos da Figura 48 pelo grupo farmacofórico dos compostos. Visualização pelo elemento químico (cinza: carbono; azul: nitrogênio; vermelho: oxigênio; verde: cloro; azul claro: flúor; amarelo: enxofre).

Como pode ser observado nas Figuras 47 e 49, o alinhamento dos compostos efetuado pelos grupos farmacofóricos (realizado no programa Marvin Beans) presentes nessas moléculas mostra que os grupos marcados nas Figuras 46 e 48 apresentam sobreposição. Tal fato sugere que os compostos planejados neste trabalho apresentam potencial como ligantes dos receptores 5-HT_{2C} e H₄.

Face ao anteriormente exposto, os objetivos deste trabalho consistem em sintetizar série de compostos que apresentam núcleo pirrolquinolínico, benzoindólico e benzodihidrofurânico potencialmente ligantes dos receptores 5-HT_{2C} e H₄, para que possam ser avaliados através de ensaios de *binding* nesses receptores. Adicionalmente, objetiva-se avaliar a atividade intrínseca de tais moléculas e a seletividade em relação a outros receptores serotoninérgicos e histaminérgicos, principalmente 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B}, e H₃. Futuramente, ligantes desses receptores podem ter aplicações terapêuticas diversas, como em distúrbios alimentares, transtornos de ansiedade, depressão, doenças inflamatórias crônicas e asma.

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Desenvolver metodologias sintéticas para obter compostos pirrolquinolínicos, benzoindólicos e benzodihidrofurânicos;
- Otimizar os procedimentos sintéticos com intuito de se obter rendimento maior possível;

- c) Avaliar os compostos finais obtidos através de ensaios de *binding* em receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, H₃ e H₄;
- d) Avaliar as relações entre estrutura e afinidade por esses receptores, bem como as diferenças de seletividade entre os receptores avaliados.

3.2. Justificativa

A 5-HT e a histamina são mediadores químicos de estrutura muito semelhante. Ambas apresentam um grupo amina básico ionizável em pH fisiológico, e um núcleo heteroaromático distante dois carbonos do grupo amina. Devido a essas semelhanças, muitos compostos ligantes de receptores serotoninérgicos apresentam também certa afinidade pelos receptores histaminérgicos, e vice-versa. Exemplos desse fato são os antipsicóticos benzazepínicos, como clozapina, olanzapina e quetiapina (BRUNTON *et al.*, 2010).

Os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} estão presentes em várias regiões do SNC, incluindo o córtex, hipocampo, mesencéfalo ventral, estriato, núcleo acumbente, hipotálamo e amígdala. São expressos em neurônios GABAérgicos, glutamatérgicos e dopaminérgicos. Assim, controlam a liberação desses neurotransmissores e, por essa razão, estão envolvidos na regulação do comportamento afetivo, do humor, da memória, do sono e do apetite (JENSEN, CREMERS, SOTTY, 2010).

À vista das funções exercidas por esses receptores, ligantes destes podem ter futura aplicação no tratamento da ansiedade, depressão, esquizofrenia e obesidade. Como todas essas condições apresentam grande prevalência na população e os fármacos usados para o tratamento apresentam eficácia variável (BRUNTON *et al.*, 2010), sempre há interesse em novos compostos com esse tipo de atividade terapêutica.

Com a descoberta dos receptores H₄ da histamina, muitos trabalhos foram publicados para avaliar suas funções fisiopatológicas. Atualmente, é bastante evidente sua importância nos processos inflamatórios. Esse receptor é expresso em

células inflamatórias, como por exemplo, mastócitos, eosinófilos e células dendríticas (ODA *et al.*, 2000; LIU *et al.*, 2001).

Os receptores H₄ da histamina são os receptores histaminérgicos mais recentemente descritos. Apesar disso, o número de patentes de ligantes dos receptores H₄ cresce ano após ano (SMITS, LEURS, DE ESCH, 2009). A razão para este fato é que ligantes dos receptores H₄ possuem futura aplicação no tratamento da asma, rinite alérgica, dor, câncer e doença inflamatória intestinal (DII). Várias dessas doenças, principalmente a asma e a DII, não apresentam tratamento satisfatório. Assim, antagonistas H₄ serão promissora alternativa terapêutica no tratamento das DIC (PAPIRIS *et al.*, 2009; DAUGHERTY, 2004).

Como não existe ligante seletivo dos receptores 5-HT_{2C} ou H₄ disponível na terapêutica, ainda não há como avaliar a eficácia desses compostos nas patologias supracitadas. Desta forma, a pesquisa focada na obtenção de novas moléculas ligantes desses receptores visando atingir a fase clínica merece ser realizada.

4.1. Material

4.1.1. Reagentes e vidrarias

- 1,2-Diaminoetano
- 1-Naftilamina
- 1-Naftol
- 2-Alilfenol
- Acetato de etila
- Acetoacetato de etila
- Acetona
- Anidrido acético
- Anilina
- Argônio
- Bicarbonato de sódio
- Brometo de alila
- Carbonato de potássio
- Cloreto de alumínio
- Cloreto de sódio
- Diclorometano
- Etanol
- Éter de petróleo de baixo ponto de ebulição
- Éter etílico
- Fenoxi-benzeno
- Hexano
- Hidróxido de lítio monoidratado
- Hidróxido de sódio
- Imidazol
- Iodo
- *N*-Fenil-piperazina
- Oxidocloreto de fósforo

- Peneira molecular 5 Å
- Piperazina anidra
- Sílica-gel 60-230 mesh
- Sulfato de sódio anidro
- Tiosulfato de sódio
- Vanilina
- Zinco metálico em pó
- Vidrarias de uso comum em laboratório de síntese orgânica

4.1.2. Programas computacionais

- HyperChem versão 7.51
- Gaussian 03W versão 6.0
- MOLSIM versão 3.2
- Marvin Beans versão 5.1.5
- WOLF versão 5.5
- Minitab versão 16.1.0

4.1.3. Equipamentos

- Forno de vidro tipo Kugelrohr (Modelo B-585 – Büchi)
- Lavadora ultrassônica de 40kHz com banho termostatizado (Modelo 1600A – MaxiClean)
- Forno de micro-ondas doméstico (potência máxima 900W - Consul)
- Evaporador rotativo (Modelo R-215 – Büchi)
- Espectrômetro de RMN (Modelos AC200, DPX-300 e DRX-500 – Bruker)

4.2. Planejamento sintético dos compostos

A fim de avaliar a atividade de possíveis ligantes dos receptores 5-HT_{2C} e H₄, planejou-se a síntese de alguns compostos. O Esquema 1 mostra a retrosíntese para alguns compostos pirrolquinolínicos.

Esquema 1: Esquema retrossintético para os compostos pirrolquinolínicos.

A preparação dos compostos pirrolquinolínicos planejados consiste, primeiramente, na obtenção de β -enaminoésteres, partindo-se de β -cetoésteres- α -alquilados (BRANDT *et al.*, 2004; ANTONIOLETTI, BONADIES, SCETTTRI, 1988) e aminas aromáticas primárias, tendo em vista rota sintética econômica. Para a preparação de β -enaminoésteres foi utilizada a metodologia desenvolvida por Brandt e colaboradores, 2004. Posteriormente, realiza-se termociclicização de enaminas através da reação de Conrad-Limpach, originando a 4-hidroxiquinolina derivada (REYNOLDS, HAUSER, 1955). A substituição do grupo hidroxila na posição 4 do anel quinolínico por cloro pode ser efetuada através da reação com POCl_3 (RIEGEL *et al.*, 1946), gerando a 4-cloroquinolina. Este composto pode ser convertido em aminas substituídas (MECIAROVÁ, TOMA, MAGDOLEN, 2003). Finalmente, a amina pode ser ciclizada com iodo e posterior eliminação com uma base (PANCOTE *et al.*, 2009; DE-OLIVEIRA *et al.*, 2007) conforme mostra o Esquema 2.

Esquema 2: Rota sintética para a obtenção das pirrolquinolinil-etilaminas.

De forma a avaliar alguns compostos isósteros do sistema quinolínico, planejaram-se também alguns compostos benzoindólicos. O esquema retrosintético para a síntese de tais compostos é mostrado no Esquema 3.

Esquema 3: Retrossíntese dos compostos benzoindólicos.

A preparação desses compostos pode ser realizada a partir da alilação do α -naftol, utilizando como reagentes brometo de alila e uma base, possivelmente carbonato de potássio ou hidróxido de lítio (FERNANDES *et al.*, 2011a). O composto resultante pode então ser submetido ao rearranjo de Claisen, que ocorre a altas temperaturas (cerca de 200 °C), fornecendo o 2-alil-1-naftol (RAMACHARY, NARAYANA, RAMAKUMAR, 2008). Este pode ser transformado no derivado 2-alil-1-naftilamina, através de reação de substituição semelhante à necessária para os derivados quinolínicos (MECIAROVÁ, TOMA, MAGDOLEN, 2003). A seguir, pode sofrer iodociclicização seguida da eliminação do haleto para gerar o composto final (PANCOTE *et al.*, 2009) (Esquema 4).

Esquema 4: Procedimento sintético para os compostos benzoindólicos.

Em outra abordagem sintética, pode-se também partir da alilação da α -naftilamina, que a seguir, pode ser submetida a rearranjo de Claisen, gerando a 2-alil-1-naftilamina (ALAJARÍN, VIDAL, ORTÍN, 2005). Após a iodociclicização, a amina pode então ser alquilada com um haleto de alquilamina apropriado, seguido de posterior eliminação de iodeto (Esquema 5).

Esquema 5: Rota sintética alternativa para obter os compostos benzindólicos.

O esquema retrosintético para a síntese de derivados benzodihidrofurânicos é mostrado abaixo (Esquema 6).

Esquema 6: Retrossíntese dos compostos benzodihidrofurânicos.

Para a síntese de tais compostos, pode-se partir do derivado fenólico, que após alilação com brometo de alila, gera o derivado O-alil-fenólico, que em seguida ao rearranjo de Claisen, obtém-se o derivado 2-alil-fenólico. Este pode sofrer iodociclicização, gerando o núcleo diidrofurânico substituído com o grupo iodometila. O haleto pode sofrer substituição nucleofílica utilizando uma alquilamina apropriada,

para chegar ao composto final (ALCAIDE, ALMENDROS, ALONSO, 2003) (Esquema 7).

Esquema 7: Rota sintética possível para a obtenção dos compostos benzodihidrofurânicos.

Os compostos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H -RMN) e de carbono (^{13}C -RMN).

4.3. Síntese dos compostos pirrolquinolínicos

4.3.1. Síntese do 2-acetilpent-4-enoato de etila (PQ-001)

Esquema 8

Em um frasco de fundo chato, foram adicionados 10,5 mmol de acetoacetato de etila, 10,5 mmol de hidróxido de lítio monoidratado, 2 mL de água e 10 mmol de brometo de alila. A mistura foi submetida à irradiação ultrassônica por 15 minutos, e então adicionaram-se 20 mL de água. A suspensão foi extraída com acetato de etila (2 x 20 mL), secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi então purificado por destilação com pressão reduzida.

4.3.2. Síntese do 2-(1-(fenilamino)etilideno)pentanoato de etila (PQ-002)

Esquema 9

Em um balão de 100 mL, adicionaram-se 10 mmol de 2-acetilpent-4-enoato de etila, 15 mmol de anilina e 1g de peneira molecular (5 Å). A mistura foi deixada em agitação vigorosa a 60 °C por 24 h. A seguir, a mistura foi filtrada, e o excesso de anilina foi evaporado em forno de Kugelrohr.

4.3.3. Síntese do 2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolin-4-ol (PQ-003)

Esquema 10

Em um balão de 100 mL, adicionaram-se 15 mmol de (2Z)-2-(1-(fenilamino)etilideno)pentanoato de etila e 20 mL de fenoxi-benzeno. A solução foi aquecida a 150 °C por 24 h, e resfriada à temperatura ambiente. A seguir, adicionaram-se cerca de 50 mL de éter de petróleo. O sólido resultante foi separado por filtração e lavado com éter de petróleo.

4.3.4. Síntese do 3-(fenilamino)but-2-enoato de etila (PQ-004)

Esquema 11

Em um balão de 100 mL, adicionaram-se 10 mmol de acetoacetato de etila, 15 mmol de anilina e 1g de peneira molecular (5 Å). A mistura foi deixada em agitação vigorosa a 60 °C por 24 h. A seguir, a mistura foi filtrada, e o excesso de anilina foi evaporado em forno de Kugelrohr.

4.3.5. Síntese do 2-metil-quinolin-4-ol (PQ-005)

Esquema 12

Em um balão de 100 mL, adicionaram-se 15 mmol de (2Z)-3-(fenilamino)butenoato de etila e 20 mL de fenoxi-benzeno. A solução foi aquecida a 150 °C por 24 h, e resfriada à temperatura ambiente. A seguir, adicionaram-se cerca de 50 mL de éter de petróleo. O sólido resultante foi separado por filtração e lavado com éter de petróleo.

4.3.6. Síntese do 2-metil-4-(prop-2-en-1-iloxi)quinolina (PQ-006)

Esquema 13

Em um frasco de fundo chato, dissolveram-se 5 mmol de 2-metil-quinolin-4-ol e 5 mmol de hidróxido de lítio monoidratado em 5 mL de acetona. A seguir, adicionaram-se à solução 10 mmol de brometo de alila e a mistura foi submetida à irradiação ultrassônica por 1 hora. O solvente foi, então, evaporado e o líquido viscoso purificado por cromatografia em coluna usando a mistura éter de petróleo:acetato de etila (9:1) como eluente.

4.3.7. Síntese do 2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolin-4-ol (**PQ-003**)

Esquema 14

Em um erlenmeyer de 125 mL, adicionaram-se 2 mmol de 2-metil-4-(prop-2-en-1-iloxy)quinolina com 10 mL de fenoxi-benzeno. A solução foi irradiada em micro-ondas (potência máxima) por 5 minutos. À mistura resultante, foram adicionados 40 mL de éter de petróleo. O precipitado branco foi filtrado, e o resíduo lavado com éter de petróleo e secado.

4.3.8. Síntese do 2-(iodometil)-2,3-diidrofur[3,2-*c*]quinolina (**PQ-007**)

Esquema 15

Em solução de 2 mmol de 2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolin-4-ol em 10 mL de diclorometano, adicionaram-se 2,2 mmol de iodo e 2,2 mmol de bicarbonato de sódio. A mistura foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 24 horas, quando se adicionaram 10 mL de diclorometano. A suspensão resultante foi lavada

três vezes com solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ até total redução do iodo, e a fase orgânica foi separada, secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada.

4.3.9. Síntese da 4-cloro-2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolina (PQ-008)

Esquema 16

Em um balão de 200 mL, adicionaram-se cerca de 100 mL de POCl_3 e 5 g de peneira molecular (5 Å). À mistura, juntaram-se 5 mmol de 2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolin-4-ol, e a reação foi mantida a 90 °C por 1 hora. O excesso de POCl_3 foi destilado à pressão reduzida, e a seguir, 50 mL de água gelada foram adicionados e a mistura filtrada para retirar a peneira molecular. À solução resultante, 50 mL de solução de NaHCO_3 e 50 mL de acetato de etila foram adicionados. A fase orgânica foi separada, secada com Na_2SO_4 e evaporada.

4.3.10. Síntese da N-(2-aminoetil)-2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolina-4-amina (PQ-009)

Esquema 17

Em um frasco de fundo chato, adicionaram-se 2 mmol da 4-cloro-2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolina, 5 mL de 1,2-etilenodiamina e 2 mmol de carbonato de potássio. A mistura foi submetida à irradiação ultrassônica por 2 horas e, a seguir, adicionaram-se 40 mL de acetato de etila. A solução orgânica foi lavada três vezes com 50 mL de água destilada, seca com Na_2SO_4 e evaporada até secura.

4.4. Síntese dos compostos benzoindólicos

4.4.1. Síntese da *N*-(prop-2-eno-1-il)naftalen-1-amina (**BI-001**)

Esquema 18

Em um frasco de fundo chato, adicionaram-se quantidades apropriadas de naftilamina, brometo de alila e uma base em 5 mL de acetona (Tabela II). A mistura foi submetida à irradiação ultrassônica por 1 hora e, a seguir, o solvente foi evaporado. O resíduo foi então dissolvido em 20 mL de acetato de etila, a suspensão resultante foi lavada com água destilada duas vezes. A fase orgânica foi separada, secada com Na₂SO₄ anidro e evaporada. O óleo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando a mistura éter de petróleo:acetato de etila (9:1) como eluente.

Tabela II: Condições utilizadas para a síntese do **BI-001**.

Experimento	Base	Solvente	1-Naftilamina	Brometo de alila
1	LiOH.H ₂ O	Acetona	5	5
2	K ₂ CO ₃	Acetona	5	5
3	K ₂ CO ₃	Etanol	5	5
4	K ₂ CO ₃	Acetona	10	5
5	K ₂ CO ₃	Acetona	20	20

4.4.1. Síntese da *N*-(naftalen-1-il)acetamida (**BI-002**)

Esquema 19

Método 1: Em um frasco de fundo chato, adicionaram-se 10 mmol de 1-naftilamina em 5 mL de anidrido acético. A solução permaneceu em irradiação ultrassônica em temperatura ambiente por 2 horas. O sólido branco resultante foi filtrado, lavado com solução de bicarbonato de sódio, água e recristalizado de acetato de etila.

Método 2: Em um balão de 125 mL, adicionaram-se 10 mmol de 1-naftilamina e 20 mL de diclorometano. À solução, adicionaram-se 12 mmol de anidrido acético, e a mistura permaneceu em agitação por 2 horas à temperatura ambiente. O sólido branco formado foi filtrado, lavado com solução de carbonato de sódio, água e recristalizado de acetato de etila.

4.4.2. Síntese da *N*-(naftalen-1-il)-*N*-(prop-2-en-1-il)acetamida (**BI-003**)

Esquema 20

Em um frasco de fundo chato, adicionaram-se 5 mmol de 1-naftilamina, 10 mmol de brometo de alila e 5 mmol de carbonato de potássio em 5 mL de etanol. A mistura foi submetida à irradiação ultrassônica por 1 hora e, a seguir, o solvente foi evaporado. O resíduo foi então dissolvido em 20 mL de acetato de etila, e a suspensão resultante foi lavada com água destilada duas vezes. A fase orgânica foi separada, secada com Na₂SO₄ anidro e evaporada.

4.4.3. Síntese da 2-(prop-2-en-1-il)naftalen-1-amina (**BI-004**)

Esquema 21

Em um tubo de vidro, adicionaram-se 5 mmol de *N*-(prop-2-en-1-il)naftalen-1-amina somente ou com quantidades catalíticas de cloreto de alumínio. O tubo foi selado com atmosfera de argônio, e colocado em aquecimento a 270 °C por 12 horas. O líquido avermelhado foi submetido à purificação por cromatografia em coluna usando a mistura éter de petróleo:acetato de etila (9:1) como eluente.

4.4.4. Síntese do 2-(iodometil)-1*H*,2*H*,3*H*-benzo[*g*]indol (**BI-005**)

Esquema 22

Em uma solução de 5 mmol de 2-(prop-2-en-1-il)naftalen-1-amina em 20 mL de diclorometano, adicionaram-se 5,5 mmol de iodo e 5,5 mmol de bicarbonato de sódio. A mistura foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 24 horas. A suspensão foi lavada três vezes com solução aquosa de Na₂S₂O₃, e a fase orgânica foi separada, secada com Na₂SO₄ anidro e evaporada.

4.4.5. Síntese da *N,N*-bis(prop-2-eno-1-il)naftalen-1-amina (**BI-006**)

Esquema 23

Em um frasco de fundo chato, adicionaram-se 10 mmol de 1-naftilamina, 20 mmol de brometo de alila e 20 mmol de carbonato de potássio em 10 mL de etanol. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas e, a seguir, o solvente foi evaporado. O resíduo foi, então, dissolvido em 20 mL de acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água destilada duas vezes. A fase orgânica foi separada, secada com Na₂SO₄ anidro e evaporada. O óleo obtido foi purificado por

cromatografia em coluna, usando a mistura hexano:acetato de etila (9:1) como eluente.

4.5. Síntese dos compostos benzodiidrofurânicos

4.5.1. Síntese do 1-(prop-2-en-1-iloxi)naftaleno (**BF-001**)

Em um frasco de fundo chato, dissolveram-se 5 mmol de 1-naftol e 5 mmol de hidróxido de lítio monoidratado em 5 mL de acetona. A seguir, adicionaram-se à solução 10 mmol de brometo de alila, e a mistura foi submetida à irradiação ultrassônica por 1 hora. O solvente foi então evaporado, e o líquido viscoso purificado por cromatografia em coluna usando a mistura éter de petróleo:acetato de etila (9:1) como eluente.

- *Otimização da síntese do 1-(prop-2-en-1-iloxi)naftaleno (**BF-001**)*

Para otimizar a síntese do **BF-001**, foram realizados 13 experimentos de um planejamento com composto central variando a quantidade de 1-naftol, hidróxido de lítio (a mesma quantidade molar do 1-naftol) e brometo de alila empregada no processo. Os valores codificados e decodificados em mmol para cada fator estudado encontram-se na Tabela III.

Tabela III. Valores codificados e decodificados para os fatores estudados.

Fatores	Valores codificados				
	-1,41421	-1	0	1	1,41421
1-naftol (mmol)	3,97	5	7,5	10	11,04
Brometo de alila (mmol)	8,97	10	12,5	15	16,04

Os valores codificados de cada um dos fatores estudados e os rendimentos obtidos no planejamento com composto central encontram-se listados na Tabela IV.

Tabela IV: Experimentos realizados e seus respectivos rendimentos.

Experimento	1-naftol (X_1)	Brometo de alila (X_2)	% rendimento (Y)
1	-1	1	90,3
2	0	0	71,7
3	0	0	68,8
4	0	0	72,0
5	0	0	72,4
6	1,41421	0	41,9
7	0	1,41421	81,5
8	-1	-1	61,5
9	0	-1,41421	82,8
10	0	0	68,8
11	-1,41421	0	54,7
12	1	-1	82,3
13	1	1	48,1

O planejamento com composto central (*central composite design*, CCD) proporciona dados matemáticos para construir um modelo para a variável dependente, o rendimento, em função das variáveis independentes, que são as quantidades de 1-naftol e brometo de alila. O hidróxido de lítio não é considerado um fator real, já que é necessário para gerar o íon naftolato. Desta forma, a quantidade usada deste é sempre a mesma usada para o 1-naftol.

O modelo geral proposto é:

$$Y = b_0 + \sum b_i X_i + \sum b_{ii} X_i^2 + \sum b_{ij} X_i X_j$$

onde Y é a variável dependente, b_0 , b_i , b_{ii} e b_{ij} são os coeficientes de regressão obtidos para os termos constante, linear, quadrático e de interação, respectivamente, e X_i e X_j são as variáveis independentes.

O programa Minitab 16 (MINITAB, 2010) foi utilizado para realizar a CCD, a regressão e a análise gráfica dos resultados.

A análise estatística do modelo obtido foi realizada pelo teste de análise de variância (ANOVA). Os parâmetros estatísticos obtidos valores T de Student, F de Fischer e p , R^2 , R^2_{adj} e R^2_{pred} foram obtidos usando o Minitab.

O valor p mede a probabilidade de significância para um dado valor T ou F . O nível de confiança utilizado foi de 95% (p 0,05), portanto, valores p menores que 0,05 indicam que o efeito medido é significativo para o modelo (SHAH *et al.*, 2009; TEÓFILO, FERREIRA, 2006). O valor de R^2 mede a qualidade do ajuste do modelo de regressão, enquanto que o R^2_{pred} avalia a qualidade de previsão do modelo (TEÓFILO, FERREIRA, 2006). Quanto maiores os valores de R^2 e R^2_{pred} , melhor é o ajuste e a preditividade do modelo, respectivamente.

4.5.2. Síntese do 2-(prop-2-en-1-iloxi)naftalen-1-ol (BF-002)

Esquema 25

Em um tubo de ensaio, adicionaram-se 5 mmol de 1-(prop-2-en-1-iloxi)naftaleno e a seguir, o tubo foi fechado. O composto foi submetido a aquecimento a 180 °C por 2 horas. O líquido escuro resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando a mistura éter de petróleo:acetato de etila (9:1) como eluente.

4.5.3. Síntese do 2-(iodometil)-2,3-diidro-1-benzofurano (BF-003)

Esquema 26

Método 1: Em uma solução de 5 mmol de 2-(prop-2-en-1-il)fenol em 20 mL de diclorometano, adicionaram-se 5,5 mmol de iodo e 5,5 mmol de bicarbonato de sódio. A mistura foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 24 horas, quando se adicionaram 20 mL de diclorometano. A mistura resultante foi lavada três vezes com solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ até total redução do iodo, e a fase orgânica

foi separada, secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada. O óleo resultante foi purificado por filtração em sílica gel, utilizando hexano como solvente, que foi evaporado ao final.

Método 2: Em uma solução de 5 mmol de 2-(prop-2-en-1-il)fenol em 20 mL de água destilada, adicionaram-se 5,5 mmol de iodo e 5,5 mmol de bicarbonato de sódio. A mistura foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 24 horas, quando se adicionaram 20 mL de diclorometano. A mistura resultante foi lavada três vezes com solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ até total redução do iodo e a fase orgânica foi separada, secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada. O óleo resultante foi purificado por filtração em sílica-gel, utilizando hexano como solvente, que foi evaporado ao final.

Método 3: Em mistura de 5 mmol de 2-(prop-2-en-1-il)fenol em 20 mL de água:etanol (4:1), adicionaram-se 5,5 mmol de iodo e 10 mmol de carbonato de potássio. A mistura foi mantida em agitação a 60 °C por 4 horas, e a seguir, a mistura foi extraída com 20 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi então separada e lavada com solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquoso até total redução do iodo, a seguir com 20 mL de água, secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada. O óleo resultante foi purificado por filtração em sílica-gel, utilizando hexano como solvente, que foi evaporado ao final.

4.5.4. Síntese do 2-(iodometil)-1,2-diidronafto[2,1-*b*]furano (BF-004)

Esquema 27

Em uma solução de 5 mmol de 2-(prop-2-en-1-il)-1-naftol em 20 mL de diclorometano, adicionaram-se 5,5 mmol de iodo e 5,5 mmol de bicarbonato de sódio. A mistura foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 24 horas, quando se adicionaram 20 mL de diclorometano. A suspensão resultante foi lavada

três vezes com solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ até total redução do iodo, e a fase orgânica foi separada, secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada. O óleo resultante foi filtrado em sílica-gel, utilizando hexano como solvente, que foi evaporado ao final.

4.5.5. Síntese da 1-(2,3-diidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-piperazina (**BF-005**)

Esquema 28

Método 1: Em um balão de 125 mL, adicionaram-se 2 mmol de 2-(iodometil)-2,3-diidro-1-benzofurano, 4 mmol de trietilamina e 8 mmol de piperazina anidra em 5 mL de solvente adequado (acetona ou acetonitrila). A reação permaneceu em agitação a 50 °C por 24 horas e, a seguir, o solvente foi evaporado. O resíduo foi ressuspenso em 20 mL de éter etílico e extraído duas vezes com 20 mL de solução aquosa de HCl 1M. A fase aquosa foi alcalinizada com solução aquosa de NaOH concentrado até pH 11-12, e extraída duas vezes com 15 mL de éter etílico. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada.

Ao óleo resultante, adicionou-se pequena quantidade de isopropanol para dissolver o composto e, a seguir, gotejou-se HCl concentrado. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com etanol e secado.

Método 2: Em um balão de 125 mL, adicionaram-se 2 mmol de 2-(iodometil)-2,3-diidro-1-benzofurano, 4 mmol de carbonato de potássio e 8 mmol de piperazina anidra em 5 mL de acetonitrila. A reação permaneceu em agitação a 50 °C por 24 horas e, a seguir, o solvente foi evaporado. O resíduo foi ressuspenso em 20 mL de éter etílico e extraído duas vezes com 20 mL de solução aquosa de HCl 1M. A fase aquosa foi alcalinizada com solução aquosa de NaOH concentrado até pH 11-12, e extraída duas vezes com 15 mL de éter etílico. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada.

Ao óleo resultante, adicionou-se pequena quantidade de isopropanol para dissolver o composto e, a seguir, gotejou-se HCl concentrado. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com etanol e secado.

4.5.6. Síntese da 1-(2,3-diidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina (**BF-006**)

Esquema 29

Método 1: Em um balão de 100 mL, adicionaram-se 5 mmol de 2-(iodometil)-2,3-diidro-1-benzofurano, 5 mmol de carbonato de potássio e 5 mmol de *N*-fenilpiperazina em 30 mL de acetona. A reação permaneceu em agitação a 60 °C por 24 horas e, a seguir, o solvente foi evaporado. A mistura foi então ressuspensa em acetato de etila e lavada com solução saturada de cloreto de sódio, filtrada em sílica gel, secada com Na₂SO₄ anidro e evaporada.

Método 2: Em um balão de 100 mL, adicionaram-se 5 mmol de 2-(iodometil)-2,3-diidro-1-benzofurano e 5,5 mmol de *N*-fenilpiperazina em 30 mL de acetona. A reação permaneceu em agitação a 60 °C por 24 horas e, a seguir, o solvente foi evaporado. A mistura foi então ressuspensa em acetato de etila e lavada com solução saturada de cloreto de sódio, filtrada em sílica gel, secada com Na₂SO₄ anidro e evaporada.

4.5.7. Síntese da (2-aminoetil)-(2,3-diidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-amina (**BF-007**)

Esquema 30

Em um balão de 125 mL, adicionaram-se 2 mmol de 2-(iodometil)-2,3-diidro-1-benzofurano, 4 mmol de trietilamina e 8 mmol de 1,2-diaminoetano em 5 mL de acetonitrila. A reação permaneceu em agitação a 50 °C, por 24 horas, e a seguir, o solvente foi evaporado. O resíduo foi ressuspendido em 20 mL de éter etílico e extraído duas vezes com 20 mL de solução aquosa de HCl 1 M. A fase aquosa foi alcalinizada com solução aquosa de NaOH concentrado até pH 11-12 e extraída duas vezes com 15 mL de éter etílico. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro e evaporada.

4.5.8. Síntese da 1-(2,3-diidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol (**BF-008**)

Esquema 31

Em um balão de 125 mL, adicionaram-se 2 mmol de 2-(iodometil)-2,3-diidro-1-benzofurano, 4 mmol de trietilamina e 8 mmol de piperazina anidra em 5 mL de acetonitrila. A reação permaneceu em agitação a 50 °C por 24 horas e, a seguir, o solvente foi evaporado. O resíduo foi ressuspendido em 20 mL de éter etílico e extraído duas vezes com 20 mL de solução aquosa de HCl 1 M. A fase aquosa foi alcalinizada com solução aquosa de NaOH concentrado até pH 11-12 e extraída duas vezes com 15 mL de éter etílico. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro e evaporada.

4.5.1. Síntese do 2-(bromometil)-1,2-diidrobenzofurano (**BF-009**)

Esquema 32

Em uma solução de 5 mmol de 2-(prop-2-en-1-il)-1-fenol em 20 mL de diclorometano, adicionaram-se 5,5 mmol de bicarbonato de sódio e, a seguir, 5,5 mmol de bromo foram adicionados gota a gota. A mistura foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 2 horas, quando se adicionaram 20 mL de diclorometano. A suspensão resultante foi lavada três vezes com solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ até total redução do bromo e a fase orgânica foi separada, secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada. O óleo resultante foi purificado por filtração em sílica-gel, utilizando hexano como solvente, que foi evaporado ao final.

4.5.2. Síntese do 3-metoxi-4-(prop-2-en-1-iloxi)benzaldeído (**BF-010**)

Esquema 33

Método 1: Em balão de 250 mL, adicionaram-se 13 mmol de vanilina e 15,7 mmol de carbonato de potássio em 20 mL de acetona. A seguir, 24,7 mmol de brometo de alila foram adicionados, e a mistura foi deixada em refluxo por 24 h. O solvente foi evaporado, a massa ressuspenida em 25 mL de éter etílico e filtrada para funil de separação. A solução orgânica foi extraída duas vezes com 20 mL de solução aquosa de NaOH 0,01 M e duas vezes com 20 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado.

Método 2: Em um balão de 125 mL, adicionaram-se 10 mmol de vanilina e 20 mmol de carbonato de potássio em 20 mL de etanol. A seguir, 15 mmol de brometo de alila foram adicionados, e a mistura foi deixada em agitação a 60 °C, por 6 horas. A mistura foi filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida, e ao óleo resultante, adicionaram-se 15 mL de acetato de etila. A solução orgânica foi lavada duas vezes com 15 mL de solução aquosa de NaOH 1 M e duas vezes com 15 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado.

4.5.3. Síntese do 4-hidroxi-3-metoxi-5-(prop-2-en-1-il)benzaldeído (**BF-011**)

Esquema 34

Método 1: Em tubo de ensaio, adicionaram-se 5 mmol de 3-metoxi-4-(prop-2-en-1-iloxy)benzaldeído. O tubo foi fechado, e colocado em aquecimento a 180 °C por 2 horas. O líquido castanho-avermelhado foi submetido à purificação por cromatografia em coluna usando a mistura éter de petróleo:acetato de etila (5:1) como eluente.

Método 2: Em um balão de 125 mL, foram adicionados 5 mmol de 3-metoxi-4-(prop-2-en-1-iloxy)benzaldeído e 1,5 mmol de zinco metálico em pó em 5 mL de éter etílico. A mistura foi mantida em agitação a 55 °C por 5 horas, e a seguir, filtrada para retirar o pó de zinco. Ao filtrado, foram adicionados 5 mL de éter etílico e a solução orgânica foi extraída duas vezes com 10 mL de solução aquosa de NaOH 1 M. A fase aquosa foi acidificada com HCl concentrado, e extraída duas vezes com 10 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

4.5.4. Síntese do 2-(iodometil)-7-metoxi-2,3-diidro-1-benzofuran-5-carbaldeído (BF-012)

Esquema 35

Em uma solução de 5 mmol de 4-hidroxi-3-metoxi-5-(prop-2-en-1-il)benzaldeído em 20 mL de uma mistura de água e metanol (1:1), adicionaram-se 5,5 mmol de iodo e 5,5 mmol de bicarbonato de sódio. A mistura foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 24 horas, quando se adicionaram 20 mL de diclorometano. A suspensão resultante foi lavada três vezes com solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ até total redução do iodo, e a fase orgânica foi separada, secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada. O óleo resultante foi purificado por filtração em sílica gel, utilizando a mistura hexano:acetato de etila (5:1) como solvente, que foi evaporado ao final.

4.6. Avaliação biológica *in vitro*

Os compostos obtidos serão avaliados no laboratório de farmacologia do Instituto Butantan, em colaboração do Prof. Dr. Lanfranco Ranieri Paolo Troncone.

Os ensaios de *binding* serão efetuados nos receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, H₃ e H₄, obtidos através da extração de cérebro de ratos ou expressos através da técnica de DNA humano recombinante em cultura de células CHO ou outra linhagem de células de mamíferos. A afinidade de ligação (K_i) será determinada através da concentração necessária para o deslocamento de um ligante marcado radiativamente. Para os receptores serotoninérgicos, pretende-se utilizar a 5-HT marcada radioativamente ($[^3\text{H}]5\text{-HT}$) e/ou um antagonista radioativamente marcado (possivelmente $[^3\text{H}]$ mesulergina) (ROSENZWEIG-LIPSON *et al.*, 2006). Para os receptores histaminérgicos, pretende-se utilizar a histamina marcada radiativamente

([³H]histamina) (LIU *et al.*, 2001). Inicialmente, será empregada concentração de 0,5 nM do radioligante e os compostos serão avaliados na faixa de 0,01-1000 nM.

A atividade funcional nos receptores será avaliada através da concentração eficaz (EC₅₀) para ativação de 50% dos receptores, comparando-se com o agonista endógeno 5-HT ou histamina. A ativação dos receptores será avaliada pela indução da formação de inositol monofosfato tritiado ([³H]-IP) pela ativação da fosfolipase C em células expressando os receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}. Tal condição pode ser obtida incubando-se as células previamente com *myo*-[³H]inositol. Para os receptores histaminérgicos, será avaliada a produção de AMPc.

4.7. Estudos de modelagem molecular e QSAR

4.7.1. Agonistas dos receptores 5-HT_{2C}

Para a realização de estudo de QSAR de agonistas dos receptores 5-HT_{2C}, foram selecionados 40 compostos ligantes não-congêneres, disponíveis na literatura (Tabela V). Tais compostos podem ser divididos em três classes, 4-metil-1,2,3,4,10,10a-hexaidropirazino[1,2-a]indóis (**1** - RÖVER *et al.*, 2005), pirrolquinolinas (**2** - ADAMS *et al.*, 2006) e 4-metil-1,2,3,3a,4,8b-indeno[1,2-c]pirróis (**3** - HUCK *et al.*, 2006), além dos compostos mCPP (**4** - KENNETH, CURZON, 1988) e Ro-600175 (**5** - BÖS *et al.*, 1997). A atividade biológica de tais compostos foi determinada através de estudos de *binding*, obtendo-se a constante de afinidade (K_i) em receptor 5-HT_{2C} humano recombinante, expresso em células de ovário CHO, pelo deslocamento do radioligante [³H]-5-HT. O deslocamento foi medido através de um leitor fuorimétrico de placas, como descrito por Porter e colaboradores (1999). A atividade biológica foi expressa em pK_i , com faixa de atividade dos compostos compreendida entre 2,94 e 6,52. Os compostos foram separados em dois grupos, um conjunto de treinamento (30 compostos) e conjunto de teste (10 compostos), estes últimos utilizados como conjunto de validação externa, e estão identificados com asterisco na Tabela V. A escolha dos compostos compreendidos em cada série foi feita considerando a variação estrutural e utilizando análise hierárquica de agrupamentos (HCA). Para a construção dos modelos tridimensionais, utilizou-se a estrutura do indol cristalografada e depositada no *protein data bank* (PDB) sob

código 2B24 (GAKHAR *et al.*, 2005 – 3,00 Å de resolução) como referência. Os compostos foram utilizados para calcular uma série de descritores, e em seguida, obtidos modelos de QSAR válidos para a previsão da atividade biológica de compostos potencialmente ativos.

Tabela V: Compostos ligantes do receptor 5-HT_{2C} selecionados.

Composto	Estrutura	p <i>K_i</i>	Composto	Estrutura	p <i>K_i</i>
1a*		3,75	1i		4,47
1b		5,66	1j		5,59
1c		4,89	1k		5,78
1d*		4,66	1l		5,02
1e		5,89	1m		6,52
1f		5,85	1n*		5,72
1g		5,42	1o		5,82
1h*		3,17	1p*		4,50

Tabela V: (cont.)

Composto	Estrutura	pK _i	Composto	Estrutura	pK _i
2a		5,80	2h		4,41
2b		5,62	2i*		4,11
2c		4,57	2j		4,11
2d		4,43	2k		4,07
2e		4,14	2l		3,77
2f*		4,80	2m		3,77
2g		4,80	3a		4,85

Tabela V: (cont.)

Composto	Estrutura	pK_i	Composto	Estrutura	pK_i
3b		4,57	3g		3,81
3c		3,64	3h		2,94
3d*		4,57	3i*		5,30
3e*		3,81	4		5,05
3f		3,87	5		5,64

4.7.2. Antagonistas do receptor H_4

Para determinar características importantes em ligantes dos receptores H_4 , pretendeu-se construir um modelo de QSAR multivariado para nortear o planeamento de novos compostos. Uma série de 30 compostos, incluindo derivados indol e benzimidazol-piperazino-carboxâmicos, foram selecionados de um artigo publicado por Venable e colaboradores (2005) e são mostrados na Tabela VI. A afinidade de ligação (K_i) ao receptor H_4 humano foi avaliada pelo deslocamento da [3H]-histamina do receptor H_4 humano recombinante expresso em células SK-N-MC (VENABLE *et al.*, 2005). Os valores de K_i foram expressos como $\log(1/K_i)$ (pK_i), e compreendem a variável dependente da análise de QSAR. A faixa de atividade dos compostos selecionados está entre 3,37 e 5,40. O conjunto de treinamento compreende 25 compostos, e o conjunto de teste compreende 5 compostos, utilizado como conjunto de validação externa. Os compostos do conjunto de teste estão identificados com asterisco na Tabela VI. A seleção dos conjuntos foi realizada utilizando HCA. As estruturas cristalografadas dos compostos 5-cloro-*N*-[2-(ciclopentil-(2-hidroxietil)amino)-2-hidroxi-etil]-1*H*-indol-2-carboxamida e ácido 1*H*-benzimidazol-2-carboxílico, obtidas do PDB depositadas sob o código 1XOI

(WRIGHT *et al.*, 2005 – 2,10 Å de resolução) e 1FQ4 (CRONIN *et al.*, 2000 – 2,70 Å de resolução), foram usadas como geometria de referência para construir os modelos dos compostos indólicos e benzimidazólicos, respectivamente. Os compostos foram utilizados para calcular uma série de descritores, e em seguida, obtidos modelos de QSAR válidos para a previsão da atividade biológica de compostos potencialmente ativos.

Tabela VI: Compostos ligantes do receptor H₄ e afinidades de interação (*K_i*) (VENABLE *et al.*, 2005)

Composto	R4	R5	R6	R7	X	p <i>K_i</i>
1	H	H	H	H	CH	4,77
2	Br	H	H	H	CH	4,50
3	H	H	Br	H	CH	3,83
4	H	Br	H	H	CH	5,10
5	H	Cl	H	H	CH	5,40
6	H	F	H	H	CH	4,82
7*	H	CH ₃	H	H	CH	4,34
8	H	CF ₃	H	H	CH	3,39
9*	H	OH	H	H	CH	4,64
10	H	NH ₂	H	H	CH	4,82
11	H	H	H	Cl	CH	4,72
12*	H	H	H	Br	CH	4,21
13	H	H	H	CH ₃	CH	5,16
14	H	H	H	NH ₂	CH	5,10
15	Cl	Cl	H	H	CH	5,30
16	CH ₃	F	H	H	CH	4,57
17	H	F	H	F	CH	4,85
18*	H	Cl	H	Cl	CH	4,96
19	H	CH ₃	H	CH ₃	CH	4,51
20	H	CH ₃	H	Cl	CH	4,48
21	H	H	H	H	N	4,46
22	CH ₃	H	H	H	N	4,52
23	H	NH ₂	H	H	N	3,61
24	H	F	H	H	N	4,72
25	H	Cl	H	H	N	4,59

Tabela VI: (cont.)

Composto	R4	R5	R6	R7	X	pK _i
26	H	CF ₃	H	H	N	3,37
27	CH ₃	F	H	H	N	5,16
28	F	F	H	H	N	4,31
29	Cl	H	CH ₃	H	N	4,64
30	Cl	H	Cl	H	N	3,87

4.7.3. Modelagem molecular dos compostos

Os modelos tridimensionais dos compostos foram construídos na forma neutra, usando o programa HyperChem 7.51 (HYPERCUBE, 2002). Cada modelo teve a geometria otimizada usando o programa HyperChem, inicialmente com campo de força MM+ sem qualquer restrição, seguido pela metodologia semi-empírica AM1 (DEWAR *et al.*, 1985) e metodologia *ab initio* de Hartree-Fock/6-31G*, realizadas no programa Gaussian 03W (GAUSSIAN, 2003), esta última não realizada para os compostos ligantes serotoninérgicos. Estes ligantes foram submetidos à simulação de dinâmica molecular (DM) utilizando o programa MOLSIM 3.0 (DOHERTY, 1997). Foi realizada DM de 200 ps (passos de 1 fs), em temperatura de 310 K (37 °C), sendo que as conformações obtidas foram salvas a cada 20 passos, resultando em 5000 conformações. A conformação mais estável obtida no estado de equilíbrio foi selecionada para as outras etapas. As cargas atômicas parciais foram calculadas usando metodologia de Hartree-Fock/6-31G*, através das cargas do potencial eletrostático usando metodologia baseada em grade (*charges from electrostatic potential using a grid-based method*, CHELPG) (BRENEMAN, WIBERG, 1990). As estruturas tridimensionais foram usadas para calcular as variáveis independentes consideradas no estudo, usando os programas HyperChem, Gaussian e Marvin Beans (CHEMAXON, 2009).

Obtiveram-se vários descritores de natureza distinta (estrutural, lipofílica, eletrônica, topológica, estérica e termodinâmica), como distância interatômica, ângulos de ligação e torção, log*P* calculado (Clog*P*), coeficiente de distribuição *n*-octanol/água (log*D*) calculado nos pH 1,5, 5,0, 7,4 e 8,0, RM, polarizabilidade (α), volume (V_{vdW}) e superfície (S_{vdW}) de van der Waals, calor de formação (HF), p*K_a* dos

átomos ionizáveis, ponto isoelétrico (pI), índices de Platt, Randić, Balaban e Wiener, efeito estérico dos substituintes, número de doadores e aceptores de ligações de hidrogênio, energia dos orbitais moleculares (*highest occupied molecular orbital*, HOMO, e *lowest unoccupied molecular orbital*, LUMO), momento dipolar (total e nos eixos x, y, z), e cargas atômicas parciais, por exemplo. Nos compostos para os quais foram realizadas simulações de dinâmica molecular, as energias de estiramento (E_{stretch}), torsional (E_{tors}), de deformação angular (E_{bend}), de Lennard-Jones ($E_{1,4}$), de van der Waals (E_{vdW}), eletrostática (E_{charge}), de solvatação (E_{solv}), de ligação de hidrogênio (E_{hb}) e total (E_{tot}) foram também usadas como descritores. Uma busca sistemática preliminar dos descritores mais significativos foi realizada através de inspeção visual da variabilidade dos valores em função da atividade biológica. A tabela contendo os valores para os descritores calculados encontra-se anexa ao final do trabalho.

5.1. Síntese dos compostos pirrolquinolínicos

A maioria dos procedimentos sintéticos realizados na síntese dos compostos pirrolquinolínicos é de domínio do grupo do Professor Brandt há algum tempo, e conduz a rendimentos satisfatórios (BRANDT *et al.*, 2004; TEMPONE *et al.*, 2005; PANCOTE *et al.*, 2009). Esses procedimentos foram realizados repetidas vezes de forma a obter grandes quantidades para reações posteriores que foram necessárias.

2-Acetilpent-4-enoato de etila (PQ-001): Rendimento 90%. Líquido incolor ou levemente amarelado. PE 115 °C (16 mmHg). RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H-3); 2,18 (s, 3H, H-12); 2,54 (t, J = 7,2 Hz, 2H, H-7); 3,47 (t, J = 7,2 Hz, 1H, H-6); 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H-2); 5,01 (d, J = 10,0 Hz, 1H, H-9_{cis}); 5,08 (d, J = 18,9 Hz, 1H, H-9_{trans}); 5,60-5,75 (m, 1H, H-8) (Apêndice A1). RMN-¹³C (75 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 13,8 (C-3); 26,8 (C-12); 32,1 (C-7); 58,8 (C-6); 61,2 (C-2); 117,0 (C-9); 134,0 (C-8); 168,9 (C-4); 201,9 (C-10) (Apêndice A2).

A reação de alilação do acetoacetato de etila foi realizada através da substituição nucleofílica do brometo de alila, obtendo-se o β -cetoéster alilado **PQ-001**. Essa reação baseia-se na acidez dos hidrogênios no carbono α em relação às carbonilas (MARCH, 1992), tornando esse carbono um bom nucleófilo após a saída do hidrogênio, podendo atacar o carbono eletrofílico do brometo de alila (Figura 50).

Figura 50: Mecanismo da reação de α -alilação do acetoacetato de etila.

Embora esta reação seja relativamente simples e bem descrita na literatura, o grande problema é a possibilidade de formação do composto dialilado 2-acetil-2-(prop-2-eno-1-il)-pent-4-enoato de etila. Vários trabalhos são encontrados na literatura com a intenção de otimizar a reação para obter a maior proporção possível do produto monoalilado. Trabalho publicado por Antonioletti, Bonadies, Scettri (1988), descreve a síntese do 2-acetil-2-pent-4-enoato de etila **PQ-001** utilizando hidróxido de lítio como base, e THF como solvente, por período de 24 horas. Essa metodologia apresentou rendimento satisfatório, com uma proporção de composto monoalilado e dialilado de 85:15. Apesar disso, buscamos metodologias alternativas de síntese que pudessem reduzir o tempo reacional e evitar a utilização de solvente.

O grupo do Prof. Brandt desenvolveu a mesma reação em condição livre de solvente e utilizando ultrassom, em 15 minutos de reação. Além disso, utiliza-se água como solvente, evitando assim o uso de solventes orgânicos, ambientalmente indesejáveis. Com esta metodologia, obteve-se rendimento de 90%, e relação dos produtos monoalilado:dialilado em proporção de 93:7, verificado por cromatografia gasosa (BRANDT *et al.*, 2004). Desta forma, tal procedimento concorda com os princípios da Química Verde, já que não utiliza solvente orgânico e proporciona menor tempo de reação.

2-(1-(Fenilamino)etilideno)pentanoato de etila (PQ-002): Rendimento 99%. Líquido oleoso amarelado. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H, H-17); 2,01 (s, 3H, H-13); 3,06 (d, J = 5,8 Hz, 2H, H-10); 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H, H-16); 4,93-5,13 (m, 2H, H-12); 5,69-5,96 (m, 1H, H-11); 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H, H-2); 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H-4); 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H-3); 11,06 (sl, 1H, H-7) (Apêndice A3). RMN-¹³C (75 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 14,5 (C-17); 16,4 (C-

13); 31,4 (C-10); 58,1 (C-16); 93,8 (C-9); 113,3 (C-12); 124,4 (C-2); 124,6 (C-4); 128,9 (C-3); 137,5 (C-11); 139,9 (C-1); 157,9 (C-8); 170,5 (C-14).

A formação do enaminoéster **PQ-002** foi realizada através da reação de condensação de aminas e β -cetoésteres, adaptada à anteriormente proposta (BRANDT *et al.*, 2004). Reações de formação de enaminas podem ser realizadas através da retirada de água por destilação azeotrópica durante o processo, utilizando-se solvente aromático como tolueno (BARALDI, SIMONI, MANFREDINI, 1983). Reações alternativas podem ser realizadas através da adição de substâncias retiradoras de água. Nesse procedimento, realizou-se a reação através do uso de peneira molecular de 5Å para a retirada de água, conforme descrito anteriormente pelo grupo do Prof. Brandt (TEMPONE *et al.*, 2005).

A reação com a anilina pode ocorrer na carbonila cetônica, para formar a enamina (via 1 na Figura 51), ou na carbonila carboxílica, para produzir, desta forma, a amida correspondente (via 2). Estudos anteriores mostram que a seletividade da reação depende principalmente da temperatura, e à temperatura de 60 °C é favorecida a formação da enamina (BRANDT *et al.*, 2004).

Figura 51: Possíveis reações de ataque nucleofílico à carbonila do acetoacetato de etila alilado.

Para a obtenção do 2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolin-4-ol, foi realizada a termociclização do β -enaminoéster em éter fenílico, refluxado a 150 °C (TEMPONE *et al.*, 2005). A metodologia baseia-se no aquecimento de um β -enaminoéster, levando à formação de 4-hidroxiquinolinas através de uma base de Schiff, com sequencial eliminação do álcool correspondente ao éster. Esta reação foi descrita inicialmente por Conrad, Limpach, em 1891, e recebeu o nome de reação de Conrad-Limpach (REYNOLDS, HAUSER, 1955). Esta reação baseia-se na ciclização térmica de β -enaminoésteres em altas temperaturas, de modo a formar compostos 4-hidroxiquinolínicos substituídos.

2-Metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolin-4-ol (PQ-003): Rendimento: 60%. Sólido branco ou acinzentado. PF 244-245 °C. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), DMSO-*d*₆): 2,36 (s, 3H, H-11); 3,29 (d, J = 6,2 Hz, 2H, H-12); 4,88-5,02 (m, 2H, H-14); 5,74-5,92 (m, 1H, H-13); 7,21-7,30 (m, 1H, H-7); 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-9); 7,59 (ddd, J_1 = 8,3 Hz, J_2 = 6,9 Hz, J_3 = 1,5 Hz, 1H, H-8); 8,07 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J = 1,2 Hz, 1H, H-6); 11,46 (sl, 1H, H-15) (Apêndice A4). RMN-¹³C (75 MHz, δ = ppm (TMS), DMSO-*d*₆): 17,3 (C-11); 28,7 (C-12); 114,0 (C-14); 116,1 (C-3); 117,5 (C-9); 122,4 (C-7); 123,4 (C-5); 125,1 (C-6); 131,0 (C-8); 136,4 (C-13); 139,1 (C-10); 146,7 (C-2); 175,1 (C-4).

Em trabalho publicado em 2005, Tempone e colaboradores descreveram a síntese do **PQ-003** (uma 4-hidroxiquinolina 3-alilada), para posterior avaliação de sua atividade leishmanicida. O protocolo usado é considerado satisfatório, já que facilita a purificação da hidroxiquinolina obtida por sua baixa solubilidade em éter de petróleo. Esta pode, então, ser facilmente isolada por filtração.

Outra forma possível de se obter o composto **PQ-003** é através da ciclização inicial do enaminoéster não-alilado (**PQ-004**), formando a hidroxi-quinolina não-alilada (2-metilquinolin-4-ol, **PQ-005**) (REYNOLDS, HAUSER, 1955; TEMPONE *et al.*, 2005). Esta pode sofrer reação de O-alilação, formando o composto O-alilado **PQ-006**, que após rearranjo de Claisen (MARCH, 1992), gera a mesma hidroxiquinolina 3-alilada **PQ-003**. Investiram-se, então, esforços nessa abordagem, de forma a evitar a separação dos cetoésteres mono e dialilados. As reações de obtenção desses compostos foram realizadas seguindo o mesmo procedimento sintético para a obtenção de seus equivalentes anteriores não-alilados. A reação de obtenção do enaminoéster **PQ-004** foi realizada seguindo o mesmo procedimento experimental para a formação do **PQ-002**, assim como a termociclização de Conrad-Limpach para a obtenção do **PQ-005**.

3-(Fenilamino)but-2-enoato de etila (PQ-004): Rendimento 99%. Líquido oleoso amarelado. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H, H-3); 2,00 (s, 3H, H-8); 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H, H-2); 4,69 (s, 1H, H-6); 7,15 (m, 2H, H-11); 7,32 (m, 1H, H-13); 8,00 (m, 2H, H-12); 10,38 (sl, 1H, H-9).

2-Metil-quinolin-4-ol (PQ-005): Rendimento: 60%. Sólido branco ou acinzentado. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 2,54 (s, 3H, H-11); 6,48 (s, 1H, H-3); 7,48-7,55 (m, 1H, H-7); 7,57-7,65 (m, 1H, H-9); 8,12 (ddd, J_1 = 14,8 Hz, J_2 = 8,2 Hz, J_3 = 1,5 Hz, 2H, H-6,8); 11,46 (sl, 1H, H-12) (Apêndice A5).

A reação de obtenção da hidroxiquinolina não alilada **PQ-005** apresentou rendimento razoável. Apesar disso, o procedimento é bastante adequado, uma vez que permite o fácil isolamento do produto por simples precipitação em éter de petróleo ou hexano.

Em metodologia alternativa, Pitchai, Mohan e Gengan (2009) relataram a síntese do **PQ-005** através da termociclicização do enaminoéster **PQ-004** assistida por irradiação de micro-ondas, sem a utilização de solvente. Obtiveram rendimentos de aproximadamente 80%, o que corrobora as vantagens do uso da radiação micro-ondas discutidas anteriormente. Assim, esta metodologia pode ser utilizada por nós futuramente na obtenção desse composto.

Já a reação de alilação da 4-hidroxiquinolina para a formação do 2-metil-4-(prop-2-en-1-iloxi)quinolína foi realizada seguindo-se o protocolo mais utilizado para

a formação de éteres aril-alílicos: reação com brometo de alila em presença de base. A base mais utilizada na literatura é o carbonato de potássio (RAMACHARY, NARAYANA, RAMAKUMAR, 2008; SAYYED *et al.*, 2005; KONGKATHIP *et al.*, 2003; ZADMARD *et al.*, 1998), embora outras podem ser, também, usadas com rendimentos excelentes (FERNANDES *et al.*, 2011).

2-Metil-4-(prop-2-en-1-iloxy)quinolina (PQ-006): Rendimento: ~ 70%. Óleo amarelado. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 2,73 (s, 3H, H-11); 4,77 (dt, $J_1 = 5,3$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 2H, H-13); 5,39 (dq, $J_1 = 10,6$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H, H-15_{cis}); 5,53 (dq, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H, H-15_{trans}); 6,16 (ddt, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 = 10,6$ Hz, $J_3 = 5,3$ Hz, 1H, H-14); 6,64 (s, 1H, H-3); 7,43–7,50 (m, 1H, H-7); 7,64–7,72 (m, 1H, H-9); 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-8); 8,20 (ddd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 0,6$ Hz, 1H, H-6) (Apêndice A6).

Com o éster alílico obtido, foi possível então sintetizar o 2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolin-4-ol (**PQ-003**) através de um rearranjo [3,3]-sigmatrópico conhecido como rearranjo de Claisen (1912). Apesar do produto majoritário do rearranjo ser o derivado *orto*-alilado, pequena parte do derivado *para*-alilado pode ser obtido. Entretanto, o composto sintetizado consiste em uma 4-hidroxiquinolina, o rearranjo *para* é evitado, e não foi observado em nossos procedimentos experimentais.

O aquecimento de materiais através da irradiação de micro-ondas ocorre pelo alinhamento das moléculas polares ao campo elétrico gerado pela radiação eletromagnética. Com a remoção da radiação, as moléculas voltam ao estado desordenado, dissipando a energia absorvida na forma de calor.

Em 1986, tanto Gedye *et al.* quanto Giguere, Bray e Duncan demonstraram que várias reações orgânicas poderiam ser realizadas através do uso de forno de micro-ondas. Entre elas, reações de hidrólise, oxidação, esterificação, substituição

nucleofílica, cicloadições de Diels-Alder e rearranjos de Claisen. Os rendimentos obtidos nessas reações são comparáveis aos métodos clássicos de síntese, entretanto, em um tempo reacional bastante reduzido (GEDYE *et al.*, 1986; GIGUERE, BRAY, DUNCAN, 1986). Assim, o uso de micro-ondas em reações orgânicas pode ser considerado vantajoso por levar ao aumento relativo do rendimento e da pureza (por evitar reações colaterais e de degradação) e pela redução do tempo reacional (TEIXEIRA *et al.*, 2010).

No procedimento apresentado, conseguiu-se obter o composto **PQ-003** com rendimento satisfatório em apenas 5 minutos de reação. Anteriormente a este procedimento, nunca foram relatadas reações de rearranjo de Claisen do composto **PQ-003**. Além disso, a separação do produto pode ser feita com base na diferença de solubilidade. Como o éter alílico **PQ-006** é mais solúvel em éter de petróleo que a 4-hidroxiquinolina 3-alilada **PQ-003**, foi possível separar facilmente o produto por precipitação.

Com o objetivo de otimizar a reação de iodociclicização para gerar o núcleo pirrolquinolínico, realizou-se o processo descrito por Pancote *et al.* (2009) para o composto **PQ-003**. Além disso, futuramente, este composto pode ser utilizado como derivado isótero do núcleo benzodihidrofurânico apresentado nas seções seguintes.

2-(Iodometil)-2,3-diidrofuro[3,2-*c*]quinolina (PQ-007): Rendimento: 85%. Líquido escuro viscoso. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 3,02 (s, 3H, H-16); 3,26 (dd, J_1 = 15,9 Hz, J_2 = 6,5 Hz, 1H, H-14); 3,57-3,68 (m, 3H, H-3,14); 5,38–5,48 (m, 1H, H-2), 7,70 (t, J = 8,6 Hz, 1H, H-10), 7,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H, H-9), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H-11), 8,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H-8) (Apêndice A7). RMN-¹³C (75 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 12,1 (C-14); 23,1 (C-16); 35,2 (C-3); 84,4 (C-2); 115,7 (C-9); 117,2 (C-12); 121,9 (C-10); 126,1 (C-11); 128,3 (C-8); 130,1 (C-4); 148,4 (C-5); 156,3 (C-13); 162,5 (C-7).

A obtenção do composto **PQ-008** (uma cloro-quinolina) foi realizada através da reação da hidroxiquinolina 3-alilada com POCl_3 , por mecanismo de substituição nucleofílica aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$), seguindo o protocolo descrito anteriormente pelo grupo do Prof. Brandt (TEMPONE *et al.*, 2005).

4-Cloro-2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolina (PQ-008): Rendimento: 95%. Sólido marrom. RMN- ^1H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl_3): 2,74 (s, 3H, H-11), 3,73 (dt, J_1 = 5,82 Hz, J_2 = 1,72 Hz, 2H, H-12), 4,96 (dq, J_1 = 17,24 Hz, J_2 = 1,72 Hz, 1H, H-14_{trans}), 5,09 (dq, J_1 = 10,13 Hz, J_2 = 1,72 Hz, 1H, H-14_{cis}), 5,93 (ddt, J_1 = 17,24 Hz, J_2 = 10,13 Hz, J_3 = 5,82 Hz, 1H, H-13), 7,89 (m, 1H, H-7), 8,02 (m, 1H, H-8), 8,39 (m, 1H, H-9), 9,06 (m, 1H, H-6) (Apêndice A8). RMN- ^{13}C (75 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl_3): 24,27 (C-11), 34,64 (C-12), 116,62 (C-3), 124,46 (C-9), 125,75 (C-7), 126,92 (C-13), 128,98 (C-5), 129,58 (C-14), 129,72 (C-6), 133,53 (C-8), 141,92 (C-10), 147,13 (C-2), 159,17 (C-4) (Apêndice A9).

Embora as reações de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ apresentem baixo rendimento devido à baixa reatividade de íons (já que podem ser estabilizados por ressonância) (BAY *et al.*, 1990), obteve-se a cloroquinolina com rendimento satisfatório (95%), conforme já havia sido relatado em trabalhos anteriores (TEMPONE *et al.*, 2005). Provavelmente, esse resultado foi possível pela presença do nitrogênio quinolínico no núcleo aromático, que pode ter influência sobre a estabilização das cargas formadas no decorrer da reação. Na literatura, discute-se que a reação de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ é favorecida na presença de substituintes no anel com efeito retirador de elétrons, que desativam a ressonância eletrônica no mesmo. Outros estudos mais específicos devem ser realizados para se avaliar o tipo de influência que o nitrogênio quinolínico exerce sobre a reatividade.

N-(2-Aminoetil)-2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolin-4-amina

(PQ-009):

Rendimento: < 1%.

É importante observar que, apesar da reação de obtenção da cloro-quinolina apresentar rendimento alto, a reação de obtenção do **PQ-009** (uma amino-quinolina) não resultou no mesmo sucesso. O rendimento obtido para tal reação foi desprezível, embora apenas uma tentativa fosse realizada seguindo a metodologia descrita. Outras tentativas variando fatores, como a presença de uma base ou tentativa de utilizar métodos clássicos de reação poderiam ter sido realizadas, porém, a baixa disponibilidade do composto de partida (a cloro-quinolina) impossibilitaram tal procedimento. Além disso, na literatura, praticamente não se encontram relatos de reações de SN_{Ar} que tenham como substrato cloretos de arila, especialmente utilizando o grupo amina como nucleófilo, e que não utilizem catalisadores complexos.

Alternativa interessante para a obtenção de hidroxiquinolinas a aminoquinolinas pode ser a reação de Bucherer (MARCH, 1992; SEEBOTH, 1967), que é a conversão do naftol a naftilamina, utilizando bissulfito de sódio como catalizador (Figura 52). Esta é uma reação reversível, em que o ponto determinante da reação é semelhante a um ataque nucleofílico à carbonila estabilizada pelo grupo sulfito. Esta reação também parece apresentar baixos rendimentos, em semelhança à SN_{Ar} . O mecanismo proposto para tal reação é mostrado na Figura 52. É importante observar que tal reação é reversível, e desta forma, está sujeita à concentração dos reagentes e de outros fatores. Talvez esse seja o motivo dos rendimentos tão variáveis apresentados na literatura (CAÑETE *et al.*, 2001; SEEBOTH, 1967).

Figura 52: Provável mecanismo para a reação de Bucherer.

Para a obtenção de isómeros do núcleo quinolínico, objetivou-se, também, neste trabalho sintetizar compostos apresentando o núcleo naftalênico. Para tal, pode-se obter compostos utilizando reações semelhantes às necessárias para se obter os compostos quinolínicos. Isso é possível realizando a alilação do composto naftalênico (1-naftol ou 1-naftilamina), seguida pelo rearranjo de Claisen, obtendo-se o derivado 2-alilado. Esta abordagem também teve o objetivo de otimizar o processo de rearranjo de Claisen para ser aplicado aos compostos quinolínicos, mais dispendiosos de se obter.

5.2. Síntese dos compostos benzoindólicos

A reação de alilação da 1-naftilamina pode ser feita de maneira semelhante à reação de obtenção do 2-metil-3-(prop-2-en-1-il)quinolin-4-ol (**PQ-003**). O procedimento experimental realizado para tal foi praticamente o mesmo, entretanto, diferentemente da reação com naftol, pode-se formar também o produto dialilado *N,N*-dialil-naftilamina (Figura 53).

Figura 53: Formação dos compostos monoalilado e dialilado.

N-(*Prop*-2-*eno*-1-*il*)naftalen-1-*amina* (**BI-001**): Rendimento: ~ 90%. Líquido castanho claro. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 3,92 (dt, J_1 = 5,4 Hz, J_2 = 1,4 Hz, 2H, H-12); 4,32 (sl, 1H, H-11); 5,13 (dq, J_1 = 10,5 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 1H, H-14_{cis}); 5,25 (dq, J_1 = 17,2 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 1H, H-14_{trans}); 6,02 (ddt, J_1 = 17,2 Hz, J_2 = 10,5 Hz, J_3 = 1,4 Hz, 1H, H-13); 6,56 (dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz, 1H, H-2); 7,10–7,38 (m, 4H, H-3,7,8,9); 7,65–7,73 (m, 2H, H-4,6) (Apêndice A10).

Inicialmente, a preocupação era avaliar a formação ou não do produto indesejado, no caso, o composto *N,N*-dialil-naftilamina. Desta forma, o controle da quantidade de brometo de alila utilizado na reação foi realizado pela utilização de quantidades estequiométricas dos reagentes. Entretanto, uma pequena quantidade do composto dialilado sempre foi encontrada. Assim, a purificação por cromatografia foi necessária para separar os compostos.

Vários trabalhos na literatura relatam reações de alilação da 1-naftilamina, muitas delas utilizando catalisadores complexos e caros. Nandi e Ray (2009) relataram a obtenção da *N*-alil 1-naftilamina, com bom rendimento, utilizando brometo de alila como alilante e KF-celite como catalisador. Entretanto, obteve-se também o produto dialilado. A proporção monoalilado:dialilado obtida foi de 9:1 (NANDI, RAY, 2009). Trabalho de Forjan, Kontrec e Vinkovic (2006) apresentou a obtenção da *N*-alil 1-naftilamina com rendimento de 42%, utilizando na reação a proporção de 1-naftilamina:brometo de alila de 4:1. Ainda assim, o produto dialilado foi detectado em quantidade considerável (FORJAN, KONTREC, VINKOVIC, 2006). Utilizando-se outros substratos, como acetato de alila e carbonato de alila, não se impede a formação do produto dialilado. Trabalho de Gan e colaboradores (2008) mostrou a alilação da 1-naftilamina usando carbonato de alila como alilante, resultando em 68% do composto monoalilado, e 31% do composto dialilado. Utilizando acetato de alila, a produção do composto dialilado diminui (6%) em relação ao monoalilado (90%). Entretanto, ambas as reações utilizam trifetilfosfina e

complexos de paládio como catalisadores. Em nossa metodologia, obtivemos o composto monoalilado em grande proporção, utilizando quantidades estequiométricas dos reagentes com pequena formação do composto dialilado. Provavelmente, esse comportamento possa ter influência da irradiação ultrassônica, porém, outros estudos devem ser realizados para avaliar tal hipótese.

Buscando suprimir a formação do composto dialilado, realizaram-se vários procedimentos sintéticos variando alguns fatores como base utilizada, tipo de solvente (prótico ou aprótico) e estequiometria dos reagentes. Todos eles mostraram resultados semelhantes, com rendimentos aproximadamente iguais e proporção aparente entre os produtos monoalilado e dialilado similares. Futuramente, pretende-se realizar um estudo mecanístico mais detalhado para otimizar as condições da reação para se atingir tal objetivo.

Apesar dos bons resultados na alilação da 1-naftilamina, não foi possível evitar completamente a formação do produto dialilado, o que levou à necessidade de separação cromatográfica dos compostos, extremamente trabalhosa. Desta forma, para impedir a dialilação, pretendeu-se proteger o grupo amino através da acetilação do mesmo, obtendo-se a *N*-acetil 1-naftilamina. A reação de acetilação foi realizada utilizando anidrido acético e irradiação ultrassônica, a qual forneceu ótimo resultado, com rendimento alto (> 99%), e também sem irradiação ultrassônica, fornecendo rendimento de 87%. Desta forma, observa-se aqui, também, a influência da irradiação ultrassônica no tempo e no rendimento da reação.

N-(Naftalen-1-il)acetamida (**BI-002**): Rendimento: Método 1: > 99%; Método 2: 87%. Sólido branco cristalino. p. f. 153-158 °C. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CD₃OD): 2,27 (s, 3H, H-14); 7,36-7,60 (m, 4H, H-2,3,7,8); 7,70-7,80 (m, 1H, H-6); 7,83-7,92 (m, 1H, H-4); 7,93-8,03 (m, 1H, H-9) (Apêndice A11).

BI-003

N-(Naftalen-1-il)-*N*-(prop-2-en-1-il)acetamida (**BI-003**): Rendimento: < 1%.

Entretanto, a alilação da *N*-acetil 1-naftilamina não foi possível utilizando a mesma metodologia aplicada à alilação da 1-naftilamina. A busca na literatura por reações semelhantes retornou apenas um relato de obtenção do produto *N*-acetil *N*-alil-1-naftilamina (*N*-(naftalen-1-il)-*N*-(prop-2-en-1-il)acetamida), utilizando metodologia de catálise por transferência de fase, com rendimento de 82% (KROMPIEC *et al.*, 2002), e outra semelhante, para a obtenção da *N*-trifluoracetil *N*-alil-1-naftilamina (INADA, KURATA, 1981). Realizaram-se várias tentativas de se obter o produto, sem sucesso.

O próximo passo para a síntese dos compostos objetivados foi a tentativa de se realizar o rearranjo de Claisen da *N*-alil 1-naftilamina de forma a obter a 2-alil 1-naftilamina (ALAJARÍN, VIDAL, ORTÍN, 2005; INADA, KURATA, 1981). Os rearranjos de Claisen de compostos de nitrogênio recebem uma denominação especial, aza-Claisen ou amino-Claisen. Isto porque estes rearranjos parecem levar a rendimentos mais baixos, necessitam de temperaturas maiores para ocorrer, e frequentemente conduzem a produtos de degradação do composto de partida (CASTRO, 2004).

BI-004

2-(Prop-2-en-1-il)naftalen-1-amina (**BI-004**): Rendimento: ~ 10%. Líquido avermelhado. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 3,87 (dt, J_1 = 6,0 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 2H, H-12); 4,20 (sl, 2H, H-11); 5,22 (dq, J_1 = 10,3 Hz, J_2 = 1,3 Hz, 1H, H-

14_{cis}); 5,31 (dq, $J_1 = 17,3$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H, H-14_{trans}); 5,89-6,04 (m, 1H, H-13); 7,20-7,63 (m, 3H, H-3,7,8); 7,77-7,92 (m, 3H, H-4,6,9) (Apêndice A12).

O rearranjo de Claisen é uma reação orgânica bem conhecida para a formação de ligações carbono-carbono, desenvolvida por Ludwig Claisen, em 1912. É também denominada rearranjo [3,3]-sigmatrópico (pois uma ligação σ migra de uma extremidade para a ligação π da outra), que pode ser alifático ou aromático. É uma reação pericíclica concertada, onde a ligação C-O é quebrada e forma-se uma ligação C-C em posição adjacente. A reação ocorre em dois passos, sendo o segundo apenas uma reação de tautomerização para uma forma mais estável (Figura 54). A reação é um processo exotérmico, realizado apenas com o aumento da temperatura.

Figura 54: Rearranjo de Claisen.

Como estes rearranjos parecem ser facilitados na presença de ácidos de Lewis (MAJUMDAR *et al.*, 2010; CASTRO, 2004), decidiu-se avaliar se o cloreto de alumínio apresentava catálise nesse tipo de reação. Compararam-se então os resultados obtidos na síntese da 2-alil 1-naftilamina com e sem cloreto de alumínio. Curiosamente, no experimento contendo o ácido de Lewis observou-se mudança de coloração do composto de partida de castanho para avermelhado, sugerindo sucesso na reação. Aparentemente, uma análise prévia por cromatografia em camada delgada mostrou a presença de um composto com retenção maior que o composto de partida. Entretanto, foi necessária a separação dos compostos por cromatografia, que não foi muito satisfatória. Pretende-se concentrar esforços nesse sentido a fim de possibilitar o isolamento do composto para utilização nas demais etapas.

A quantidade isolada do composto 2-alil-1-naftilamina foi utilizada em uma reação de iodociclicização, utilizando metodologia anteriormente publicada

(PANCOTE *et al.*, 2009; DE-OLIVEIRA *et al.*, 2007). Entretanto, o rendimento da reação não pareceu satisfatório, o que não permitiu a sequência do processo sintético até o composto final.

BI-005

2-(Iodometil)-1H,2H,3H-benzo[g]indol (**BI-005**): Rendimento: n.d.

De forma a evitar a separação dos compostos monoalilado **BI-001** e dialilado, decidiu-se realizar a síntese dos compostos benzoindólicos por outra rota sintética (Figura 55). Por esta rota, realizou-se a síntese da *N,N*-dialil 1-naftilamina **BI-006**, que pode sofrer rearranjo de Claisen para formar a *N*,2-dialil 1-naftilamina. Esta pode sofrer iodociclização e posterior eliminação de iodo, por metodologia publicada por nosso grupo (PANCOTE *et al.*, 2009), para formar o núcleo benzoindólico. No grupo alil remanescente, pode ser feita reação de hidro-halogenação e posterior substituição do haleto com aminas substituídas (MARCH, 1992).

Figura 55: Rota sintética alternativa para a obtenção dos compostos benzoindólicos.

Assim, iniciou-se esta rota com a síntese da *N,N*-bis(prop-2-eno-1-il)naftalen-1-amina (**BI-006**), através do mesmo procedimento de obtenção do **BI-001**, porém utilizando 2 equivalentes de brometo de alila. O procedimento foi bem-sucedido,

obtendo-se a naftilamina dialilada em rendimento excelente. Futuramente, pretende-se continuar esta rota sintética, de forma a obter os compostos benzoindólicos finais.

N,N-bis(*prop-2-eno-1-il*)naftalen-1-amina (**BI-006**): Rendimento: 91%. Líquido castanho. RMN-¹H (500 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 3,94 (dt, J_1 = 6,2 Hz, J_2 = 1,2 Hz, 4H, H12); 5,27 (dq, J_1 = 10,3 Hz, J_2 = 1,7 Hz, 2H, H-14_{cis}); 5,39 (dq, J_1 = 17,2 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 2H, H-14_{trans}); 5,98–6,08 (m, 2H, H-13); 7,22 (dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 0,8 Hz, 1H, H-2); 7,47–7,66 (m, 3H, H-3,7,8); 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H-9); 7,92–7,98 (m, 1H, H-6); 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H-4) (Apêndice A13). RMN-¹³C (75 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 56,32 (C-12); 117,32 (C-14); 117,78 (C-2); 123,50 (C-6); 124,00 (C-4); 125,42 (C-8); 125,46 (C-9); 125,82 (C-3); 128,41 (C-13); 130,13 (C-10); 134,43 (C-7); 135,00 (C-5); 147,93 (C-1) (Apêndice A14).

5.3. Síntese dos compostos benzodihidrofurânicos

Para a obtenção dos compostos benzodihidrofurânicos, é necessário obter os respectivos fenóis *orto*-alilados. Assim, inicialmente realizaram-se as reações de obtenção dos alil-feniléteres, que podem sofrer rearranjo de Claisen.

O método mais utilizado para a alilação de fenóis é a reação usando brometo de alila como alquilante em presença de uma base. O brometo de alila é um reagente adequado para a reação de substituição nucleofílica pela qualidade do brometo como grupo de saída e pela estabilidade do grupo alila após a saída do ânion brometo (MARCH, 1992). Esta se deve à estabilização do carbono no estado sp² pela deslocalização da ligação π -alílica (Figura 56). Por essa razão, o procedimento é amplamente usado. Nessas reações, uma base é sempre usada para aumentar a nucleofilicidade dos fenóis pela formação do íon fenolato.

Figura 56: Formação do cátion alílico.

1-(Prop-2-en-1-iloxi)naftaleno (BF-001): Rendimento: 61%. Óleo amarelado. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 4,70 (dt, J_1 = 5,1 Hz, J_2 = 1,4 Hz, 2H, H-12); 5,28–5,36 (m, 1H, H-14_a); 5,46–5,57 (m, 1H, H-14_b); 5,99–6,27 (m, 1H, H-13); 6,80 (dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz, 1H, H-9); 7,15–7,60 (m, 4H, H-2,3,7,8); 7,75–7,83 (m, 1H, H-6); 8,28–8,36 (m, 1H, H-4) (Apêndice A15).

Os rendimentos apresentados na literatura para a O-alilação do 1-naftol com brometo de alila variam de 99% a 61%, provenientes de várias metodologias (RAMACHARY, NARAYANA, RAMAKUMAR, 2008; SAYYED *et al.*, 2005; KONGKATHIP *et al.*, 2003; ZADMARD *et al.*, 1998). Ramachary, Narayana e Ramakumar (2008) sintetizaram o 1-(prop-2-en-1-iloxi)naftaleno (ou alil 1-naftil éter) com rendimento de 99%, usando K₂CO₃ como base, após 24 horas de reação à temperatura ambiente em etanol. Em procedimento semelhante, Sayyed e colaboradores (2005) obtiveram rendimento de 97% refluxando os reagentes em acetona, mas com tempo de reação de 20 horas. O menor tempo de reação foi relatado por Kongkathip e colaboradores (2003), em 3 horas de reação, com um rendimento de 86%. No procedimento aqui relatado, obtiveram-se rendimentos de 90,3% a 41,9%, em apenas 1 hora de reação. Este resultado pode ser atribuído à aceleração da reação pela irradiação ultrassônica. Sendo assim, é possível concluir que a alilação assistida por ultrassom pode aumentar a velocidade da reação.

A irradiação ultrassônica é bem conhecida por acelerar reações químicas (CRAVOTTO, CINTAS, 2007; BRANDT *et al.*, 2004). Isso se deve ao fenômeno de cavitação acústica, que é a formação, crescimento e colapso de bolhas micrométricas, formadas pela propagação da pressão de uma onda em um líquido.

Os colapsos são processos quasiadiabáticos, resultando na geração de altas temperaturas e pressões em escala de nanosegundos, acompanhados por efeitos de sonoluminescência e sonomecânicos. Esses efeitos podem acelerar reações químicas, reduzir o tempo de reação e otimizar a relação custo-benefício. Entretanto, este processo energético pode ajudar a forçar tanto reações desejadas como indesejadas (CRAVOTTO, CINTRAS, 2007). Assim, os rendimentos obtidos em reações assistidas por ultrassom são diferentes daqueles obtidos sob as mesmas condições com procedimentos sintéticos clássicos (BRANDT *et al.*, 2004).

Tentativa interessante de diminuir o tempo da reação de alilação foi relatada por Zadnád e colaboradores (1998), usando irradiação de microondas e um suporte sólido, em condições livres de solvente. Embora os autores tivessem sucesso, reduzindo o tempo de reação para 1,5 horas e cumprindo o conceito de Química Verde, o rendimento obtido para a síntese do alil 1-naftil éter foi de apenas 61%. Além disso, o subproduto 2-alil-1-naftol foi também formado.

Para otimizar a síntese do O-alil-1-naftol assistida por ultrassom, foi realizado um planejamento com composto central (CCD) que permite a construção de uma superfície de resposta (*response surface methodology*, RSM). A abordagem utilizada foi o planejamento com composto central em estrela (TEÓFILO, FERREIRA, 2006). Essa metodologia permite construir um modelo estatístico capaz de estimar as melhores condições para otimizar a resposta desejada. Os experimentos foram conduzidos de maneira a obter oito pontos nos vértices e cinco replicatas no ponto central para estimar o erro experimental. Obteve-se, desta forma, um modelo para previsão da porcentagem de rendimento. As Tabelas VII e VIII mostram os resultados para a regressão do modelo e da ANOVA, respectivamente.

Tabela VII: Resultados para a estimativa dos parâmetros de regressão para o modelo obtido.

Termos	Coefficiente	Erro padrão	t	p
Constante	-59,27	41,18	-1,439	0,193
X_1	53,26	4,37	12,178	0,000
X_2	-9,61	5,27	-1,824	0,111
X_1^2	-1,58	0,20	-8,107	0,000
X_2^2	1,13	0,20	5,769	0,001
X_1X_2	-2,52	0,26	-9,791	0,000

Tabela VIII: Resultados da ANOVA do CCD para o rendimento reacional.

Origem	GL	Seq. SQ	Aj. SQ	Aj. MQ	F	p
Regressão	5	2364,71	2364,71	472,942	45,70	0,000
Linear	2	201,60	1972,79	986,397	95,31	0,000
Quadrático	2	1170,86	1170,86	585,429	56,56	0,000
Interação	1	992,25	992,25	992,250	95,87	0,000
Erro residual	7	72,45	72,45	10,350		
Falta de ajuste	3	59,66	59,66	19,885	6,22	0,055
Erro puro	4	12,79	12,79	3,198		
Total	12	2437,16				

GL: graus de liberdade; Seq. SQ: Soma dos quadrados sequencial; Aj. SQ: Soma dos quadrados ajustada; Aj. MQ: Média da soma dos quadrados ajustada.

O modelo obtido para a previsão do rendimento reacional é mostrado na Equação 1 (Eq. 1). A superfície de resposta para o modelo obtido foi plotada e é mostrada na Figura 57.

Modelo 1:

$$Y = -59,27 + 53,26X_1 - 9,61X_2 - 1,58X_1^2 + 1,13X_2^2 - 2,52X_1X_2$$

$$R^2 = 0,970 \quad R^2_{\text{adj}} = 0,949 \quad R^2_{\text{pred}} = 0,818 \quad (\text{Eq. 1})$$

sendo X_1 a quantidade de 1-naftol e de hidróxido de lítio; X_2 a quantidade de brometo de alila e Y a porcentagem de rendimento da reação.

Figura 57: Superfície de resposta obtida com base nos rendimentos e níveis de 1-naftol e brometo de alila, através de CCD.

Como se pode observar no modelo 1 (Eq. 1), o coeficiente positivo de X_1 indica contribuição positiva da quantidade de 1-naftol e base no rendimento. Em outras palavras, o aumento da quantidade desses reagentes aumenta o rendimento obtido. Entretanto, a quantidade de brometo de alila mostra contribuição negativa e, conseqüentemente, seu aumento resulta em diminuição do rendimento obtido, embora esse efeito não tenha se mostrado significativo em intervalo de confiança de 95% ($p > 0,05$). Os termos quadráticos e de interação do modelo são significativos ($p < 0,05$), mostrando que o modelo quadrático é adequado para explicar o comportamento dos reagentes no rendimento. O efeito de interação pode ser entendido observando-se a Figura 57. Quando os reagentes estão no mesmo nível,

os rendimentos são menores que quando se encontram em níveis opostos. Como se pode observar na Tabela IV, rendimentos maiores são observados quando o nível de 1-naftol é -1 e o nível de brometo de alila é 1.

Reações de substituição nucleofílica podem ocorrer por dois mecanismos, SN_1 e SN_2 (MARCH, 1992). O primeiro ocorre em duas etapas, e, geralmente, a concentração do haleto controla a velocidade, enquanto o segundo ocorre em uma etapa, e ambos os reagentes podem afetar a velocidade da reação. Sabe-se que em sistemas alílicos, a formação do carbocátion alílico é fortemente favorável, devido à deslocalização por ressonância (VOLLHARDT, SCHÖRE, 2005; MARCH, 1992) e, portanto, geralmente haletos de alila reagem via SN_1 . Porém, como a estabilidade de um cátion alílico é semelhante à de um carbocátion secundário, o brometo de alila pode reagir por ambos os mecanismos. A análise da superfície de resposta (Figura 40) mostra dependência no rendimento de ambos os reagentes, sendo este maior quando um dos reagentes encontra-se em nível muito mais alto que o outro. Portanto, pode-se inferir que a reação ocorre por mecanismo SN_2 . Se a reação ocorresse por um mecanismo SN_1 , talvez um modelo linear fosse mais apropriado. Neste trabalho, o modelo linear foi avaliado e mostrou-se completamente inadequado, com $R^2 < 0,3$. Talvez a irradiação ultrassônica possa ter induzido mudança no mecanismo da reação. Entretanto, um estudo mecanístico mais detalhado é necessário.

A significância de um modelo pode ser testada por ANOVA. Um bom modelo é aquele que apresenta uma regressão significativa e um bom ajuste. A ANOVA mostra que todos os termos da regressão (linear, quadrático e de interação) são estatisticamente significativos em um nível de confiança maior que 99% ($p < 0,01$). A análise do valor p para a relação falta de ajuste/erro puro mostra que o modelo obtido não apresenta falta de ajuste significativa no nível de confiança de 95% ($p > 0,05$). Desta forma, a variância exibida pelo modelo pode ser explicada principalmente pelo erro experimental, inerente a qualquer processo. Além disso, o modelo obtido apresenta bom ajuste de previsão ($R^2_{pred} = 0,818$). Então, o modelo pode ser útil para determinar as condições necessárias para obter uma resposta desejada, como a região de máximo rendimento.

O programa Minitab 16 possui um microprograma chamado *response optimizer* que permite calcular uma resposta desejada do modelo. Assim, a melhor condição para alcançar rendimentos de 99-100%, de acordo com o modelo, é utilizar 4,04 mmol de 1-naftol, 4,04 mmol de hidróxido de lítio e 16,04 mmol de brometo de alila.

Para avaliar a capacidade de previsão do modelo, um experimento foi realizado sob as condições obtidas com o *response optimizer*. Obteve-se um rendimento de 93%. Analisando o resultado, o modelo não pôde prever o valor exato do rendimento, mas conseguiu prever o maior rendimento obtido entre todos os experimentos realizados. Assim, o modelo pode ser considerado útil para otimizar o rendimento desta reação.

A próxima etapa na obtenção dos compostos benzodihidrofurânicos foi o rearranjo de Claisen do alil-1-naftil éter. Esta reação foi realizada utilizando o protocolo clássico de Claisen (1912), que consiste no aquecimento do composto O-alilado a 180 °C. Este procedimento gerou rendimento satisfatório.

2-(Prop-2-en-1-iloxy)naftalen-1-ol (BF-002): Rendimento: ~ 60%. Líquido amarelado viscoso. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 3,52-3,59 (m, 2H, H-12); 5,19–5,29 (m, 2H, H-14); 5,54 (sl, 1H, H-11); 6,00–6,16 (m, 1H, H-13); 7,19-7,32 (m, 1H, H-9); 7,38–7,52 (m, 2H, H-7,8); 7,73–7,83 (m, 1H, H-3); 7,90-7,98 (m, 1H, H-6); 8,14–8,24 (m, 1H, H-4) (Apêndice A16).

Para obter compostos benzodihidrofurânicos finais, uma etapa crucial de síntese é a iodociclicização dos 2-alil-fenóis. Esta reação ocorre por metodologia descrita por Pancote *et al.*, em 2009. Para otimizar esta etapa, iniciaram-se as reações de iodociclicização com o 2-alilfenol disponível comercialmente.

2-(Iodometil)-2,3-diidro-1-benzofurano (BF-003): Rendimento: ~ 80%. Líquido oleoso levemente amarelado. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 2,99-3,18 (m, 1H, H-3); 3,29-3,50 (m, 3H, H-10); 4,88-4,97 (dddd, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, $J_3 = 6,6$ Hz, $J_4 = 4,9$ Hz, 1H, H-2); 6,73-6,98 (m, 2H, H-6,9); 7,11-7,23 (m, 2H, H-7,8) (Apêndice A17). RMN-¹³C (75 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 9,22 (C-10); 36,32 (C-3); 81,83 (C-2); 109,82 (C-6); 121,12 (C-9); 125,26 (C-8); 125,95 (C-7); 128,48 (C-4); 159,34 (C-5) (Apêndice A18).

Em metodologia proposta pelo grupo do Prof. Brandt (PANCOTE *et al.*, 2009; DE-OLIVEIRA *et al.*, 2007), utiliza-se como solvente da reação o diclorometano. Apesar desta metodologia fornecer ótimos rendimentos, o diclorometano apresenta propriedades nocivas ao indivíduo e ao meio ambiente.

De forma a atender aos princípios da Química Verde, pretendeu-se avaliar, também, a troca desse solvente por água, semelhante à metodologia descrita por Fousteris e colaboradores (2006). Aparentemente, a troca do solvente não alterou significativamente o rendimento, sendo em ambos cerca de 80%. Desta forma, a utilização de água parece ser mais adequada, por ser ambientalmente correta e barata. Apesar da reação de iodociclicização em água fornecer rendimento semelhante ao método original, que usa diclorometano como solvente, o tempo para que a reação se complete continuou bastante longo (24 h).

Em um trabalho publicado por Chen e colaboradores (2011), é apresentada a reação de iodociclicização de 2-alil fenóis com metodologia alternativa, utilizando como solvente mistura de água e etanol, na proporção de 4:1, e aquecimento a 50 °C. Os autores obtiveram rendimentos que variaram de 60 a 94%, e especificamente para iodociclicização do 2-alilfenol, rendimento de 70%. Em comparação com a metodologia publicada por nós (PANCOTE *et al.*, 2009) e à publicada por Fousteris

et al. (2006), os autores conseguiram rendimentos semelhantes, porém, com tempo reacional de apenas 12 horas. Aparentemente, isso é conseguido pelo aumento da solubilidade dos fenóis na mistura água:etanol, que provavelmente possibilitou maior reatividade.

Com base neste trabalho, adaptou-se metodologia de reação adicionando carbonato de potássio (para aumentar a nucleofilicidade da hidroxila fenólica), com aumento da temperatura para 60 °C. Interessante observar que com essas alterações, conseguiu-se reduzir o tempo reacional para apenas 4 horas, com rendimento semelhante aos resultantes das metodologias anteriores.

Como esta metodologia alternativa não alcançou os resultados esperados, a metodologia padrão (PANCOTE *et al.*, 2009) foi aplicada para a iodociclização do 2-alil-1-naftol. Desta forma, obteve-se rendimento semelhante à iodociclização do 2-alilfenol.

2-(Iodometil)-1,2-diidronafto[2,1-b]furano (BF-004): Rendimento: ~ 80%. Líquido oleoso levemente amarelado. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 3,22 (dd, J_1 = 15,7 Hz, J_2 = 8,7 Hz, 1H, H-3), 3,37–3,50 (m, 2H, H-3,14), 3,60 (dd, J_1 = 15,7 Hz, J_2 = 9,5 Hz, 1H, H-14), 5,05–5,16 (m, 1H, H-2), 7,25–7,32 (m, 1H, H-7), 7,39–7,53 (m, 3H, H-8,9,13), 7,76–7,83 (m, 1H, H-10), 7,92–7,97 (m, 1H, H-12) (Apêndice A19). RMN-¹³C (75 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 9,22 (C-14); 36,91 (C-3); 82,31 (C-2); 118,68 (C-13); 120,66 (C-12); 121,36 (C-10); 122,72 (C-7); 125,46 (C-8); 125,78 (C-9); 127,87 (C-6); 131,58 (C-4); 134,01 (C-11); 154,46 (C-5) (Apêndice A20).

1-(2,3-diidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-piperazina (BF-005): Rendimento: 20%. Líquido amarelo viscoso. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 2,50-2,77 (m, 6H, H-3,12); 3,05-3,19 (m, 4H, H-3, H-13); 3,23-3,44 (m, 2H, H-10); 4,90-5,18 (m, 1H, H-2); 6,77-6,88 (m, 1H, H-9), 7,09-7,19 (m, 1H, H-6); 7,35-7,47 (m, 2H, H-7,8) (Apêndice A21).

Dicloridrato: Rendimento: 8%. Sólido branco amorfo. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), D₂O): 3,02-3,07 (m, 2H, H-3); 3,30-3,43 (m, 4H, H-12); 3,47-3,60 (m, 4H, H-13); 5,21-5,33 (m, 3H, H-2,10), 7,49-7,52 (m, 2H, H-6,9); 7,85-7,87 (m, 2H, H-7,8) (Apêndice A22).

A síntese do derivado piperazínico **BF-005** forneceu pequena quantidade de produto oleoso amarelado. Avaliou-se sua formação através da ¹H-RMN, e verificou-se que, possivelmente, o produto havia se formado, mas estava em mistura com os compostos de partida e, aparentemente, com o produto de eliminação em pequena quantidade.

Para tentar isolar o produto desejado, optou-se por transformá-lo no dicloridrato correspondente. Formou-se sólido branco e, pela análise por ¹H-RMN, pode-se verificar que se trata do produto pela presença dos sinais na região de hidrogênios aromáticos (entre 7,4 e 7,9 ppm) e dos sinais correspondentes ao anel piperazínico (entre 3,2 e 3,7 ppm), e da maior blindagem dos hidrogênios metilênicos do anel diidrofurânico, que nos compostos iodociclizados aparecem mais próximos de 3,0 ppm, enquanto que no produto aparece mais próximo de 2,5 ppm. Apesar disso, há indícios de que o produto se encontra contaminado com piperazina, como pode ser observado pelo sinal intenso na região de 3,5 ppm. Tentativas de se obter o produto puro foram realizadas, mas sem sucesso. Futuramente, pretende-se utilizar outros procedimentos para isolar o produto em pureza satisfatória.

1-(2,3-Diidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina (BF-006): Rendimento: *Método 1*: n.d.; *Método 2*: 32%. Líquido amarelo viscoso. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 2,66-2,82 (m, 2H, H-3); 2,99-3,13 (m, 4H, H-12); 3,17-3,26 (m, 4H, H-13); 3,31-3,48 (m, 2H, H-10), 4,84-5,02 (m, 1H, H-2); 6,75-6,99 (m, 5H, H-18,19,20), 7,10-7,17 (m, 2H, H-6,9); 7,22-7,33 (m, 2H, H-7,8) (Apêndice A23).

Na reação de obtenção do derivado fenilpiperazínico **BF-006**, optou-se por não utilizar base e pequeno excesso do composto de partida *N*-fenilpiperazina, já que esta apresenta maior solubilidade em solventes orgânicos que a piperazina. Além disso, realizou-se o procedimento sem a utilização de trietilamina ou carbonato de potássio como base, para evitar a formação do 2-metil-benzofurano. A análise do espectro de ¹H-RMN revela que o produto foi formado, pelo aparecimento dos sinais de hidrogênios aromáticos, dos sinais dos hidrogênios piperazínicos e da maior blindagem do sinal dos hidrogênios metilênicos. Apesar disso, o composto estava contaminado com acetato de etila. Provavelmente, o maior rendimento foi conseguido pela ausência da base, que, possivelmente, influenciou na síntese do BF-005, aumentando a reação de eliminação. Em procedimentos futuros, pretende-se investigar esta influência nas reações com outras aminas.

1-(2,3-Diidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina (BF-007): Rendimento: ~ 12%. Óleo amarelado. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 1,10-1,16 (m, 2H, H-12); 2,12-2,20 (m, 2H, H-13); 3,26-3,46 (m, 2H, H-3); 3,23-3,44 (m, 2H, H-10);

4,82-4,94 (m, 1H, H-2); 6,72-6,88 (m, 2H, H-6,9), 7,06-7,18 (m, 2H, H-7,8) (Apêndice A24).

Já o composto **BF-007** foi o que apresentou menor rendimento e maior contaminação com compostos de partida e do produto de eliminação, como pode ser observado no espectro de ^1H -RMN.

BF-008

1-(2,3-Diidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol (BF-008): Rendimento: n.d.

Aparentemente, os compostos finais **BF-005**, **BF-006** e **BF-007** foram formados. Entretanto, pode-se verificar nos espectros que os compostos estão em mistura com o produto de eliminação 3-metil-benzofurano. A formação deste produto pode ser verificada pelo aparecimento do sinal da metila na região de 2,3 ppm. O produto imidazólico **BF-008** não foi isolado e, aparentemente, não foi obtido.

Iodetos de alquila são substratos relativamente bons para reações de substituição nucleofílica. Curiosamente, as reações de obtenção dos compostos finais **BF-005** a **BF-008** não apresentaram rendimentos satisfatórios. Buscando explicações para tal comportamento, verificou-se a formação do produto de eliminação de iodo, o 2-metilbenzofurano. Como os reagentes para substituição são aminas que apresentam basicidade relativamente alta, possivelmente estas podem levar à desidro-halogenação. Além disso, as bases utilizadas (triethylamina e carbonato de potássio) podem também favorecer a reação de eliminação.

Reações de substituição nucleofílica, como é conhecido, são sempre acompanhadas por reações de eliminação. As reações de eliminação de haletos de alquila podem ocorrer por dois mecanismos, denominados E_1 e E_2 , em reações conhecidas como desidro-halogenação (MARCH, 1992). As reações de eliminação

ocorrem principalmente em presença de bases fortes e estericamente impedidas. Além disso, a qualidade do grupo de saída e o tipo de solvente (polar prótico ou aprótico) também influenciam na relação substituição-eliminação (VOLLHARDT, SCHÖRE, 2005). Quanto melhor o grupo de saída, maior a possibilidade de eliminação. Além disso, o uso de solventes polares próticos aumenta a probabilidade de eliminação. Nos compostos iodociclizados apresentados, a reação de eliminação gera alcenos, que podem sofrer isomerização, formando compostos aromáticos (furano ou pirrol).

A eliminação do iodo pode ser realizada através de várias metodologias. Antonioletti, Bonadies e Scettri, em 1988, relataram a desidroiotação de compostos iodometildiidrofurânicos utilizando 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como base, levando à formação de ligação dupla exocíclica, que, após tratamento ácido, sofre endoisomerização, formando o derivado furânico. Esta metodologia é a mais utilizada segundo a literatura. Orito e colaboradores (1997) apresentaram a eliminação do iodo utilizando hidróxido de sódio como base, obtendo o respectivo furano.

Como o DBU é uma base cara e que dificulta o processo de purificação, Pancote e colaboradores, em 2009, relataram a eliminação do iodo utilizando alumina como suporte. As vantagens da alumina como agente de eliminação são notáveis: é insolúvel em solventes comuns e é facilmente reciclada para nova utilização. O mecanismo proposto para a eliminação suportada pela alumina é mostrado na Figura 58.

Figura 58: Mecanismo proposto de eliminação suportado em alumina (PANCOTE *et al.*, 2009).

Para evitar a eliminação, variaram-se os fatores que poderiam influenciar na eliminação. Assim, se evitou utilizar solventes próticos (foram utilizadas acetona e acetonitrila como solventes). Entretanto, não se observaram-se diferenças

significativas nos rendimentos entre os procedimentos com acetona e com acetonitrila. Outra variação no procedimento reacional foi a base utilizada, utilizando-se trietilamina e carbonato de potássio. Apesar dessa alteração, não se observou, também, aumento no rendimento das reações.

Como o iodo é um bom grupo de saída, os iodoalcanos são bons substratos para eliminação. Com o objetivo de reduzir esse tipo de reação, e talvez favorecer a substituição, realizou-se reação de bromociclicização, que ocorre de maneira análoga à iodociclicização, obtendo-se, assim, o composto **BF-009**.

2-(Bromometil)-1,2-diidrobenzofurano (BF-009): Rendimento: 77%. Líquido oleoso levemente amarelado. RMN-¹H (200 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 3,29-3,39 (m, 1H, H-3_a), 3,42-3,61 (m, 1H, H-3_b), 3,73-3,88 (m, 1H, H-10_a), 4,34-4,44 (m, 1H, H-10_b), 4,54-4,66 (m, 1H, H-2), 6,80–6,94 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H) (Apêndice A25).

Contudo, ainda não utilizamos o **BF-009** em reações de obtenção dos compostos finais. Pretende-se, futuramente, realizar esses procedimentos e avaliar os rendimentos, bem como a taxa de eliminação.

Com o objetivo de se conseguir análogos substituídos dos compostos benzodiidrofurânicos, realizaram-se as mesmas reações citadas anteriormente com vanilina, que, posteriormente, pode ser reduzida a álcool vanílico ou, ainda, oxidada a ácido vanílico. Desta forma, podem-se obter os análogos ácidos ou hidroxilados, que também podem ser substituídos.

BF-010

3-Metoxi-4-(prop-2-en-1-iloxi)benzaldeído (BF-010): Rendimento: *Método 1:* 91%; *Método 2:* 99%. Líquido oleoso levemente amarelado. RMN-¹H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl₃): 3,95 (s, 3H, H-8); 4,72 (dt, J_1 = 5,4 Hz, J_2 = 1,3 Hz, 2H, H-10); 5,35 (dq, J_1 = 10,4 Hz, J_2 = 1,4 Hz, 1H, H-12_{cis}); 5,45 (dq, J_1 = 17,3, J_2 = 1,4, 1H, H-12_{trans}); 5,98-6,21 (m, 1H, H-11); 6,98 (dd, J_1 = 8,6 Hz, J_2 = 2,7 Hz, 1H, H-4); 7,40-7,48 (m, 2H, H-3,6); 9,86 (s, 1H, H-13) (Apêndice A26).

As reações de alilação da vanilina para se obter o composto alilado **BF-010** apresentaram rendimentos satisfatórios. Nos dois procedimentos realizados, foram alterados alguns fatores. O primeiro deles foi o aumento da quantidade de carbonato de potássio utilizada. Foi possível observar que esse aumento leva ao aumento do rendimento da reação, mesmo quando a quantidade de brometo de alila utilizada é reduzida. Utilizando a reação em razão molar de 1,3:1,5:2,4 de vanilina:carbonato de potássio:brometo de alila, obtive-se rendimento de 91%. Quando a razão foi alterada para 1:2:1,5, o rendimento aumentou para 99%. Isto provavelmente ocorre pelo aumento da formação do íon fenolato, que é necessário para a substituição alílica.

Outro fator avaliado foi a troca do solvente. No primeiro procedimento, utilizou-se um solvente polar aprótico (acetona), enquanto que no segundo método, utilizou-se etanol (polar prótico). Essa troca parece ter influenciado na velocidade da reação. No primeiro procedimento (acompanhado por CCD), a reação terminou com mais de 12 horas de reação, enquanto que o segundo chegou ao fim em apenas 6 horas. Em procedimento semelhante, Larghi e Kaufman (2008) conseguiram obter o **BF-010** com 99% de rendimento em apenas 4 horas de reação. Já Gross e Bräse, em 2010, relataram a síntese do **BF-010** utilizando como solvente DMF, obtendo rendimento de apenas 65%.

Este dado corrobora com a discussão acerca do mecanismo da reação de substituição nucleofílica alílica. Sabe-se que solventes polares próticos favorecem reações de substituição nucleofílica por mecanismo SN_1 , já que favorecem a formação de carbocátions por solvatar o grupo de saída. Já solventes polares apróticos, não causam este efeito de solvatação, favorecendo assim o mecanismo SN_2 (VOLLHARDT, SCHÖRE, 2005). Como é proposto que geralmente a substituição alílica ocorre por mecanismo SN_1 (MARCH, 1992; VOLLHARDT, SCHÖRE, 2005), o uso do etanol deve ter aumentado a velocidade da reação. Entretanto, como no mesmo experimento foi aumentada a quantidade de carbonato utilizada, não se sabe se qual dos fatores de fato causou esse efeito. Estudos mecanísticos futuros serão realizados para evidenciar essa influência.

BF-011

4-Hidroxi-3-metoxi-5-(prop-2-en-1-il)benzaldeído (BF-011): Rendimento: *Método 1*: ~ 80%. Líquido oleoso escuro. *Método 2*: ~ 70%. Sólido amarelo escuro. p.f. 63-65 °C. RMN- 1H (300 MHz, δ = ppm (TMS), $CDCl_3$): 3,49 (dt, J_1 = 6,6 Hz, J_2 = 1,4 Hz, 2H, H-10); 3,98 (s, 3H, H-8); 5,07-5,18 (m, 2H, H-12); 5,90-6,12 (m, 1H, H-11); 6,30 (sl, 1H, H-9); 7,33 (m, 2H, H-4,6); 9,83 (s, 1H, H-13) (Apêndice A27). RMN- ^{13}C (75 MHz, δ = ppm (TMS), $CDCl_3$): 33,48 (C-10); 56,27 (C-8); 106,98 (C-12); 116,41 (C-6); 126,04 (C-4); 128,05 (C-11); 129,07 (C-3); 135,55 (C-5); 146,91 (C-1); 149,37 (C-2); 191,15 (C-13) (Apêndice A28).

O rearranjo de Claisen do **BF-010** levou à obtenção do composto *orto*-alilado **BF-011** com rendimentos que variaram de 70% a 80%. O rearranjo foi conduzido por duas metodologias. A primeira, seguindo o procedimento clássico de Claisen (1912), e a segunda utilizando a metodologia publicada por Gupta (2010), que utiliza zinco metálico em pó como catalisador. Com o método clássico, obtivemos rendimento de cerca de 80%, enquanto que utilizando zinco como catalizador, obteve-se rendimento de 70%. Apesar do rendimento menor com a metodologia de Gupta

(2010), esta é realizada em temperatura bem menor (55 °C) que a metodologia clássica. Além disso, o zinco pode ser reutilizado após lavagem com éter etílico e HCl diluído, sem grande perda da atividade catalítica (GUPTA, 2010). Desta forma, essa metodologia atende os requisitos da Química Verde.

Gupta (2010) discute que a catálise do zinco no rearranjo de Claisen ocorre por mecanismo iônico. É proposto que o par de elétrons não-ligante do átomo de oxigênio interage com o zinco, formando um estado de transição polar. A seguir, os elétrons π do grupo alil são ativados, aumentando a carga positiva no carbono terminal. Desta forma, este carbono torna-se mais suscetível ao ataque dos elétrons π do anel aromático, que leva ao rearranjo (Figura 59).

Figura 59: Mecanismo proposto para a catálise do zinco no rearranjo de Claisen.

Assim, o rearranjo de Claisen catalisado por zinco é uma alternativa interessante para a obtenção de compostos α -alilados. Pretendemos futuramente avaliar essa catálise no rearranjo de aza-Claisen, e também se a catálise pelo cloreto de alumínio no rearranjo de alil-fenil éteres ocorre da mesma forma que ocorre com a alil-1-naftilamina.

BF-012

2-(iodometil)-7-metoxi-2,3-diidro-1-benzofuran-5-carbaldeído

(BF-012):

Rendimento: 90%. Líquido oleoso escuro. RMN- ^1H (300 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl_3): 3,16 (dd, $J_1 = 16,1$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, 1H, H-3); 3,41 (dd, $J_1 = 10,3$ Hz, $J_2 = 7,9$

Hz, 1H, H-3); 3,50 (dd, $J_1 = 16,1$ Hz, $J_2 = 9,1$ Hz, 1H, H-10); 3,53 (dd, $J_1 = 10,3$ Hz, $J_2 = 4,1$ Hz, 1H, H-10); 3,92 (s, 3H, H-13); 4,97–5,09 (m, 1H, H-2); 7,31 (s, 1H, H-9); 7,33 (s, 1H, H-7); 9,79 (s, 1H, H-14). (Apêndice A29). RMN- ^{13}C (75 MHz, δ = ppm (TMS), CDCl_3): 9,1 (C-10); 36,2 (C-3); 56,0 (C-13); 82,1 (C-2); 110,5 (C-7); 126,5 (C-9); 126,8 (C-8); 129,1 (C-4); 149,3 (C-5); 153,8 (C-6); 190,7 (C-14).

A reação de iodociclicização da *o*-alilvanilina **BF-011** foi realizada através do procedimento já discutido neste trabalho, fornecendo resultados de 90%. A única adaptação feita neste procedimento é o uso de uma mistura de água:etanol (1:1) devido à baixa solubilidade do reagente no diclorometano. Apesar disso, essa troca não pareceu influenciar significativamente na reação em comparação com os outros *orto*-alilfenóis. O composto **BF-012** obtido pode também ser utilizado para obter os compostos nitrogenados objetivados.

5.4. Estudos de modelagem molecular e QSAR

5.4.1. Agonistas do receptor 5-HT_{2C}

Os compostos modelados tiveram os descritores calculados e a tabela contendo os mesmos foi utilizada para a construção de modelos de QSAR (Apêndice A30). Entretanto, não foi possível obter modelos com medidas estatísticas satisfatórias para a previsão da atividade serotoninérgica. Novas tentativas utilizando a abordagem 4D-QSAR foram realizadas, mas até o momento não se obtiveram modelos aceitáveis.

5.4.2. Antagonistas do receptor H₄

Os estudos de modelagem molecular e QSAR de antagonistas do receptor histaminérgico H₄ foram realizados com o intuito de explorar as características que determinam a atividade farmacológica de uma série de compostos relatados na literatura. Este estudo pode sustentar o planejamento de novas moléculas ligantes desses receptores, como os propostos neste trabalho. Os descritores calculados para os compostos selecionados encontram-se tabelados no Apêndice 31.

Os descritores selecionados foram usados para construir os modelos de QSAR utilizando mínimos quadrados parciais (*partial least squares*, PLS) como método de regressão (GLEN, DUNN, SCOTT, 1989) e um algoritmo de função genética de aproximação (*genetic function approximation*, GFA) (ROGERS, HOPFINGER, 1994), que são funções de ajuste disponíveis no programa WOLF 5.5 (ROGERS, 1994). Os oito melhores modelos de QSAR foram selecionados pelo programa, sendo que tanto funções lineares quanto de segundo grau foram testadas. As otimizações por GFA iniciaram com 500 modelos gerados aleatoriamente e a probabilidade de mutação dos modelos foi selecionada como 10%. O número de operações genéticas ou *crossovers* testados foi de 50.000 a 100.000.

Os modelos são classificados usando a medida de falta de ajuste de Friedman (*lack of fit*, LOF) que é uma medida de mínimos quadrados penalizada. O fator ou parâmetro de ajuste, que faz parte da definição do LOF, é o único parâmetro ajustável pelo usuário (ROGERS, 1994) e pode alterar a relação entre o número de variáveis independentes (descritores) no modelo e a redução do erro de mínimos quadrados (*least square error*, LSE). Desta forma, o fator de ajuste controla a qualidade do modelo e o superajuste. Foram testados valores de 1,0 a 0,1 para o fator de ajuste usado para gerar os modelos de QSAR.

Medidas estatísticas de significância, como medidas do coeficiente de regressão (r^2), do coeficiente de validação cruzada (q^2) por *leave-one-out* (LOO), de LSE e de LOF foram calculadas para testar a robustez dos modelos. A matriz de correlação de descritores foi analisada para eliminar modelos onde pares de descritores que apresentam coeficiente de correlação cruzada maior que 0,5 estavam presentes. Os oito modelos selecionados pelo programa foram também avaliados quanto às suas correlações através de matriz de correlação cruzada entre modelos. Modelos com alta correlação entre os resíduos ($R \approx 1$) são considerados praticamente o mesmo, enquanto que os de baixa correlação ($R < 0.5$) são considerados diferentes e avaliados de forma mecânica.

Compostos do conjunto de treinamento que apresentam diferenças entre a atividade experimental e a atividade prevista pelo modelo excedendo dois desvios

padrão (DP) da média do modelo foram considerados amostras anômalas (*outliers*). Abordagens para validação de modelos de QSAR, como aleatorização da variável dependente (*y-randomization*), estratégias de validação interna como o *leave-N-out* (LNO) múltiplo e validação externa através da previsão da atividade dos compostos do conjunto de teste foram aplicadas, de forma que apenas modelos de QSAR validados que oferecem sentido mecanístico para interpretação foram considerados. Desta forma, os modelos podem ser úteis especialmente para o planejamento e descoberta de fármacos e novas entidades químicas com propriedades desejadas (KUBINYI, 2003; TROPSHA, GRAMATICA, GOMBAR, 2003; GOLBRAIKH, TROPSHA, 2002; WOLD, ERIKSSON, 1995; GEISSER, 1975).

Os oito melhores modelos selecionados pelo programa WOLF 5.5 ($N = 25$; fator de ajuste = 0,3; 10% probabilidade de mutação para cada cruzamento; 100.000 operações genéticas) apresentaram termos lineares e quadráticos. Os valores de r^2 e q^2 variaram de 0,71 a 0,76, e de 0,52 a 0,60, respectivamente. Os valores de LOF e LSE variaram de 0,13 a 0,14, e 0,07 a 0,08, respectivamente. O número de descritores presentes nos modelos foi de 4 a 5, e todos os modelos gerados não apresentaram amostras anômalas (*outliers*).

A matriz de correlação cruzada dos resíduos de ajuste entre pares de modelos foram computadas e mostrou alta correlação entre os modelos ($R = 0,74$ a $1,00$) (Tabela IX). Assim, os modelos foram avaliados como praticamente o mesmo, significando que existe apenas um modelo válido. O modelo I (Eq. 2) foi selecionado como melhor modelo porque não apresentou *outlier* e apresenta a melhor qualidade estatística (ver Tabela X e Figura 60).

Modelo 2:

$$pK_i = 5,4572 - 0,0002 (HF - 12,963)^2 - 0,0601 (\log D_{1,5} + 5,758)^2 + 0,0191 (\mu_x + 3,639)^2 - 0,3916 (pI - 8,811)^2 - 1,3107 qC5$$

$$N = 25; r^2 = 0,76; q^2 = 0,60; LOF = 0,13; LSE = 0,07; outliers = 0 \quad (\text{Eq. 2})$$

sendo HF o calor ou entalpia de formação; $\log D_{1,5}$ o coeficiente de distribuição *n*-octanol/água no pH 1,5; μ_x o momento dipolar na coordenada x; pI o ponto isoelétrico; e qC5 é a carga atômica parcial do carbono ligado ao substituinte R5.

Tabela IX: Matriz de correlação dos residues de ajuste entre pares de modelos obtida para os oito melhores modelos.

Modelo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	1,00	0,98	0,79	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78
II		1,00	0,75	0,78	0,78	0,77	0,74	0,74
III			1,00	0,97	0,96	0,97	0,99	0,99
IV				1,00	1,00	0,99	0,98	0,96
V					1,00	0,99	0,97	0,95
VI						1,00	0,97	0,97
VII							1,00	0,98
VIII								1,00

Tabela X: Medidas estatísticas, número de descritores e outliers para os oito melhores modelos.

Modelo	r^2	q^2	LSE	LOF	Nº descritores	Outliers
I	0,76	0,60	0,07	0,13	5	0
II	0,76	0,59	0,07	0,13	5	0
III	0,72	0,56	0,08	0,13	4	0
IV	0,71	0,54	0,08	0,13	4	0
V	0,71	0,54	0,09	0,14	4	0
VI	0,71	0,54	0,09	0,14	4	0
VII	0,71	0,52	0,09	0,14	4	0
VIII	0,71	0,55	0,09	0,14	4	0

Figura 60: Gráfico entre atividade observada e prevista dos compostos do conjunto de treinamento, considerando os dados obtidos pelo modelo 2.

O modelo 2 tem apenas um termo linear ($qC5$) correlacionado com os valores de pK_i . Quanto aos termos quadráticos e lineares do modelo, quanto maior é o valor positivo ou negativo entre parênteses, mais significativa (favorável ou desfavoravelmente) é a contribuição do descritor para a atividade biológica. Uma discussão breve da importância de cada descritor do modelo é feita a seguir.

HF é um descritor importante, definido como a entalpia obtida pela formação da molécula pelos seus átomos constituintes. Ele representa a estabilidade química e a reatividade de um composto (KARKI, KULKARNI, 2001). Neste modelo, este descritor está relacionado provavelmente aos aspectos conformacionais e à estabilidade termodinâmica. No modelo 2, o HF é um termo quadrático, que indica que para a atividade biológica máxima, o valor deste descritor para um ligante deve estar entre 40 e 50 kcal/mol.

O $\log D_{1.5}$ correlaciona-se diretamente com a lipofilicidade e ionização. Assim, correlaciona-se também com a difusão pelas membranas biológicas (KLOPMAN, LI, WANG, 1994). Compostos anti- H_4 agem como antiinflamatórios e o ambiente em condições inflamatórias é sempre ácido. Então, o $\log D$ em pH ácido pode estar relacionado à difusão do composto no tecido ou células inflamatórias. O $\log D_{1.5}$ também é um termo quadrático, e, para alcançar a melhor atividade biológica, seu valor deve estar na faixa entre -3,0 a -2,0. Desta forma, é possível que para apresentar boa atividade biológica, os compostos devem apresentar uma penetração limitada no tecido ou célula, com o grupo amino piperazínico carregado positivamente em pH ácido. O equilíbrio entre as características eletrônicas e de partição deve ser observado.

O momento dipolar indica a polaridade de uma molécula, que é relacionado com a eletronegatividade dos átomos que a compõem e depende da distribuição de carga. O momento de dipolo na coordenada x (μ_x) indica a tendência de distribuição de carga na direção do eixo x. O valor ótimo de μ_x para alcançar a máxima atividade deve ser cerca de 2,0 Debye.

O ponto isoelétrico (pI) corresponde ao pH em que uma molécula ionizada não apresenta carga elétrica efetiva (PRIPP, 2006). Está correlacionado com a

carga de certos átomos ou grupos e pode estar diretamente associado à afinidade de ligação ao receptor. O pI dos compostos com alto pK_i é aproximadamente 9,0. Os compostos investigados têm três átomos de nitrogênio ionizáveis (aromático, amínico e amídico). Os nitrogênios aromático e amídico estão sob influência dos substituintes do anel por efeito de ressonância, mudando, desta forma, seu potencial de ionização (pK_a) e consequentemente, o pI do composto. Assim, a variação de atividade com a alteração dos substituintes pode ser explicada pelo pI .

A importância do grupo X no núcleo aromático não parece ser determinante para a afinidade de ligação. Os compostos investigados apresentam CH ou N como grupo X, que são considerados bioisósteros. Observando a Tabela V, verifica-se que em alguns casos, indóis ($X = CH$) e benzimidazóis ($X = N$) são muito semelhantes na afinidade ao receptor, mas alguns compostos apresentam diferenças consideráveis. Por exemplo, os compostos 8 e 26 apresentam quase o mesmo valor de pK_i (3,39 e 3,37, respectivamente), mas os compostos 10 e 23 apresentam atividade muito discrepante (pK_i 4,82 e 3,61), mesmo tendo igual padrão de substituição no anel. Assim, o grupo X não afeta diretamente o pK_i , mas pode afetar as características do núcleo aromático que levam a mudanças nas propriedades moleculares. Considerando o modelo 2, os derivados indólicos apresentam maiores valores de pI (9,53 para o composto 8), enquanto os benzimidazóis apresentam valores de pI próximos de 7 (7,70 para o composto 26). Como o pI tem influência na atividade biológica, então os derivados indólicos parecem ser mais ativos que os benzimidazólicos.

Conforme já mencionado, o modelo 2 mostra que a carga parcial no carbono ligado ao substituinte R5 (qC5) é o único descritor linearmente correlacionado à atividade biológica, apresentando influência negativa sobre esta. Assim, valores de carga mais positivos neste carbono levam a valores de pK_i menores. Os compostos mais ativos devem apresentar alta densidade eletrônica nessa região (C5), como pode ser visualizado pelos mapas de cor do potencial eletrostático (*maps of electrostatic potential*, MEP) para o composto 5 (o derivado indólico mais ativo) e 8 (menos ativo), respectivamente (Figura 61). Considerando esses dados, o receptor provavelmente apresenta no sítio de ligação um aminoácido carregado positivamente, que interage com a região do C5. Então, a substituição em R5 é de

grande importância para a atividade biológica desta série de compostos, como já observado por Venable e colaboradores (2005).

Figura 61: Mapas de potencial eletrostático (MEPs) obtidos para os compostos 5 e 8, respectivamente, utilizando o programa Gaussian 03W. Observe que a densidade eletrônica em C5 é maior no composto 5 que no 8.

Com base na discussão anterior, substituições em R5 atribuem características relevantes aos compostos, particularmente quando o grupo substituinte é um halogênio sem qualquer outra substituição (compostos **4**, **5**, **6**, **24** e **25**). Outro tipo de substituição na mesma posição com características eletrônicas semelhantes parecem reduzir a afinidade ao receptor (compostos **8** e **26**). Entretanto, como qC5 parece ser determinante para a atividade, deve haver algum outro efeito (provavelmente o volume ou a lipofilicidade) que muda a afinidade também relacionada ao substituinte em R5.

Os compostos apresentados por Venable e colaboradores (2005) apresentam um núcleo aromático bem definido (indólico ou benzimidazólico) substituído em várias posições, além do grupo piperazino-carboxamida como cadeia lateral. Em um estudo prévio (JABLONOWSKI *et al.*, 2003), verificou-se que o melhor grupo substituinte no nitrogênio piperazínico é um grupo metila, e que grupos alquílicos superiores reduzem ou eliminam a atividade biológica desses compostos. Além disso, o grupo carbonila parece essencial para a atividade, e a substituição em uma posição vicinal ao grupo amino piperazínico não favorece a afinidade com o receptor (JABLONOWSKI *et al.*, 2003). A substituição no núcleo aromático produziu compostos com afinidades diferentes pelo receptor e a substituição com halogênios

em R5 aumentam a potência, principalmente associada a qualquer outra substituição. Entretanto, a substituição em R7 leva ao aumento de potência também, mas este efeito é menos marcante (VENABLE *et al.*, 2005). Embora esses achados sejam relevantes para o entendimento das interações antagonistas no receptor H₄, as relações quantitativas entre estrutura e atividade ainda não haviam sido determinadas. Em nosso trabalho, obtivemos um modelo de QSAR que estima as contribuições das substituições acima mencionadas (FERNANDES *et al.*, 2011b).

As atividades previstas pelo modelo 2 e observada dos compostos do conjunto de treinamento estão plotadas na Figura 41. Conforme já mencionado, todos os compostos tiveram sua atividade bem prevista pelo modelo 2. O modelo obtido foi validado usando as metodologias LNO e aleatorização do **y**. Na Tabela XI são apresentados os valores de q^2 obtidos no LNO (q^2_{LNO}) quando até dez compostos foram retirados do conjunto de treinamento (sendo n o número de compostos excluídos no processo de validação interna, que variou de 2 a 10). Na Tabela XII são mostrados os valores de q^2 e r^2 para modelos de QSAR obtidos quando os valores da atividade biológica (**y**) foram aleatorizados dez vezes, usando os valores originais dos descritores.

Tabela XI: Resultados do procedimento de validação interna por LNO para o melhor modelo.

n	$q^2_{\text{LNO}(1)}$	$q^2_{\text{LNO}(2)}$	$q^2_{\text{LNO}(3)}$
2	0,50	0,57	0,47
3	0,53	0,53	0,46
4	0,48	0,62	0,56
5	0,55	0,43	0,63
6	0,56	0,45	0,48
7	0,56	0,66	0,59
8	0,48	0,45	0,51
9	0,49	0,57	0,55
10	0,48	0,30	0,51

Tabela XII: Valores de q^2 e r^2 obtidos para os dez novos modelos construídos no processo de aleatorização do y .

aleatorização	q^2	r^2
1	-0,17	0,19
2	-0,28	0,14
3	-0,83	0,06
4	-0,38	0,28
5	-0,33	0,08
6	-0,38	0,08
7	-0,53	0,06
8	-0,12	0,24
9	-0,39	0,11
10	-0,39	0,19

O processo de validação interna por LNO (capacidade de previsão interna) e aleatorização do y (que avalia a probabilidade de correlações) foram realizadas para testar a robustez do modelo. Bons modelos de QSAR devem ter valor de q^2 de LNO próximos ao valor de q^2 do modelo obtido. Além disso, o valor individual do q^2 de LNO deve ser próximo da média dos valores, $\langle q^2 \rangle$, sendo que a faixa de oscilação aceita é 0,1. Todos os valores de q^2 (Tabela XI) são próximos do q^2 do modelo (0,60). Ainda, a oscilação dos valores de q^2 foram de 0,00 a 0,08 em comparação com a média ($\langle q^2 \rangle = 0,52$), indicando boa capacidade de previsão interna.

Se durante a aplicação de um teste de aleatorização do y muitos modelos apresentarem valores aceitáveis de q^2 para a mesma série de descritores, não há relação estrutura-atividade real e, conseqüentemente, qualquer interpretação desses modelos de QSAR obtidos desta forma é espúria. Todos os modelos obtidos com a aleatorização apresentaram valores baixos de q^2 e r^2 (Tabela XII). Isso significa que o modelo de QSAR obtido é aceitável, como é o caso do modelo 2, e portanto, pode ser usado para o estudo das REA.

A validação externa do modelo foi feita usando cinco compostos (conjunto de teste) que não foram utilizados na construção do modelo. O pK_i de quatro compostos foram bem previstos, ou seja, com resíduo de previsão menor que o DP do modelo (DP = 0,2), o que reflete capacidade preditiva do modelo de 80% (Tabela XIII).

Tabela XIII: Validação externa do modelo (conjunto de teste; $N = 5$).

Composto	pK_i observado	pK_i previsto	Resíduo
7	4,34	4,35	-0,01
9	4,64	4,52	0,12
12	4,21	4,41	-0,20
14	5,10	5,34	-0,24
18	4,96	5,37	-0,41

Para testar a capacidade preditiva externa do modelo 2, calculou-se o valor de pK_i de uma série de compostos (conjunto de teste) utilizando o modelo. Quatro entre cinco ligantes do conjunto de teste tiveram resíduos cujos valores absolutos foram menores ou iguais ao valor do desvio padrão do modelo ($DP = 0,2$) (Tabela XIII). Estes dados indicam que o modelo 2 tem capacidade de previsão de 80%, o que é considerado um bom poder de previsão.

O composto 18 não teve sua atividade biológica bem prevista pelo modelo 2, provavelmente devido a suas propriedades eletrônicas e de partição. As propriedades eletrônicas e de partição estão envolvidas no processo de interação ligante-receptor, e consequentemente, são cruciais para causar a resposta biológica desejável. Os valores de μ_x e $\log D_{1.5}$ (3,85 Debyes e -1,93, respectivamente) foram bastante distintos em comparação com aqueles encontrados para os compostos 7, 9, 12 e 14.

Foi possível concluir que a rota sintética escolhida para a obtenção dos compostos é útil para obter os intermediários necessários para prosseguir com o projeto. Apesar disso, algumas reações novas foram realizadas com o objetivo de testar novas rotas sintéticas e possivelmente obter outros análogos potencialmente ativos.

A superfície de resposta para a síntese do alil-1-naftil éter possibilitou a construção de um modelo útil para prever o rendimento máximo, de forma a conseguir as melhores condições reacionais.

Foi possível sintetizar os compostos finais contendo o núcleo benzodihidrofurânico, entretanto, o processo de síntese precisa ainda ser otimizado, para melhorar o rendimento e obter o composto com pureza adequada para os ensaios biológicos.

O estudo de QSAR de compostos com atividade antagonista H_4 obtidos da literatura gerou um modelo validado interna e externamente para prever a atividade de compostos indólicos e benzimidazólicos, com capacidade preditiva de cerca de 80%.

Pretende-se, futuramente, iniciar ensaios biológicos, além de continuar os estudos teóricos de modelagem molecular e QSAR de compostos agonistas 5-HT_{2C} de forma a prever a atividade serotoninérgica dos compostos planejados nesse trabalho.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, D.R.; BENTLEY, J.M.; BENWELL, K.R.; BICKERDIKE, M.J.; BODKIN, C.D.; CLIFF, I.A.; DOURISH, C.T.; GEORGE, A.R.; KENNETT, G.A.; KNIGHT, A.R.; MALCOLM, C.S.; MANSEL, H.L.; MISRA, A.; QUIRK, K.; ROFFEY, J.R.A.; VICKERS, S.P. Pyrrolo(iso)quinoline derivatives as 5-HT_{2C} receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 16, p. 677-680, 2006.
- ALAJARÍN, M.; VIDAL, A.; ORTÍN, M. Thermal cyclization of *N*-[2-(2-propenyl)-1-naphthyl] ketenimines: intramolecular Diels–Alder reaction versus [1,5] hydrogen migration. Synthesis of dibenz[*b,h*]acridines and benzo[*h*]quinolines. *Tetrahedron*, v. 61, p. 7613-7621, 2005.
- ALCAIDE, B.; ALMENDROS, P.; ALONSO, J.M. Ruthenium-catalyzed chemoselective *N*-allyl cleavage: novel grubbs carbene mediated deprotection of allylic amines. *Chem.-Eur. J.*, v. 9, p. 5793-5799, 2003.
- ALTENBACH, R.J.; ADAIR, R.M.; BETTENCOURT, B.M.; BLACK, L.A.; FIX-STENZEL, S.R.; GOPALAKRISHNAN, S.M.; HSIEH, G.C.; LIU, H.; MARSH, K.C.; MCPHERSON, M.J.; MILICIC, I.; MILLER, T.R.; VOTHERMS, T.A.; WARRIOR, U.; WETTER, J.M.; WISHART, N.; WITTE, D.G.; HONORE, P.; ESBENSHADE, T.A.; HANCOCK, A.A.; BRIONI, J.D.; COWART, M.D. Structure-activity studies on a series of 2-aminopyrimidine-containing histamine H₄ receptors ligands. *J. Med. Chem.*, v. 51, p. 6571-6580, 2008.
- AMIN, A.H.; CRAWFORD, T.B.B.; GADDUM, J.H. The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. *J. Physiol.*, v. 125, p. 596-618, 1954.
- ANDRADE, C.H.; PASQUALOTO, K.F.M.; FERREIRA, E.I.; HOPFINGER, A.J. 4D-QSAR: perspectives in drug design. *Molecules*, v. 15, p. 3281-3294, 2010.
- ANTONIOLETTI, R.; BONADIES, F.; SCETTRI, A. A convenient approach to furan derivatives by I₂-induced cyclisation of 2-alkenyl substituted 1,3-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Lett.*, v. 29, p. 4987-4990, 1988.

- ARIËNS, E.J.; SIMONIS, A.M. Design of bioactive compounds. *Top. Curr. Chem.*, v. 52, p. 1-61, 1974.
- ARNT, J.; OLSEN, C.K. 5-HT₆ receptor ligands and their antipsychotic potential. *Int. Rev. Neurobiol.*, v. 96, p. 141-161, 2011.
- ARRANG, J.M.; GARBARG, M.; SCHWARTZ, J.C. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H₃) of histamine receptor. *Nature*, v. 302, p. 832-837, 1983.
- AUSTIN, R.P.; BARTON, P.; BONNERT, R.V.; BROWN, R.C.; CAGE, P.A.; CHESHIRE, D.R.; DAVIS, A.M.; DOUGALL, I.G.; INCE, F.; PAIRAUDEAU, G.; YOUNG, A. QSAR and the rational design of long-acting dual d₂-receptor/ β_2 -adrenoceptor agonists. *J. Med. Chem.*, v. 46, p. 3210-3220, 2003.
- BACHMANN, K.A.; LEWIS, J.D.; FULLER, M.A.; BONFIGLIO, M.F. *Interações medicamentosas*. Barueri: Manole, 2006, 888p.
- BALL, D.I.; BRITTAIN, R.T.; COLEMAN, R.A.; DENYER, L.H.; JACK, D.; JOHNSON, M.; LUNTS, L.H.C.; NIALS, A.T.; SHELDRIK, K.E.; SKIDMORE, I.F. Salmeterol, a novel, long-acting β_2 -adrenoceptor agonist: characterization of pharmacological activity in vitro and in vivo. *Br. J. Pharmacol.*, v. 104, p. 665-671, 1991.
- BARALDI, G.; SIMONI, D.; MANFERDINI, S. Na improved preparation of enamínones from 1,3-diketones and ammonium acetate or amine acetates. *Synthesis*, p. 902-903, 1983
- BARNES, N.M.; SHARP, T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacol.*, v. 38, p. 1083-1152, 1999.
- BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2008. 536p.

- BAY, E.; BAK, D.A.; TIMONY, P.E.; LEONE-BAY, A. Preparation of aryl chlorides from phenols. *J. Org. Chem.*, v. 55, p. 3415-3417, 1990.
- BELSITO, D.V. Second-generation antihistamines for the treatment of chronic idiopathic urticarial. *J. Drugs Dermatol.*, v. 9, p. 503-512, 2010.
- BICKERDIKE, M.J.; VICKERS, S.P.; DOURISH, C.T. 5-HT_{2C} receptor modulation and the treatment of obesity. *Diabetes Obes. Metab.*, v. 1, p. 207-214, 1999.
- BISWAS, D.; ROY, S.; SEN, S. A simple approach for indexing the oral druglikeness of a compound: Discriminating druglike compounds from nondruglike ones. *J. Chem. Inf. Model.*, v. 46, p. 1394-1401, 2006.
- BLOCK, J.H.V.; BEALE Jr., J.M. (Eds.) *Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*, 11th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 991p.
- BLONDEL, O.; GASTINEAU, M.; DAHMOUNE, Y.; LANGLOIS, M.; FISCHMEISTER, R. Cloning, expression, and pharmacology of four human 5-hydroxytryptamine₄ receptor isoforms produced by alternative splicing in the carboxyl terminus. *J. Neurochem.*, v. 70, p. 2252-2261, 1998.
- BOCKAERT, J.; CLAEYSEN, S.; COMPAN, V.; DUMUIS, A. 5-HT₄ receptors, a place in the sun: act two. *Curr. Opin. Pharmacol.*, v. 11, p. 87-93, 2011.
- BOCKAERT, J.; CLAEYSEN, S.; COMPAN, V.; DUMUIS, A. 5-HT₄ receptors: history, molecular pharmacology and brain functions. *Neuropharmacol.*, v. 55, p. 922-931, 2008.
- BOES, F.G.; MARTIN, I.L. Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacol.*, v. 33, p. 275-317, 1994.
- BÖS, M.; JENCK, F.; MARTIN, J.R.; MOREAU, J.L.; SLEIGHT, A.J.; WICHMANN, J.; WIDMER, U. Novel agonists of 5-HT_{2C} receptors. Synthesis and biological evaluation of substituted 2-(indol-1-yl)-1-methylethylamines and 2-(indeno[1,2-

b]pyrrole-1-yl)-1-methylethylamines. Improved therapeutics of obsessive compulsive disorder. *J. Med. Chem.*, v. 40, p. 2762-2769, 1997.

BRADSHAW, J.; BRITAIN, R.T.; COLEMAN, R.A.; JACK, D.; KENNEDY, I.; LUNTS, L.H.C.; SKIDMORE, I.F. The design of salmeterol, a long-acting selective β_2 -adrenoceptor agonist. *Br. J. Pharmacol.*, v. 92, p. 590P, 1987.

BRANDT, C.A.; SILVA, A.C.M.P.; PANCOTE, C.G.; BRITO, C.L.; SILVEIRA, M.A.B. Efficient synthetic method of β -enaminoester using ultrasound. *Synthesis*, v. 10, p. 1557-1559, 2004.

BRENEMAN, C.M.; WIBERG, K.B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. *J. Comp. Chem.*, v. 11, p. 361-373, 1990.

BRIMBLECOMBE, R.W.; DUNCAN, W.A.M.; DURANT, G.J.; EMMETT, J.C.; GANELLIN, C.R.; PARSONS, M.E. Cimetidine – non-thiourea H_2 -receptor antagonist. *J. Int. Med. Res.*, v. 3, p. 86-92, 1975.

BRUNTON, L.; PARKER, K.; BLUMENTHAL, D.; BRUXTON, I. (Eds.) *Goodman & Gilman manual de farmacologia e terapêutica*. 1 ed., São Paulo: McGraw-Hill, 2010. 1220p.

BUCKLAND, K.F.; WILLIAMS, T.J.; CONROY, D.M. Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils *via* the H_4 receptor. *Br. J. Pharmacol.*, v. 140, p. 1117-1127, 2003.

CAÑETE, A.; MELÉNDREZ, M.X.; SAITZ, C.; ZANOCCO, A.L. Synthesis of aminonaphthalene derivatives using the Bucherer reaction under microwave irradiation. *Synth. Commun.*, v. 31, p. 2143-2148, 2001.

CARVALHO, I.; PUPO, M.T.; BORGES, A.D.L.; BERNARDES, L.S.C. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. *Quím. Nova*, v. 26, p. 428-438, 2003.

- CASTRO, A.M.M. Claisen rearrangement over the past nine decades. *Chem. Rev.*, v. 104, p. 2939-3002, 2004.
- CELANIRE, S.; WIJTMANS, M.; TALAGA, P.; LEURS, R.; DE ESCH, I.J.P. Histamine H₃ receptor antagonists reach out for the clinic. *Drug Discov. Today*, v. 10, p. 1613-1627, 2005.
- CHEMAXON, Ltd. *MarvinBeans version 5.1.5*. Budapest, HUN, 2009.
- CLAISEN, L. Umlagerung von phenol-allylthern in C-allyl-phenole. *Ber.*, v. 45, p. 3157, 1912.
- CORUZZI, G.; MORINI, G.; ADAMI, M.; GRANDI, D. Role of histamine H₃ receptors in the regulation of gastric functions. *J. Physiol. Pharmacol.*, v. 52, p. 539-553, 2001.
- COWART, M.; PRATT, J.K.; STEWART, A.O.; BENNANI, Y.L.; ESBENSHADE, T.A.; HANCOCK, A.P. A new class of potent non-imidazole H₃ antagonists: 2-aminoethylbenzofurans. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 14, p. 689-693, 2004.
- CRAIG, P.N. Interdependence between physical parameters and selection of substituent groups for correlation studies. *J. Med. Chem.*, v. 14, p. 680-684, 1971.
- CRAMER, R.D.III; PATTERSON, D.E.; BUNCE, J.D. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 110, p. 5959-5967, 1988.
- CRAVOTTO, G.; CINTAS, P. Forcing and controlling chemical reactions with ultrasound. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 46, p. 5476-5478, 2007.
- CRONIN, N.B.; BADASSO, M.O.; TICKLE, I.J.; DREYER, T.; HOOVER, D.J.; ROSATI, R.L.; HUMBLET, C.C.; LUNNEY, E.A.; COOPER, J.B. X-ray structures of five renin inhibitors bound to saccharopepsin: exploration of active-site specificity. *J. Mol. Biol.*, v. 303, p. 745-760, 2000.

- DAUGHERTY, B.L. Histamine H₄ antagonism: a therapy for chronic allergy? *Br. J. Pharmacol.*, v. 142, p. 5-7, 2004.
- DE VRY, J. 5-HT_{1A} receptor agonists: Recent developments and controversial issues. *Psychopharmacol.*, v. 121, p. 1-26, 1995.
- DE-OLIVEIRA, E.O.; BRANDT, C.A.; SILVEIRA, M.A.B.; GLENNON, R.A. Synthesis of pyrrolidine-substituted benzamides via iodocyclization of β -enaminoesters. *Tetrahedron Lett.*, v. 48, p. 6393-6396, 2007.
- DEWAR, M.J.S.; ZOEBISCH, E.G.; HEALY, E.F.; STEWART, J.J.P. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 107, p. 3902-3909, 1985.
- DODDS, E.C.; GOLDBERG, L.; LAWSON, W.; ROBINSON, R. Oestrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature*, v. 141, p. 247-248, 1938.
- DOHERTY, D. MOLSIM: *Molecular Mechanics and Dynamics Simulation Software*. UserMs Guide, version 3.2, The Chem21 Group, Inc., Lake Forest, IL, 1997.
- DROR, O.; SHULMAN-PELEG, A.; NUSSINOV, R.; WOLFSON, H.J. Predicting molecular interactions *in silico*. I. A guide to pharmacophore identification and its application to drug design. *Curr. Med. Chem.*, v. 11, p. 71-90, 2004.
- DUKAT, M. 5-HT₃ receptor agonists: a pharmacophoric journey. *Curr. Med. Chem.*, v. 4, p. 77-94, 2004.
- ENNIS, M.D.; HOFFMAN, R.L.; GHAZAL, N.B.; OLSON, R.M.; KNAUER, C.S.; CHIO, C.L.; HYSLOP, D.K.; CAMPBELL, J.E.; FITZGERALD, L.W.; NICHOLS, N.F.; SVENSSON, K.A.; McCALL, R.B.; HABER, C.L.; KAGEY, M.L.; DIHN, D.C. 2,3,4,5-tetrahydro- and 2,3,4,5,11,11a-hexahydro-1H-[1,4]diazepino[1,7-a]indoles: new templates for 5-HT_{2C} agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 13, p. 2369-2372, 2003.

- ERSPAMER, V.; ASERO, B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature*, v. 169, p. 800-801, 1952.
- ESBENSHADE, T.A.; FOX, G.B.; KRUEGER, K.M.; BARANOWSKI, J.L.; MILLER, T.R.; KANG, C.H.; DENNY, L.I.; WITTE, D.G.; YAO, B.B.; PAN, J.B.; FAGHIH, R.; BENNANI, Y.L.; WILLIAMS, M.; HANCOCK, A.A. Pharmacological and behavioral properties of A-349821, a selective and potent human histamine H₃ receptor antagonist. *Biochem. Pharmacol.*, v. 68, p. 933-945, 2004.
- EVANS, S.M.; HUANG, B.S.; FENG, D.; GALL, M.; TSAI, C.; BARISO, C.; TAYLOR, C.A.; WYNN, R.L. Probing the 5-HT₃ receptor site using novel indole-3-glyoxylic acid derivatives. *Med. Chem. Res.*, v. 3, p. 386-406, 1993.
- FARBER, L.; HAUS, U.; SPATH, M.; DRECHSLER, S. Physiology and pathophysiology of the 5-HT₃ receptor. *Scand. J. Rheumatol.*, v. 33, p. 2-8, 2004.
- FAVIA, A.D. Theoretical and computational approaches to ligand-based drug discovery. *Front. Biosci.*, v. 16, p. 1276-1290, 2011.
- FERNANDES, J.P.S.; CARVALHO, B.S.; LUCHEZ, C.V.; POLITI, M.J.; BRANDT, C.A. Optimization of the ultrasound-assisted synthesis of allyl 1-naphthyl ether using response surface methodology. *Ultrason. Sonochem.*, v. 18, p. 489-493, 2011a.
- FERNANDES, J.P.S.; PASQUALOTO, K.F.M.; FERREIRA, E.I.; BRANDT, C.A. Molecular modeling and QSAR studies of a set of indole and benzimidazole derivatives as H₄ receptor antagonists. *J. Mol. Model.*, v. 17, p. 921-928, 2011b.
- FORJAN, D.M.; KONTREC, D.; VINKOVIC, V. Performance of brush-type HPLC chiral stationary phases with tertiary amide in the connecting tether. *Chirality*, v. 18, p. 857-869, 2006.

- FOURNEAU, E.; BOVET, D. Recherches sur l'action sympatholytique d'un nouveau derive du dioxane. *Arch. Int. Pharmacodyn.* v. 46, p. 178-191, 1933.
- FOUSTERIS, M.; CHEVRIN, C.; LE-BRAS, J.; MUZART, J. Water-promoted iodocyclization of 2-allylphenols. *Green Chem.*, v. 8, p. 522-523, 2006.
- GADDUM, J.H.; HAMEED, K.A. Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Br. J. Pharmacol.*, v. 9, p. 240-248, 1954.
- GAKHAR, L.; MALIK, Z.A.; ALLEN, C.C.; LIPSCOMB, D.A.; LARKIN, M.J.; RAMASWAMY, S. Structure and increased thermostability of *Rhodococcus* sp. naphthalene 1,2-dioxygenase. *J. Bacteriol.*, v. 187, p. 7222-7231, 2005.
- GAN, K.H.; JHONG, C.J.; SHUE, Y.J.; YANG, S.C. Platinum-catalyzed allylation of aminonaphthalenes with allylic acetates in water. *Tetrahedron*, v. 64, p. 9625-9629, 2008.
- GASTER, L.M.; KING, F.D. Serotonin 5-HT₃ and 5-HT₄ receptor antagonists. *Med. Res. Rev.*, v. 17, p. 163-214, 1997.
- GAUSSIAN, Inc. *Gaussian 03W version 6.0*. Pittsburg, SA, 2003.
- GEDYE, R.; SMITH, F.; WESTAWAY, K.; ALI, H.; BALDISERA, L.; LABERGE, L.; ROUSELL, J. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Lett.*, v. 27, p. 279-282, 1986.
- GEISSER, S. The predictive sample reuse method with application. *J. Am. Stat. Assoc.*, v. 70, p. 320-328, 1975.
- GERSELL, L.J.; ATKINS, J.H. A brief history of novel drug discovery technologies. *Nat. Rev. Drug Discov.*, v. 2, p. 321-327, 2003.
- GIGUERE, R.J.; BRAY, T.L.; DUNCAN, S.M. Application of comercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Lett.*, v. 27, p. 4945-4948, 1986.

- GIMÉNEZ, B.G.; SANTOS, M.S.; FERRARINI, M.; FERNANDES, J.P.S. Evaluation of blockbuster drugs under the Rule-of-five. *Pharmazie*, v. 65, p. 148-152, 2010.
- GLEN, W.G.; DUNN, W.J.; SCOTT, D.R. Principal components analysis and partial least-squares regression. *Tetrahedron Comput. Methodol.*, v. 2, p. 349-354, 1989.
- GLENNON, R.A.; DUKAT, M. Serotonergic receptors and drugs affecting serotonergic system. In: LEMKE, T.L.; WILLIAMS, D.A.; ROCHE, V.F.; ZITO, S.W. (Eds.) *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 7 ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 365-396, 2012.
- GLENNON, R.A.; ISMAIEL, A.E.M.; MCCARTHY, B.G.; PEROUTKA, S.J. Binding of arylpiperazines to 5-HT₃ serotonin receptors – results of a structure-affinity study. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 168, p. 387-392, 1989.
- GOLBRAIKH, A.; TROPSHA, A. Beware of q^2 ! *J. Mol. Graph. Mod.*, v. 20, p. 269-276, 2002.
- GOLIGHTLY, L.K.; GREOS, L.S. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs*, v. 65, p. 341-384, 2005.
- GORE, P.M.; HANCOCK, A.P.; HODGSON, S.T. New substituted quinoline compounds are histamine H1 receptor antagonists useful to treat e.g. inflammatory diseases, allergic rhinitis, urticaria, bronchitis asthma, chronic obstructive pulmonary disease, sinusitis and nephritis. *Pat. WO2010094643-A1*, 2010.
- GRAILHE, R.; GRABTREE, G.W.; HEN, R. Human 5-HT₅ receptors: The 5-HT_{5A} receptor is functional but the 5-HT_{5B} receptor was lost during mammalian evolution. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 418, p. 157-167, 2001.
- GREEN, A.R. Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine. *Br. J. Pharmacol.*, v. 147, p. S145-S152, 2006.

- GRIMM, H.G. On construction and sizes of non-metallic hydrides. *Z. Elektrochemie*, v. 31, p. 474-480, 1925.
- GROSS, P.J.; BRÄSE, S. The total synthesis of (±)-fumimycin. *Chem. Eur. J.*, v. 16, p. 12660-12667, 2010.
- GUPTA, M. Zinc catalyzed Claisen rearrangement of allyl aryl ethers to o-allylated phenols in liquid phase. *Open Catalysis J.*, v. 3, p. 40-43, 2010.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de fisiologia médica*. 11 ed. São Paulo: Elsevier, 2006. 1264p.
- HAMEL, E. 5-HT_{1D} receptor: Pharmacology and therapeutical potential. *Serotonin*, v. 1, p. 19-29, 1996.
- HEGDE, S.S.; EGLEN, R.M. Peripheral 5-HT₄ receptors. *FASEB J.*, v. 10, p. 1398-1407, 1996.
- HOPFINGER, A.J.; WANG, S.; TOKARSKI, J.S.; JIN, B.; ALBUQUERQUE, M.; MADHAV, P.J.; DURAISWAMI, C. Construction of 3D-QSAR models using the 4D-QSAR analysis formalism. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 119, p.10509-10524, 1997.
- HUTCHESON, J.D.; SETOLA, V.; ROTH, B.L.; MERRYMAN, W.D. Serotonin receptors and heart valve disease - it was meant 2B. *Pharmacol. Ther.*, v. 132, p. 146-157, 2011.
- HUCK, B.R.; LLAMAS, L.; ROBARGE, M.J.; DENT, T.C.; SONG, J.; HODNICK, W.F.; CRUMRINE, C.; STRICKER-KRONGRAD, A.; HARRINGTON, J.; BRUNDEN, K.R.; BENNANI, Y.L. The design and synthesis of a tricyclic single-nitrogen scaffold that serves as a 5-HT_{2C} receptor agonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 16, p. 4130-4134, 2006.
- HYPERCUBE, Inc. *Hyperchem 7.51 for Windows*. Gainesville, FL, 2002.

- INATA, S.; KURATA, R. Thermal rearrangement of *N*-(substituted allyl)-1-naphthylamines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, v. 54, p. 1581-1582, 1981.
- JABLONOWSKI, J.A.; GRICE, C.A.; CHAI, W.; DVORAK, C.A.; VENABLE, J.D.; KWOK, A.K.; LY, K.S.; WEI, J.; BAKER, S.M.; DESAI, P.J.; JIANG, W.; WILSON, S.J.; THURMOND, R.L.; KARLSSON, L.; EDWARDS, J.P.; LOVENBERG, T.W.; CARRUTHERS, N.I. The first potent and selective non-imidazole human histamine H₄ receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, v. 46, p. 3957-3960, 2003.
- JENSEN, N.H.; CREMERS, T.I.; SOTTY, F. Therapeutic potential of 5-HT_{2C} receptor ligands. *ScientificWorldJournal*, v. 10, p. 1870-1885, 2010.
- KAPETANOVIC, I.M. Computer-aided drug discovery and development (CADD): *in silico*-chemico-biological approach. *Chem. Biol. Interact.*, v. 171, p. 165-176, 2008.
- KARKI, R.G.; KULKARNI, V.M. Three-dimensional quantitative structure–activity relationship (3D-QSAR) of 3-aryloxazolidin-2-one antibacterials. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 9, p. 3153-3160, 2001.
- KELLER, T.H.; PICHOTA, A.; YIN, Z. A practical view of ‘druggability’. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, v. 10, p. 357-361, 2006.
- KENNETT, G.A.; CURZON, G. Evidence that hypophagia induced by mCPP and TFMPP requires 5-HT_{1C} and 5-HT_{1B} receptors; hypophagia induced by RU 24969 only requires 5-HT_{1B} receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 96, p. 93-100, 1988.
- KISS, R.; KISS, B.; KONCZOL, A.; SZALAI, F.; JELINEK, I.; LASZLO, V.; NOSZAL, B.; FALUS, A.; KESERU, G.M. Discovery of novel human histamine H₄ receptor ligands by large-scale structure-based virtual screening. *J. Med. Chem.*, v. 51, p. 3145-3153, 2008.

KITCHEN, D.B.; DECORNEZ, H.; FURR, J.R.; BAJORATH, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.*, v. 3, p. 935-949, 2004.

KLEBE, G.; ABRAHAM, U.; MIETZNER, T. Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity. *J. Med. Chem.*, v. 37, p. 4130-4146, 1994.

KLOPMAN, G.; LI, J.; WANG, S. Computer automated logP calculations based on an extended group contribution approach. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, v. 34, p. 752-781, 1994.

KONGKATHIP, N.; KONGKATHIP, B.; SIRIPONG, P.; SANGMA, C.; LUANGKAMIN, S.; NIYOMDECHA, M.; PATTANAPA, S.; PLYAVIRLYAGUL, S.; KONGSAEREE, P. Potent antitumor activity of synthetic 1,2-naphthoquinones and 1,4-naphthoquinones. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 11, p. 3179-3191, 2003.

KROMPIEC, S.; PIGULLA, M.; BIEG, T.; SZCZEPANKIEWICZ, W.; KUZNIK, N.; KROMPIEC, M.; KUBICKI, M. Isomerisation of *N*-allyl-*N*-arylethanamides catalysed by ruthenium complexes. *J. Mol. Catal.*, v. 189, p. 169-182, 2002.

KU, Y.Y.; GRIEME, T.; PU, Y.M.; BHATIA, A.V. A Highly efficient synthesis of a naphthalenoid histamine-3 antagonist. *Adv. Synth. Catal.*, v. 351, p. 2024-2030, 2009.

KUBINYI, H. QSAR: Hansch analysis and related approaches. v. 1, Weinheim: VCH, 1993. 240p.

KUBINYI, H. QSAR in drug design. In: GASTEIGER, J. (ed.) *Handbook of chemoinformatics*. Weinheim: Wiley-VCH, p. 1532-1554, 2003.

LANE, C.A.; HAY, D.; MOWBRAY, C.E.; PARADOWSKI, M.; SELBY, M.D.; SWAIN, N.A.; WILLIAMS, D.H. Synthesis of novel histamine H₄ receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 22, p. 1156-1159, 2012.

- LANGMUIR, I. Isomorphism, isosterism and covalence. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 41, p. 1543-1559, 1919a.
- LANGMUIR, I. The arrangement of electrons in atoms and molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 41, p. 868-934, 1919b.
- LARGHI, E.L.; KAUFMAN, T.S. A combined RCM-Bischler–Napieralski strategy towards the synthesis of the carbon skeleton of excentricine and related stephaoxocanes. *Tetrahedron*, v. 64, p. 9921-9927, 2008.
- LEACH, A.R. *Molecular modeling: principles and applications*, 2 ed., London: Pearson Prentice Hall, 2001. 744p.
- LEMKE, T.L.; WILLIAMS, D.A.; ROCHE, V.F.; ZITO, S.W. (Eds.) *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 7 ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 1500p.
- LEURS, R.; BAKER, R.A.; TIMMERMAN, H.; DE ESCH, I.J.P. The histamine receptor: from gene cloning to H₃ receptor drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.*, v. 4, p. 107-120, 2005.
- LEURS, R.; SMIT, M.J.; TIMMERMAN, H. Molecular pharmacological aspects of histamine receptors. *Pharmacol. Ther.*, v. 66, p. 413-463, 1995.
- LILL, M.A. Multi-dimensional QSAR in drug discovery. *Drug Discov. Today*, v. 12, p. 1013-1017, 2007.
- LIM, H.D.; VAN RIJN, R.M.; LING, P.; BAKKER, R.A.; THURMOND, R.L.; LEURS, R. Evaluation of histamine H₁-, H₂-, and H₃-receptor ligands at the human histamine H₄ receptor: identification of 4-methylhistamine as the first potent and selective H₄ receptor agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 314, p. 1310-1321, 2005.
- LIMA, L.M. Química medicinal moderna: desafio e contribuição brasileira. *Quím. Nova*, v. 30, p. 1456-1468, 2007.

- LIMA, L.M.; BARREIRO, E.J. Bioisosterism: A useful strategy for molecular modification and drug design. *Curr. Med. Chem.*, v. 12, p. 23-49, 2005.
- LIPINSKI, C.A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B.W.; FEENEY, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v. 23, p. 3-25, 1997.
- LIU, C.; MA, X.-J.; JIANG, X.; WILSON, S. J.; HOFSTRA, C. L.; BLEVITT, J.; PYATI, J.; LI, X.; CHAI, W.; CARRUTHERS, N.I.; LOVENBERG, T.W. Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor (H₄) expressed in bone marrow. *Mol. Pharmacol.*, v. 59, p. 420-426, 2001.
- LÓPEZ-ALONSO, V.E.; MANCILLA-DIAZ, J.M.; RITO-DOMINGO, M.; GONZÁLEZ-HERNANDEZ, B.; ESCARTÍN-PÉREZ, R.E. The effects of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} receptor agonists on behavioral satiety sequence in rats. *Neurosci. Lett.*, v. 416, p. 285-288, 2007.
- LUMMIS, S.C. The transmembrane domain of the 5-HT₃ receptors: its role in selectivity and gating. *Biochem. Soc. Trans.*, v. 32, p. 535-539, 2004.
- MACHU, T.K. Therapeutics of 5-HT₃ receptor antagonists: current uses and future directions. *Pharmacol. Ther.*, v. 130, p. 338-47, 2011.
- MAJUMDAR, K.C.; SAMANTA, S.; CHATTOPADHYAY, B.; NANDI, R.K. Synthesis of azepine- and azocine-annulated heterocycles by aromatic aza-Claisen rearrangement and ring-closing metathesis. *Synthesis*, p. 863-869, 2010.
- MANABE, N.; WONG, B.S.; CAMILLERI, M. New-generation 5-HT₄ receptor agonists: potential for treatment of gastrointestinal motility disorders. *Expert Opin. Investig. Drugs*, v. 19, p. 765-775, 2010.
- MARCH, J. *Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure*. New York: John Wiley, 1992. 1495p.

- MASUNARI, A.; TAVARES, L.C. Aplicação de estudos de QSAR-2D em derivados 5-nitro-2-tiofilidênicos com atividade antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* multi-resistente (MRSA). *Rev. Bras. Ciên. Farm.*, v. 42, p. 203-214, 2006.
- MECIAROVÁ, M.; TOMA, S.; MAGDOLEN, P. Ultrasound effect on the aromatic nucleophilic substitution reactions on some haloarenes. *Ultrason. Sonochem.*, v. 10, p. 265-270, 2003.
- MENESES, A.; PÉREZ-GARCÍA, G.; PONCE-LOPEZ, T.; CASTILLO, C. 5-HT₆ receptor memory and amnesia: behavioral pharmacology - learning and memory processes. *Int. Rev. Neurobiol.*, v. 96, p. 27-47, 2011.
- MILLER, K.J. Serotonin 5-HT_{2C} receptor agonists: potential for the treatment of obesity. *Mol. Interv.*, v. 5, p. 282-291, 2005.
- MINITAB, INC. *Minitab Statistical Software Release 16.1.0*. State College, PA, 2010.
- MINNEMAN, K.P.; WECKER, L. *Brody farmacologia humana*, 4 ed., São Paulo: Elsevier, 2006. 800p.
- MONSMA, F.J.; SHEN, Y.; WARD, R.P.; HAMBLIN, M.W.; SIBLEY, D.R. Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high-affinity for tricyclic psychotropic-drugs. *Mol. Pharmacol.*, v. 43, p. 320-327, 1993.
- MORGON, N.H.; COUTINHO, K. (Eds.) *Métodos de química teórica e modelagem molecular*, São Paulo: Livraria da Física, 2007. 539p.
- MORREALE, A.; IRIEPA, I.; GALVEZ, E. The 5-HT₃ and nACh ionotropic receptors: a perspective from the computational chemistry point of view. *Curr. Med. Chem.*, v. 9, p. 99-125, 2002.
- NANDI, S.; RAY, J. Palladium-catalyzed cyclization/cyclopropanation reaction for the synthesis of fused N-containing heterocycles. *Tetrahedron Lett.*, v. 50, p. 6993-6997, 2009.

- NELSON, D.L. 5-HT₅ receptors. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, v. 3, p. 53-58, 2004.
- NELSON, W.L. Antihistamines and related antiallergic and antiulcer agents. In: LEMKE, T.L.; WILLIAMS, D.A.; ROCHE, V.F.; ZITO, S.W. (Eds.) *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 7 ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 1045-1072, 2012.
- ODA, T.; MORIKAWA, N.; SAITO, Y.; MASUHO, Y.; MATSUMOTO, S. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J. Biol. Chem.*, v. 275, p. 36781-36786, 2000.
- OKAMOTO, T.; IWATA, S.; OHNUMA, K.; DANG, N.H.; MORIMOTO, C. Histamine H₁-receptor antagonists with immunomodulating activities: potential use for modulating T helper type 1 (Th1)/Th2 cytokine imbalance and inflammatory responses in allergic diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, v. 157, p. 27-34, 2009.
- ORITO, K.; HATAKEYAMA, T.; TAKEO, M.; SUGINOME, H.; TOKUDA, M. Synthesis of 5-iodobenzofurans and 6-iodobenzopyrans via direct iodination with mercury (II) oxide-iodine reagent. *Synthesis*, p. 23-25, 1997.
- PANCOTE, C.G.; CARVALHO, B.S.; LUCHEZ, C.V.; FERNANDES, J.P.S.; POLITI, M.J.; BRANDT, C.A. Simple and efficient access to 3-ethoxycarbonylpyrroles, benzofurans, and naphthofurans. *Synthesis*, p. 3963-3966, 2009.
- PAPIRIS, S.A.; MANALI, E.D.; KOLILEKAS, L.; TRIANTAFILLIDOU, C.; TSANGARIS, I. Acute severe asthma. New approaches to assessment and treatment. *Drugs*, v. 69, p. 2363-2391, 2009.
- PARSONS, M.E.; GANELLIN, C.R. Histamine and its receptors. *Br. J. Pharmacol.*, v. 147, p. S127-S135, 2006.
- PASSANI, M.B.; BLANDINA, P. Histamine receptors in the CNS as targets for therapeutic intervention. *Trends Pharm. Sci.*, v. 32, p. 242-249, 2011.

- PATRICK, G.L. *An introduction to medicinal chemistry*. 4th ed., Oxford: Oxford University Press, 2009. 752p.
- PITCHAI, P.; MOHAN, P.S.; GENGAN, R.M. Photo induced synthesis of methyl derivative of cryptosanguinolentine. *Indian J. Chem. Sec. B*, v. 48B, p. 692-696, 2009.
- PORTER, R.H.P.; BENWELL, K.R.; LAMB, H.; MALCOLM, C.S.; ALLEN, N.H.; REVELL, D.F.; ADAMS, D.R.; SHEARDOWN, M.J. Functional characterization of agonists at recombinant human 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors in CHO-K1 cells. *Br. J. Pharmacol.*, v. 128, p. 13-20, 1999.
- PRIPP, A.H. Quantitative structure-activity relationship of prolyl oligopeptidase inhibitory peptides derived from β -casein using simple amino acid descriptors. *J. Agric. Food Chem.*, v. 54, p. 224-228, 2006.
- PYTLIAK, M.; VARGOVÁ, V.; MECHÍROVÁ, V.; FELŠÖCI, M. Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications. *Physiol. Res.*, v. 60, p. 15-25, 2011.
- RAMACHARY, D.B.; NARAYANA, V.V.; RAMAKUMAR, K. A new one-pot synthetic approach to the highly functionalized (*Z*)-2-(buta-1,3-dienyl)phenols and 2-methyl-2*H*-chromenes: use of amine, ruthenium and base-catalysis. *Eur. J. Org. Chem.*, p. 3907-3911, 2008.
- RANDO, D.G.; SATO, D.N.; SIQUEIRA, L.; MALVEZZI, A.; LEITE, C.Q.F.; AMARAL, A.T.; FERREIRA, E.I.; TAVARES, L.C. Potential tuberculostatic agents. Topliss application on benzoic acid [(5-nitro-thiophen-2-yl)-methylene]-hydrazide series. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 10, p. 557-560, 2002.
- RAPPORT, M.M. Serum vasoconstrictor (serotonin). V. The presence of creatinine in the complex: a proposed structure of the vasoconstrictor principle. *J. Biol. Chem.*, v. 180, p. 961-969, 1949.

- REYNOLDS, G.A.; HAUSER, C.H. 2-methyl-4-hydroxyquinoline. *Org. Synth. Coll.*, n. 3, p. 593-594, 1955.
- RIEGEL, B.; LAPPIN, G.R.; ADELSON, B.H.; JACKSON, R.I.; ALBISETTI, C.J.; DODSON, R.M.; BAKER, R.H. The synthesis of some 4-quinolinols and 4-chloroquinolines by the ethoxymethylenemalonic ester method. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 68, p. 1264-1266, 1946.
- RIVARA, M.; ZULIANI, V.; COCCONCELLI, G.; MORINI, G.; COMINI, M.; RIVARA, S.; MOR, M.; BORDI, F.; BAROCELLI, E.; BALLABENI, V.; BERTONI, S.; PLAZZI, P.V. Synthesis and biological evaluation of new non-imidazole H₃-receptor antagonists of the 2-aminobenzimidazole series. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 14, p. 1413-1424, 2006.
- ROBINSON, D.D.; WINN, P.J.; LYNE, P.D.; RICHARDS, W.G. Self-organizing molecular field analysis: a tool for structure-activity studies. *J. Med. Chem.*, v. 42, p. 573-583, 1999.
- ROGERS, D. *WOLF reference manual version 5.5*. The Chem21 Group, Inc., Chicago, IL, 1994.
- ROGERS, D.; HOPFINGER, A.J. Applications of genetic function approximation to quantitative structure-activity relationships and quantitative structure-property relationships. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, v. 34, p. 854-866, 1994.
- ROSENZWEIG-LIPSON, S.; ZHANG, J.; MAZANDARANI, H.; HARRISON, B.L.; SABB, A.; SABALSKI, J.; STACK, G.; WELMAKER, G.; BARRETT, J.E.; DUNLOP, J. Antiobesity-like effects of the 5-HT_{2C} receptor agonist WAY-161503. *Brain Res.*, v. 1073-1074, p. 240-251, 2006.
- RÖVER, S.; ADAMS, D.R.; BÉRNARDEAU, A.; BENTLEY, J.M.; BICKERDIKE, M.J.; BOURSON, A.; CLIFFE, I.A.; COASSOLO, P.; DAVIDSON, J.E.P.; DOURISH, C.T.; HEBEISEN, P.; KENNETT, G.A.; KNIGHT, A.R.; MALCOLM, C.S.; MATTEI, P.; MISRA, A.; MIZRAHI, J.; MULLER, M.; PORTER, R.H.P.; RICHTER, H.; TAYLOR, S.; VICKERS, S.P. Identification of 4-methyl-

- 1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-a]indoles as 5-HT_{2C} receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 15, p. 3604-3608, 2005.
- RUF, B.M.; BHAGWAGAR, Z. The 5-HT_{1B} receptor: A novel target for the pathophysiology of depression. *Curr. Drug Targets*, v. 10, p. 1118-1138, 2009.
- SANT'ANNA, C.M.R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). *Quím. Nova*, v. 25, p. 505-512, 2002.
- SANTOS, H.C.; RIBEIRO, R.R.; FERRARINI, M.; FERNANDES, J.P.S. Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas na Zona Leste de São Paulo. *Rev. Ciên. Farm. Bas. Aplic.*, v. 30, p. 285-289, 2009.
- SAVALL, B.M.; GOMEZ, L.; CHAVEZ, F.; CURTIS, M.; MEDUNA, S.P.; KEARNEY, A.; DUNFORD, P.; COWDEN, J.; THURMOND, R.L.; GRICE, C.; EDWARDS, J.P. Tricyclic aminopyrimidine histamine H₄ receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 21, p. 6577-6581, 2011.
- SAXENA, P.R. Serotonin receptors: Subtypes, functional-responses and therapeutic relevance. *Pharmacol. Ther.*, v. 66, p. 339-368, 1995.
- SAYYED, I.A.; THAKUR, V.V.; NIKALJE, M.D.; DEWKAR, G.K.; KOTKAR, S.P.; SUDALAI, A. Asymmetric synthesis of aryloxypropanolamines via OsO₄-catalyzed asymmetric dihydroxylation. *Tetrahedron*, v. 61, p. 2831-2838, 2005.
- SCRIABINE, A. Discovery and development of major drugs currently used. In: LANDAU, R.; ACHILLADELIS, B.; SCRIBINE, A. (Eds.) *Pharmaceutical innovation*. Revolutionizing human health, Philadelphia: Chemical Heritage Foundation, p. 148-270, 1999.
- SEEBOTH, H.H. The Bucherer reaction and the preparative use of its intermediate products. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 6, p. 307-317, 1967.
- SHAH, S.N.H.; ASGHAR, S.; CHOUDHRY, M.A.; AKASH, M.S.H.; REHMAN, N.; BAKSH, S. Formulation and evaluation of natural gum-based sustained release

matrix tablets of flurbiprofen using response surface methodology. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 35, p. 1470-1478, 2009.

SHANKAR, R.; FRAPPAISE, X.; BROWN, B. LEAN drug development in R&D. *Drug Discov. Dev.*, p. 57-60, 2006.

SHIMADA, I.; MAENO, K.; KAZUTA, K.; KUBOTA, H.; KIMIZUKA, T.; KIMURA, Y.; HATANAKA, K.; NAITOU, Y.; WANIBUCHI, F.; SAKAMOTO, S.; TSUKAMOTO, S. Synthesis and structure-activity relationships of a series of substituted 2-(1*H*-furo[2,3-*g*]indazol-1-yl)ethylamine derivatives as 5-HT_{2C} receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 16, p. 1966-1982, 2008.

SILVA, M.; MENEZES, C.M.S.; FERREIRA, E.I.; LEITE, C.Q.F.; SATO, D.N.; CORREIA, C.C.; PIMENTA, C.P.; BOTELHO, K.C.A. Topliss method in the optimization of salicylic acid derivatives as potential antimycobacterial agents. *Chem. Biol. Drug Des.*, v. 71, p. 167-172, 2008.

SKINGLE, M.; BEATTIE, D.T.; SCOPE, D.I.C.; STARKEY, S.J.; CONNOR, H.E.; FENIUK, W.; TYERS, M.B. GR127935: A potent and selective 5-HT_{1D} receptor antagonist. *Behav. Brain Res.*, v. 73, p. 157-151, 1996.

SMITS, R.A.; LEURS, R.; DE ESCH, I.J.P. Major advances in the development of histamine H₄ receptor ligands. *Drug Discov. Today*, v. 14, p. 745-753, 2009.

SMITS, R.A.; LIM, H.D.; STEGINK, B.; BAKKER, R.A.; DE ESCH, I.J.P.; LEURS, R. Characterization of the histamine H₄ receptor binding site. Part 1. Synthesis and pharmacological evaluation of dibenzodiazepine derivatives. *J. Med. Chem.*, v. 49, p. 4512-4516, 2006.

SOMOGYI, A.; MUIRHEAD, M. Pharmacokinetic interactions of cimetidine. *Clin. Pharmacokinet.*, v. 12, p. 321-366, 1987.

SORENSEN, S.M.; KEHNE, J.H.; FADAYEL, G.M.; HUMPHREYS, T.M.; KETTELER, H.J.; SULLIVAN, C.K.; TAYLOR, V.L.; SCHMIDT, C.J. Characterization of the 5-HT₂ receptor antagonist MDL 100907 as a putative

atypical antipsychotic: behavioral, eletrophysiological and neurochemical studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 266, p. 684-691, 1993.

SQUIRES, L.N.; RUBAKHIN, S.S.; WADHAMS, A.A.; TALBOT, K.N.; NAKANO, H.; MOROZ, L.L.; SWEEDLER, J.V. Serotonin and its metabolism in basal deuterostomes: insights from *Strongylocentrotus purpuratus* and *Xenoturbella bocki*. *J. Exp. Biol.*, v. 213, p. 2647-2654, 2010.

STEINBAUGH, B.A.; HAMILTON, H.W.; PRASAD, J.V.N.V.; PARA, K.S.; TUMMINO, P.J.; FERGUSON, D.; LUNNEY, E.A.; BLANKLEY, C.J. A Topliss tree analysis of the HIV-protease inhibitory activity of 6-phenyl-4-hydroxy-pyran-2-ones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 6, p. 1099-1104, 1996.

STERNBACH, L. Benzodiazepine story. *J. Med. Chem.*, v. 22, p. 1-7, 1979.

TAVARES, L.C.; FERREIRA, E.I. Relações Quantitativas Estrutura-Atividade. Fundamentos e aplicações da Análise de Hansch. In: PRADO M.A.F.; BARREIRO, E.J. *Práticas de Química Farmacêutica y Medicinal*. Pamplona: Syted-Red, Iberoamericana para la Investigación, Diseño y Desarrollo de medicamentos, 2002.

TAVARES, L.C. QSAR: a abordagem de Hansch. *Quím. Nova*, v. 27, p. 631-639, 2004.

TECOTT, L.H.; SUN, L.M.; AKANA, S.F.; STRACK, A.M.; LOWENSTEIN, D.H.; DALLMAN, M.F.; JULIUS, D. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature*, v. 374, p. 542-546, 1995.

TEIXEIRA, E.F.; SANTOS, A.P.B.; BASTOS, R.S.; PINTO, A.C.; KÜMMERLE, A.E.; COELHO, R.R. O uso de aparelhos de micro-ondas domésticos em aulas experimentais de química orgânica: nitração de salicilaldeído. *Quím. Nova*, v. 33, p. 1603-1606, 2010.

TEMPONE, A.G.; SILVA, A.C.M.P.; BRANDT, C.A.; MARTINEZ, F.S.; BORBOREMA, S.E.T.; DA SILVEIRA, M.A.B.; ANDRADE H.F. Synthesis and

antileishmanial activities of novel 3-substituted quinolines. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 49, p. 1076-1080, 2005.

TEÓFILO, R.F.; FERREIRA, M.M.C. Quimiometria II: planilhas eletrônicas para cálculos de planejamentos experimentais, um tutorial. *Quím. Nova*, v. 29, p. 338-350, 2006.

TERZIOGLU, N.; VAN RIJN, R.M.; BAKKER, R.A.; DE ESCH, I.J.P.; LEURS, R. Synthesis and structure-activity relationships of indole and benzimidazole piperazines as histamine H₄ receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 14, p. 5251-5256, 2004.

THOMAS, G. *Fundamentals in medicinal chemistry*. New York: John Wiley & Sons, 2003. 285p.

THOMSEN, W.J.; GROTTICK, A.J.; MENZAGHI, F.; REYES-SALDANA, H.; ESPITIA, S.; YUSKIN, D.; WHELAN, K.; MARTIN, M.; MORGAN, M.; CHEN, W.; AL-SHAMMA, H.; SMITH, B.; CHALMERS, D.; BEHAN, D. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine_{2C} agonist: *in vitro* and *in vivo* pharmacological characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 325, p. 577-587, 2008.

THURMOND, R.L.; GELFAND, E.W.; DUNFORD, P.J. The role of histamine H₁ and H₄ receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat. Rev. Drug Discov.*, v. 7, p. 41-53, 2008.

TOPLISS, J.G. Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design. *J. Med. Chem.*, v. 15, p. 1006-1011, 1972.

TROPSHA, A.; GRAMATICA, P.; GOMBAR, V.K. The importance of being earnest: validation is the absolute essential for successful application and interpretation of QSPR models. *QSAR Comb. Sci.*, v. 22, p. 69-77, 2003.

VAN DER GOOT, H.; TIMMERMAN, H. Selective ligands as tools to study histamine receptors. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 35, p. 5-20, 2000.

- VAN DER WATERBEE MD, H.; GIFFORD, E. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nat. Rev. Drug Discov.*, v. 2, p. 192–204, 2003.
- VEBER, D.F.; JOHNSON, S.R.; CHENG, H.Y.; SMITH, B.R.; WARD, K.W.; KOPPLE, K.D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.*, v. 45, p. 2615-2623, 2002.
- VENABLE, J.D.; CAI, H.; CHAI, W.; DVORAK, C.A.; GRICE, C.A.; JABLONOWSKI, J.A.; SHAH, C.R.; KWOK, A.K.; LY, K.S.; PIO, B.; WEI, J.; DESAI, P.J.; JIANG, W.; NGUYEN, S.; LING, P.; WILSON, S.J.; DUNFORD, P.J.; THURMOND, R.L.; LOVENBERG, T.W.; KARLSSON, L.; CARRUTHERS, N.I.; EDWARDS, J.P. Preparation and biological evaluation of indole, benzimidazole and thienopyrrole piperazine carboxamides: potent human histamine H₄ antagonists. *J. Med. Chem.*, v. 48, p. 8289-8298, 2005.
- VENABLE, J.D.; THURMOND, R.L. Development and chemistry of histamine H₄ receptor ligands as potential modulators of inflammatory and allergic responses. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.*, v. 5, p. 307-322, 2006.
- VICKERS, S.P.; EASTON, N.; WEBSTER, L.J.; WYATT, A.; BICKERDIKE, M.J.; DOURISH, C.T.; KENNETT, G.A. Oral administration of the 5-HT_{2C} receptor agonist, mCPP, reduces body weight gain in rats over 28 days as a result of maintained hypophagia. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 167, p. 274-280, 2003.
- VISTOLI, G.; PEDRETTI, A.; TESTA, B. Assessing drug-likeness: what are we missing? *Drug Discov. Today*, v. 13, p. 285-294, 2008.
- VOLLHARDT, K.P.C.; SCHÖRE, N.E. *Organic chemistry: structure and function*. 5 ed., New York: W.H. Freeman, 2005. 1203p.
- WALTERS, W.P.; MURCKO, A.A.; MURCKO, M.A. Recognizing molecules with drug-like properties. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, v. 3, p. 384-387, 1999.
- WATANABE, M.; KAZUTA, Y.; HAYASHI, H.; YAMADA, S.; MATSUDA, A.; SHUTO, S. Stereochemical diversity-oriented conformational restriction strategy.

Development of potent histamine H₃ and/or H₄ receptor antagonists with an imidazolylcyclopropane structure. *J. Med. Chem.*, v. 49, p. 5587-5596, 2006.

WELMAKER, G.S.; NELSON, J.A.; SABALSKI, J.E.; SABB, A.L.; POTOSKI, J.R.; GRAZIANO, D.; KAGAN, M.; COUPET, J.; DUNLOP, J.; MAZANDARANI, H.; ROSENZWEIG-LIPSON, S.; SUKOFF, S.; ZHANG, Y. Synthesis and 5-hydroxytryptamine (5-HT) activity of 2,3,4,4a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]quinoxalin-5-(6H)ones and 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a]quinoxalines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 10, p. 1991-1994, 2000.

WERMUTH, C.G. *The practice of medicinal chemistry*. 3rd ed., Oxford: Academic Press, 2008. 942p.

WERMUTH, C.G.; GANELLIN, C.R.; LINDBERG, P.; MITSCHER, L.A. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure Appl. Chem.*, v. 70, p. 1129-1143, 1998.

WOLD, S.; ERIKSSON, L. Statistical validation of QSAR results. In: VAN DE WATERBEEMD, H. (Ed.) *Chemometric methods in molecular design*, Weinheim: VCH, p. 309-318, 1995.

WOOLLEY, M.L.; MARSDEN, C.A.; FONE, K.C. 5-HT₆ receptors. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, v. 3, p. 59-79, 2004.

WRIGHT, S.W.; RATH, V.L.; GENEREUX, P.E.; HAGEMAN, D.L.; LEVY, C.B.; MCCLURE, L.D.; MCCOID, S.C.; MCPHERSON, R.K.; SCHELHORN, T.M.; WILDER, D.E.; ZAVADOSKI, W.J.; GIBBS, E.M.; TREADWAY, J.L. 5-Chloroindoloyl glycine amide inhibitors of glycogen phosphorylase: synthesis, *in vitro*, *in vivo*, and X-ray crystallographic characterization. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 15, p. 459-465, 2005.

YOON, G.; JEONG, H.J.; KIM, J.J.; CHEON, S.H. 5-HT_{2C} receptor agonists with potential anorectic activity. *Arch. Pharm. Res.*, v. 31, p. 989-994, 2008.

ZADMARD, R.; AGHAPOOR, K.; BOLOURTCHIAN, M.; SAIDI, M.R. Solid composite copper-copper chloride assisted alkylation of naphthols promoted by microwave irradiation. *Synth. Commun.*, v. 28, p. 4495-4499, 1998.

ZUO, Z.; CHEN, G.; LUO, X.; PUAH, C.; ZHU, W.; CHEN, K.; JIANG, H. Pharmacophore-directed homology modeling and molecular dynamics simulation of g protein-coupled receptor: study of possible binding modes of 5-HT_{2C} receptor agonists. *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, v. 39, p. 413-422, 2007.

Apêndice A1

Formula	C ₉ H ₁₄ O ₃	FW	170.2057
Acquisition Time (sec)	6.6676	Comment	Mario Polli All-des1 1002/09 (Feito no INOVA)
Date Stamp	Feb 10 2009	File Name	F:\espectros doc\aldest\Nr_36076-1H.fid.tif
Nucleus	1H	Number of Transients	32000
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	36.00
Spectrum Offset (Hz)	1799.8156	Solvent	CHLOROFORM-d
		Sweep Width (Hz)	4799.33
		Temperature (degree C)	27.000

Apêndice A2

Apêndice A3

Apêndice A4

Formula	C ₁₃ H ₁₃ NO	FW	199.2484
Acquisition Time (sec)	8.1265	Comment	Mario Póti
Date Stamp	15 Aug 2007 11:47:28	File Name	QOHval 150807 T=301K
Nucleus	¹ H	Number of Transients	64
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Spectrum Offset (Hz)	1750.8059	Spectrum Type	STANDARD
		Origin	spec
		Receiver Gain	228.10
		Sweep Width (Hz)	4032.14
		Temperature (degree C)	28.000
		Original Points Count	32768
		SW (cyclical) (Hz)	4032.26
		Owner	root
		Solvent	DMSO-d6
		Frequency (MHz)	300.13

Apêndice A5

Formula	C ₁₀ H ₇ NO	FW	159.1846
Acquisition Time (sec)	8.1265	Comment	Mario Politi OHONElim 04/12/07
Date Stamp	04 Dec 2007 09:46:08	File Name	F:\spectros doc\OHONElim116d
Nucleus	1H	Number of Transients	64
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Spectrum Offset (Hz)	1755.6642	Spectrum Type	STANDARD
		Origin	spect
		Receiver Gain	143.70
		Sweep Width (Hz)	4032.14
		Original Points Count	32768
		SW (cycles) (Hz)	4032.26
		Temperature (degree C)	26.200
		Owner	root
		Solvent	CHLOROFORM-d

Apêndice A6

Apêndice

Formula	C₁₃H₁₇NO
FW	225.1449

Apêndice A8

Apêndice A9

Apêndice A10

Apêndice A11

Apêndice

Formula	$C_{10}H_{14}N$	PW	223.3129
Acquisition Time (sec)	5.0463		
Date	20 Aug 2012 10:30		
File Name	Filespectros.doc		
Number of Transients	32		
Points Count	32768		
Solvent	CHLOROFORM-		
Sweep Width (Hz)	6493.31

Apêndice A14

Formula	C ₁₆ H ₁₇ N	FW	223.3129
Acquisition Time (sec)	0.8389	Comment	Michelle dialinafilamina 16/08/12 T=298K All300 31/ago/2012 (66871)
Date	31 Aug 2012 09:08:48	Date Stamp	31 Aug 2012 09:08:48
File Name	F:\espectros doc\dialinafilamina 13C\2.fid	Frequency (MHz)	75.47
Number of Transients	1261	Original Points Count	16384
Points Count	16384	Receiver Gain	20.20
Solvent	CHLOROFORM-d	Pulse Sequence	zgpg30
Sweep Width (Hz)	19530.06	Spectrum Offset (Hz)	8301.4531
		Spectrum Type	STANDARD
		Temperature (degree C)	24.633

Apêndice A15

Apêndice A16

Formula	C ₁₃ H ₁₂ O	FW	184.2338
Acquisition Time (sec)	8.1265	Comment	Mario Politi NAFTCLJP 08/12/08 T=300K
Date Stamp	08 Dec 2008 11:02:56	File Name	F:\espectros doc\NAFTCLJP3\fid
Nucleus	¹ H	Origin	spect
Points Count	32768	Number of Transients	64
Spectrum Offset (Hz)	1747.1200	Pulse Sequence	zg30
		Receiver Gain	181.00
		Sweep Width (Hz)	4032.14
		Spectrum Type	STANDARD
		Original Points Count	32768
		SW (Hz)	4032.26
		Temperature (degree C)	27.100
		Frequency (MHz)	300.13
		Owner	root
		Solvent	CHLOROFORM-d

Apêndice A17

Apêndice A18

Apêndice A19

Formula C ₁₃ H ₁₁ IO		FW	310.1303
Acquisition Time (sec)	8.1265	Comment	12 Nov 2007 09:20:32
Date Stamp	12 Nov 2007 09:20:32	File Name	Mario Politi naftol-cidi 12/11/07
Nucleus	1H	Number of Transients	64
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Spectrum Offset (Hz)	1753.6150	Spectrum Type	STANDARD
		Origin	spect
		Receiver Gain	645.10
		Sweep Width (Hz)	4032.14
		Original Points Count	32768
		SW (cycles) (Hz)	4032.26
		Owner	root
		Solvent	CHLOROFORM-d
		Temperature (degrees C)	25.500

Apêndice A20

Formula C ₁₃ H ₁₁ IO		FW 310.1303	
Acquisition Time (sec)	1.6712	Comment	23 Nov 2007 16:27:12
Date Stamp	23 Nov 2007 16:27:12	File Name	Mario Polli alfanaf-cicli 23/11/07
Nucleus	13C	Number of Transients	40960
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Spectrum Offset (Hz)	8301.4551	Spectrum Type	STANDARD
		Origin	F:\espectros doc\alfanaf-cicli\15.fid
		Receiver Gain	32768.00
		Original Points Count	32768
		SW(cyclical) (Hz)	19607.84
		Temperature (degree C)	26.000
		Owner	root
		Solvent	CHLOROFORM-d
		Frequency (MHz)	75.47

Apêndice A21

Formula	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O	FW	218.2948
Acquisition Time (sec)	7.6153	Comment	Joao Paulo (benzo2Hfuranil)metiliperazina T=25C AIII300 05/jul/2012 (65337)
Date	05 Jul 2012 14:07:28	Date Stamp	05 Jul 2012 14:07:28
File Name	F:\spectros doc\benzo2Hfuranil)metiliperazina\1fid	Frequency (MHz)	300.13
Number of Transients	32	Original Points Count	32768
Points Count	32768	Origin	spect
Solvent	CHLOROFORM-d	Pulse Sequence	zg30
Sweep Width (Hz)	4302.79	Receiver Gain	203.00
		Spectrum Offset (Hz)	1690.9846
		SW(cyclical) (Hz)	4302.93
		Spectrum Type	STANDARD
		Nucleus	1H
		Owner	INTISU
		Temperature (degree C)	25.012

Apêndice A22

Formula C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O		FW	220.3096
Acquisition Time (sec)	8.4061	Comment	benzo2Hfuraniliperazina
Date	14 Aug 2012 10:29:52		
File Name	F:\spectros doc\Benzo2Hfuraniliperazina\1fid		
Number of Transients	273	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Solvent	DEUTERIUM OXIDE		
Sweep Width (Hz)	3898.01	Temperature (degree C)	25.041
		Frequency (MHz)	300.13
		Original Points Count	32768
		Receiver Gain	362.00
		Spectrum Offset (Hz)	1650.7158
		Spectrum Type	STANDARD

Apêndice A23

Apêndice A25

Formula C ₁₂ H ₉ BrO		FW	213.0712
Acquisition Time (sec)	3.8405	STANDARD 1H OBSERVE	
Date Stamp	Mar 19 2012	File Name	Filespectros doc\Alilfenol Br-cliv62363 H.fid\fid
Nucleus	1H	Original Points Count	12288
Pulse Sequence	s2pul	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	1399.8157	Sweep Width (Hz)	3199.56
		Spectrum Type	STANDARD
		Temperature (degree C) AMBIENT TEMPERATURE

Apêndice A26

Apêndice A27

Formula	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	FW	192.2112
Acquisition Time (sec)	8.4061	Comment	Michelle 2-allylvanilina-ZnCl2
Date	04 Sep 2012 13:48:16	Date Stamp	04 Sep 2012 13:48:16
File Name	F:\spectros doc\2-allylvanilina - ZnCl2\116d	Frequency (MHz)	300.13
Number of Transients	64	Original Points Count	32768
Points Count	32768	Receiver Gain	287.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1650.7158
Sweep Width (Hz)	3898.01	Temperature (degree C)	25.006
		Nucleus	1H
		Owner	nimsu
		SW (cycles)	3898.13
		Spectrum Type	STANDARD

Apêndice A28

Apêndice A29

Apêndice A30

Tabela A1: Descritores calculados para os agonistas 5-HT_{2C}

Comp.	E_{stretch}	E_{bend}	E_{tors}	$E_{1,4}$	E_{vdW}	E_{charge}	E_{HB}	E_{solv}	E_{total}	S_{as}
1a	10,94	21,63	2,21	9,03	-0,69	-0,26	-1,0319	0,3305	42,1586	245,52
1b	9,27	18,97	-0,84	7,32	-1,99	0,28	-1,0094	0,2455	32,2461	229,12
1c	9,66	17,22	0,91	6,53	-2,02	0,28	-0,9933	0,2658	31,8525	225,66
1d	9,36	26,02	4,20	5,70	-2,98	0,57	-1,8996	0,3924	41,3628	248,38
1e	8,37	20,10	-1,98	3,82	-2,87	0,23	-0,9415	1,7872	28,5157	235,48
1f	6,09	23,11	-3,06	17,56	-2,36	-5,52	-0,9623	-0,8248	34,0329	248,46
1g	13,03	17,82	-4,79	5,81	-3,09	0,08	-0,9850	1,0893	28,9643	242,31
1h	8,11	23,17	5,74	-18,21	-2,52	7,10	-3,2374	-0,7883	19,3643	273,66
1i	7,70	19,89	-3,56	12,23	0,20	-2,60	-1,7350	-1,2875	30,8375	241,11
1j	12,24	21,29	-3,89	12,02	-2,74	-2,92	-1,1676	1,6143	36,4467	235,49
1k	11,05	21,92	-2,75	13,28	-0,86	-4,13	-0,9429	2,1970	39,7641	255,27
1l	10,61	31,41	-0,04	12,36	-2,81	-4,58	-0,7949	2,1628	48,3179	271,04
1m	12,65	22,90	-4,64	14,22	-0,37	-3,87	-0,9753	0,7067	40,6214	249,29
1n	9,35	29,53	1,66	15,10	-2,03	-3,86	-0,6491	0,6656	49,7665	265,65
1o	9,84	15,02	0,33	15,59	-1,77	-3,43	-0,9966	0,3589	34,9423	226,19
1p	8,90	19,68	3,55	17,70	-2,67	-3,98	-1,4793	0,5842	42,2849	243,92
2a	7,21	4,92	-2,41	8,39	-1,62	1,30	-0,9753	-0,6729	16,1418	210,11
2b	6,59	19,49	-6,81	3,87	-3,06	1,49	-2,6286	-0,3715	18,5699	226,71
2c	10,74	26,36	-15,53	7,82	-2,23	0,55	-2,1855	0,6322	26,1567	241,32
2d	10,12	25,55	-14,80	9,17	-0,66	2,02	-1,2034	-0,1996	29,997	257,39
2e	7,80	19,57	-14,04	10,74	-2,74	0,69	-2,2081	0,6290	20,4409	240,16
2f	8,08	25,82	-15,58	8,68	-2,92	1,60	-3,1244	0,5762	23,1318	241,57
2g	10,99	23,03	-16,97	7,99	-0,24	1,21	-2,3104	0,3393	24,0389	242,09
2h	19,06	31,23	-25,20	27,21	-6,74	-4,00	-2,2250	0,5081	39,8431	384,64
2i	16,19	38,04	-11,90	19,62	-4,37	-0,94	-1,6842	-2,5747	52,3811	362,41
2j	14,25	28,51	-15,47	18,26	-2,92	-1,49	-0,8803	-0,3685	39,8912	358,77
2k	14,26	28,14	-16,22	19,29	-3,24	-4,02	-1,9096	0,4709	36,7713	342,09
2l	19,64	35,59	-9,65	15,18	-5,29	-1,90	-1,5359	1,7198	53,7539	361,89
2m	13,21	27,26	-12,89	13,72	-2,44	-0,84	-0,8184	-0,2275	36,9741	300,75
3a	11,03	35,24	-15,12	26,44	-5,76	-4,34	-3,3374	0,5904	44,743	374,44
3b	15,29	33,75	-19,76	19,91	-5,90	-0,99	-1,0926	0,9864	42,1938	366,48
3c	7,35	17,01	4,35	13,37	-2,18	-2,47	-0,3847	-0,5686	36,4767	242,25
3d	8,18	17,45	6,65	9,34	-3,05	-2,55	-0,3929	-0,2620	35,3651	251,09
3e	8,02	16,95	6,97	8,92	-3,63	-1,04	-0,4119	0,4066	36,1847	267,47
3f	7,43	16,95	4,44	4,38	-2,30	0,21	-1,3548	-1,8643	27,8909	218,08
3g	7,48	15,00	2,96	8,50	-0,92	-0,90	0,0000	0,8479	32,9679	230,01
3h	10,78	16,35	3,11	6,71	-2,14	-0,83	0,0000	0,7941	34,7741	234,19
3i	7,37	15,97	3,94	8,33	-2,70	-0,21	0,0000	-0,6887	32,0113	226,42
4	7,81	10,72	5,28	9,06	-2,56	0,05	0,0000	-0,7177	29,6423	227,06
5	7,40	16,23	2,56	12,13	-2,18	-0,08	0,0000	-0,5839	35,4761	225,69

Tabela A1: (cont.)

Comp.	S _{vdW}	logP _{HC}	MR	α	HF	d _{N-Ar}	HOMO	LUMO	GAP _{H-L}	μ_x
1a	222,88	2,79	68,31	26,36	63,2381	5,633	-0,2897	0,12204	0,41179	-1,3743
1b	205,85	2,73	63,44	24,53	63,5423	5,057	-0,2999	0,12286	0,42282	-1,439
1c	206,57	2,73	63,44	24,53	58,1098	5,034	-0,3000	0,11979	0,41983	2,6452
1d	223,35	2,79	68,31	26,36	57,6438	4,453	-0,2860	0,12124	0,40726	-1,9039
1e	208,84	2,68	63,68	24,43	62,3652	5,08	-0,2691	0,13968	0,40886	-0,058
1f	215,27	3,1	64,61	24,16	-83,2288	5,564	-0,3019	0,10909	0,41107	4,2209
1g	210,78	2,25	64,38	24,45	99,1787	5,535	-0,3005	0,08199	0,38256	5,2282
1h	239,2	1,07	71,72	27,7	43,6667	4,991	-0,2936	0,1197	0,41333	-4,3461
1i	214,75	1,68	65,46	25,07	19,8767	5,527	-0,2845	0,12648	0,41099	1,4866
1j	209,34	2,68	63,68	24,43	65,5488	5,647	-0,2707	0,14363	0,41441	-0,0704
1k	224,45	3,15	68,72	26,27	62,9987	5,18	-0,2747	0,14008	0,41481	-0,1742
1l	241,34	3,2	73,59	28,1	66,4331	5,998	-0,2885	0,13782	0,42637	-0,6407
1m	222,9	3,2	68,49	26,36	66,0149	5,664	-0,2861	0,12812	0,41429	2,7358
1n	238,91	3,25	73,35	28,2	65,5766	5,775	-0,2993	0,12513	0,42444	2,7714
1o	205,53	2,79	64,07	24,53	48,1128	5,14	-0,2934	0,12599	0,4194	-1,5636
1p	221,84	2,84	68,93	26,36	56,6919	5,565	-0,3049	0,12714	0,43206	1,7151
2a	182,37	2,27	56,05	21,63	49,1578	5,66	-0,3253	0,12763	0,45294	1,8971
2b	195,23	2,35	59,43	24,4	41,199	3,789	-0,2826	0,09517	0,3778	-4,2451
2c	218,5	2,24	68,3	29,12	126,2284	4,693	-0,2678	0,09394	0,36178	-3,8529
2d	233,45	2,76	73,1	31,05	129,7032	5,366	-0,2644	0,08799	0,35243	-8,7474
2e	218,47	2,24	68,3	29,12	115,6814	4,776	-0,2632	0,09733	0,36062	0,4197
2f	218,79	2,31	68,64	29,12	129,7089	4,268	-0,2615	0,09745	0,35895	2,4792
2g	220,51	2,31	68,64	29,12	113,6687	4,601	-0,2675	0,09389	0,36141	-2,6531
2h	356,19	5,43	114,14	47,89	189,8568	3,923	-0,2664	0,09346	0,35988	-0,5791
2i	332,94	4,11	103,45	42,95	131,1834	5,335	-0,2607	0,09549	0,35623	-3,622
2j	326,24	4,95	102,49	42,54	164,4017	5,251	-0,2701	0,09944	0,3696	2,9116
2k	310,98	4,43	97,69	40,62	179,9137	4,471	-0,2726	0,09522	0,36788	-2,3676
2l	329,99	4,55	98,82	41,19	128,4175	4,694	-0,2691	0,08894	0,35804	2,6667
2m	266,6	3,39	82,24	34,43	166,2325	5,424	-0,2621	0,10138	0,36354	-4,3707
3a	333,25	4,18	104,15	43,09	149,17	4,567	-0,2689	0,10106	0,37002	-2,0956
3b	327,53	4,9	102,73	42,45	171,0224	4,621	-0,2539	0,09921	0,35312	-3,6775
3c	216,55	2,31	65,73	25,65	17,6964	4,237	-0,2963	0,12351	0,41988	3,362
3d	224,77	2,58	68,54	26,34	29,9064	4,679	-0,3018	0,11943	0,42127	1,5317
3e	234,06	2,65	70,47	27,48	7,5807	4,58	-0,3079	0,12192	0,42989	-0,8808
3f	199,29	2,27	60,96	23,81	10,7835	4,657	-0,3009	0,12141	0,42239	-2,2833
3g	208,64	3,03	64,3	25,01	38,8032	4,619	-0,3038	0,12117	0,42505	-0,8975
3h	211,45	3,03	64,3	25,01	39,2284	4,733	-0,3048	0,11426	0,41907	-0,9377
3i	207,51	3,08	64,07	25,1	41,8112	4,74	-0,3155	0,1108	0,42635	-2,574
4	207,44	3,08	64,07	25,1	30,8295	4,587	-0,3134	0,10609	0,41954	-2,7823
5	207,62	3,08	64,07	25,1	34,1591	4,583	-0,3212	0,11472	0,43592	-1,9939

Tabela A1: (cont.)

Comp.	μ_y	μ_z	μ_{total}	ESP _x	ESP _y	ESP _z	ESP _{total}	qN	pK _a N	logP _M
1a	1,1053	1,112	2,085	-1,4171	1,1924	1,0785	2,1432	-0,8658	9,8216	2,7256
1b	0,7317	0,6994	1,7593	-1,4495	0,787	0,6144	1,7601	-0,9545	9,1746	2,6656
1c	-0,1619	0,5923	2,7155	2,6713	-0,214	0,5762	2,7411	-0,7865	9,1746	2,6656
1d	1,5229	1,1056	2,6771	-1,8737	1,5932	1,0711	2,6826	-0,8927	9,8216	2,7256
1e	-0,3158	1,5323	1,5655	-0,0031	-0,2907	1,51	1,5377	-0,9492	9,2108	2,575
1f	1,6021	0,1956	4,5189	4,2507	1,6699	0,1759	4,5703	-0,7265	9,1782	2,9394
1g	3,0996	-0,0839	6,0786	5,1604	3,1306	-0,1415	6,0374	-0,7658	9,16	1,9177
1h	0,531	2,5579	5,0708	-4,2954	0,5997	2,4663	4,9893	-0,8801	9,185	1,2993
1i	1,6052	-0,2514	2,2022	1,4913	1,6291	-0,2302	2,2206	-0,7919	9,1896	1,2942
1j	0,2488	0,9271	0,9625	-0,0635	0,2605	0,9171	0,9555	-0,6709	9,2079	2,575
1k	-0,0269	1,2424	1,2548	-0,1256	-0,0256	1,2257	1,2324	-0,9594	9,2215	3,0884
1l	1,0924	1,0872	1,6691	-0,6789	1,0957	1,0405	1,6566	-0,6810	9,8469	3,1484
1m	0,7059	-0,3826	2,8512	2,7781	0,755	-0,4067	2,9074	-0,7725	9,1879	3,1791
1n	0,7732	-0,017	2,8773	2,7235	0,8672	0,034	2,8584	-0,5736	9,8321	3,239
1o	1,664	0,4587	2,329	-1,6212	1,7146	0,506	2,4133	-0,6964	9,0404	2,7625
1p	1,8746	0,477	2,5852	1,758	1,9127	0,5432	2,654	-0,7921	9,6836	2,8224
2a	0,9601	-0,1879	2,1345	1,928	1,0522	-0,2174	2,2071	-0,8309	8,8701	2,1494
2b	0,7131	-1,864	4,6908	-4,2503	0,8464	-1,9192	4,7397	-1,0589	9,9207	2,662
2c	0,0733	-1,8814	4,2884	-3,7569	0,1411	-2,0134	4,2647	-1,0276	9,9207	2,0729
2d	1,7973	-0,4648	8,9422	-8,789	1,7511	-0,5004	8,9757	-1,0722	9,9207	2,677
2e	-1,141	0,9308	1,5311	0,5044	-1,0253	0,8889	1,4477	-1,0325	9,9206	2,0729
2f	2,9884	-0,2666	3,8921	2,3912	3,0413	-0,3545	3,8849	-0,9875	9,9207	1,6871
2g	0,849	0,3618	2,809	-2,5548	0,9045	0,2765	2,7243	-1,0445	9,9207	1,6871
2h	-4,1292	0,0807	4,1703	-0,5983	-4,215	0,0495	4,2576	-0,7023	9,5333	5,2195
2i	2,602	-0,905	4,5506	-3,6133	2,6305	-0,8687	4,553	-0,9259	9,2083	3,8532
2j	-2,3742	1,5021	4,046	2,6859	-2,298	1,6715	3,9101	-0,9677	9,2988	4,834
2k	-1,5027	1,5862	3,2217	-2,2617	-1,5841	1,4723	3,1293	-0,9499	10,9933	3,0863
2l	1,5701	-1,6262	3,4959	2,4156	1,4924	-1,7378	3,329	-0,9335	10,6161	4,6198
2m	-0,9889	0,1553	4,4839	-4,2847	-0,9314	0,0429	4,385	-0,8999	9,6182	3,2368
3a	1,4372	0,9005	2,6959	-2,0139	1,4342	0,9465	2,6474	-0,9015	8,8768	4,0723
3b	2,8905	0,1508	4,6799	-3,6097	2,8776	0,2762	4,6246	-0,7138	9,5337	4,7434
3c	2,9951	-1,0214	4,617	3,3678	3,0278	-1,052	4,6494	-0,7311	10,9684	2,4152
3d	0,1879	1,8074	2,3766	1,4431	0,1652	1,7752	2,2937	-0,8312	10,9708	2,5799
3e	-0,9602	-1,1789	1,7571	-0,9069	-0,9849	-1,1267	1,7498	-0,8623	10,9675	2,772
3f	-1,1926	-0,4085	2,6082	-2,2816	-1,1733	-0,4823	2,6105	-0,9580	10,9724	2,2693
3g	-0,6187	0,2993	1,1304	-0,9245	-0,626	0,2707	1,1489	-0,8682	11,0324	3,0863
3h	1,6524	0,3166	1,9261	-0,9463	1,6719	0,3105	1,9461	-0,8718	10,9933	3,0863
3i	0,9161	0,103	2,7341	-2,6818	0,9074	0,0491	2,8315	-0,9342	10,9453	3,1769
4	0,4384	0,2067	2,8242	-2,8938	0,441	0,2153	2,9351	-0,9287	10,9453	3,1769
5	-1,3021	-0,1246	2,3846	-2,0951	-1,3919	-0,1735	2,5213	-0,8825	10,9513	3,1769

Tabela A1: (cont.)

Comp.	$\log D_{7,4}$	α_{mol}	α_x	α_y	α_z	Platt	χ	J	H	H_W
1a	0,3635	26,3379	33,0295	26,7281	19,2562	132	14,4135	1,5942	50,5619	967
1b	0,8984	24,1977	25,8703	29,1121	17,6105	120	13,1635	1,6866	45,9595	781
1c	0,8984	24,2645	31,0981	24,0861	17,6093	120	13,1635	1,6866	45,9595	781
1d	0,3635	25,932	27,1462	30,6782	19,9717	132	14,4135	1,5942	50,5619	967
1e	0,7734	24,1807	25,0445	29,0865	18,4111	132	14,3748	1,6866	45,9595	781
1f	1,1688	24,6972	25,4436	31,7553	16,8927	132	14,3748	1,7599	59,8202	1537
1g	0,1643	24,3886	31,6628	25,2935	16,2097	122	13,7015	1,5603	50,0798	1030
1h	-0,4778	27,3887	33,0578	27,967	21,1412	144	16,1962	1,6804	58,5425	1711
1i	-0,4873	25,1934	25,7075	32,0879	17,7848	134	14,9354	1,5603	50,0798	1030
1j	0,7761	23,9431	29,2122	25,6974	16,9198	132	14,3748	1,7315	46,3167	737
1k	1,2767	26,0033	27,4781	31,2348	19,2971	144	15,5861	1,6424	51,0595	918
1l	0,7645	27,8755	28,0009	34,7257	20,9	156	16,8361	1,5563	55,8286	1125
1m	1,3992	26,287	33,6775	27,5708	17,6127	132	14,3748	1,6424	51,0595	918
1n	0,8679	28,0865	27,2192	35,9696	21,0705	144	15,6248	1,5563	55,8286	1125
1o	1,123	24,1271	23,9813	30,8404	17,5595	120	13,1248	1,7019	46,1262	766
1p	0,5819	26,3779	26,634	34,1287	18,3711	132	14,3748	1,5983	50,6452	963
2a	0,6721	21,3026	20,2329	27,942	15,7329	96	11,4521	1,5708	34,619	616
2b	0,2564	22,4706	29,1455	23,6828	14,5834	96	12,0295	1,844	43,681	950
2c	-0,3327	25,3944	30,8763	29,9031	15,4038	116	14,4233	1,4583	54,2167	1301
2d	0,2714	28,2575	30,9626	37,4622	16,3477	116	14,4233	1,7697	59,3762	1532
2e	-0,3326	25,4829	30,9373	30,0147	15,4968	116	14,4233	1,4583	54,2167	1301
2f	-0,7199	25,5536	28,4984	32,3222	15,8404	116	14,4233	1,4583	54,2167	1301
2g	-0,7194	25,3868	29,6887	30,5298	15,9418	116	14,4233	1,4583	54,2167	1301
2h	3,1155	41,2352	49,5237	44,4849	29,697	188	23,1315	1,0329	107,3092	10377
2i	2,0539	39,3118	39,9842	43,1453	34,8059	180	21,679	1,0754	102,209	9001
2j	2,9491	39,2776	38,466	51,0235	28,3433	164	20,3101	1,1397	90,8345	6727
2k	-0,1557	24,9912	30,3888	26,8399	17,745	126	13,5028	1,7219	46,3762	759
2l	1,3778	38,5127	39,0718	45,7232	30,7702	200	22,3847	1,19	85,7686	5782
2m	1,0552	31,1079	39,1763	34,1224	20,0248	140	17,4887	1,4593	66,5865	2727
3a	2,5886	38,2647	41,0535	46,0914	27,6493	178	21,9945	1,1092	96,2001	7527
3b	2,6392	36,3297	40,7621	42,5564	25,6706	176	21,5214	1,1516	91,1842	6560
3c	-0,8268	25,7844	26,9108	32,234	18,2084	128	13,9759	1,6023	50,6214	982
3d	-0,6621	26,9319	28,2463	33,3535	19,196	128	13,9759	1,6023	50,6214	982
3e	-0,47	28,0394	29,0069	34,9917	20,1195	140	15,2259	1,4781	54,6917	1291
3f	0,172	23,7391	29,1631	25,3872	16,667	116	12,8295	1,7219	46,3762	759
3g	-0,1557	24,8876	26,4847	30,4905	17,6876	126	13,5028	1,7219	46,3762	759
3h	-0,1557	24,9912	30,3888	26,8399	17,745	126	13,5028	1,7219	46,3762	759
3i	-0,0651	25,0178	26,4676	31,0989	17,4869	114	12,2915	1,7219	46,3762	759
4	-0,0651	24,9767	30,6867	26,063	18,1805	114	12,2915	1,7219	46,3762	759
5	-0,0651	24,7537	26,6033	30,097	17,5607	114	12,2915	1,7219	46,6762	728

Tabela A1: (cont.)

Comp.	Sz	W	αW	E_{dreiding}	PA_{min}	PA_{max}	S_{vdWHC}
1a	659	387	28	95,99	24,7148	59,462	353,06
1b	597	324	24	81,1	26,5135	56,2677	324,89
1c	597	324	24	82,52	26,1428	54,0949	324,43
1d	659	387	28	89,31	31,1662	55,6556	353,56
1e	597	324	24	83,29	29,7747	46,2008	340,63
1f	948	552	30	79,3	23,9707	50,6327	357,33
1g	712	398	26	81,3	23,795	60,3467	328,65
1h	976	580	28	150,26	33,6069	62,7158	385,97
1i	712	398	26	86,17	26,5473	56,5872	348,58
1j	581	316	25	83	26,9134	48,7194	342,04
1k	685	378	28	95,3	32,8955	53,4056	371,24
1l	750	447	32	104,61	32,983	55,3045	401,08
1m	685	378	28	89,36	24,3721	61,9792	356,1
1n	750	447	32	96,67	32,6729	61,1985	384,91
1o	592	321	25	72,29	27,9571	58,421	325,67
1p	662	386	29	91,78	28,5012	61,3148	353,95
2a	438	246	16	50,3	21,5485	49,0323	292,2
2b	538	356	21	64,73	23,5266	63,9406	305,95
2c	838	479	26	95,13	32,9819	54,4273	337,71
2d	970	553	29	90,77	28,4375	77,1078	354,66
2e	838	479	26	85,66	31,2103	56,2695	337,31
2f	838	479	26	95,66	29,0804	54,5087	337,93
2g	838	479	26	92,34	32,8683	53,8907	339,38
2h	3637	2263	45	151,96	57,2428	74,5959	543,3
2i	3088	2030	42	155,69	52,9799	72,5191	519,44
2j	2464	1623	38	133,35	37,7079	87,9931	498,42
2k	544	319	25	73,24	27,5563	55,5781	332,01
2l	2206	1441	36	146,48	46,3286	70,4128	530,94
2m	1271	819	30	125,28	36,9405	67,877	408,15
3a	2675	1794	41	150,47	48,038	73,5308	524,97
3b	2428	1605	39	137,18	57,3275	64,5903	513,15
3c	647	389	27	83,76	26,3204	59,6967	343,23
3d	647	389	27	93,01	27,2356	62,049	349,32
3e	766	475	28	82,92	23,8355	64,4527	377,07
3f	544	319	25	71,34	25,9232	53,8237	308,99
3g	544	319	25	72,48	24,86	56,7768	327,84
3h	544	319	25	73,24	27,5563	55,5781	332,01
3i	544	319	25	63,32	27,3607	64,1922	314,49
4	544	319	25	60,5	28,7052	66,9464	313,18
5	535	313	26	68,19	27,905	53,4807	312,82

Apêndice A31

Tabela A2: Descritores calculados para os antagonistas H₄

Comp.	HF	HOMO	LUMO	GAP _{H-L}	μ_x	μ_y	μ_z	μ_{total}	qN ^I	qX
1	55,7061	-6,6498	2,4282	-9,0780	1,2448	-2,0439	0,8209	2,5300	-0,5000	-0,3426
2	61,4568	-6,8084	2,1540	-8,9625	1,6051	-0,0574	1,8457	2,4467	-0,4864	-0,2612
3	61,5254	-6,7957	2,1415	-8,9373	-3,6389	2,3112	0,5677	4,3480	-0,4591	-0,3086
4	61,1243	-6,9539	2,1482	-9,1022	3,3525	-1,1923	1,1629	3,7435	-0,4674	-0,3255
5	49,7426	-6,9592	2,1628	-9,1220	3,3638	-0,9934	1,1728	3,6983	-0,4624	-0,2909
6	12,9627	-6,8921	2,2109	-9,1031	2,8088	-1,0616	1,1649	3,2208	-0,4232	-0,3205
7	50,0839	-6,6237	2,4651	-9,0888	0,8159	-2,1365	0,9104	2,4615	-0,4520	-0,3093
8	-92,750	-7,0319	2,1291	-9,1610	4,1188	-0,9520	1,1454	4,3798	-0,4881	-0,3272
9	13,4087	-6,5133	2,3419	-8,8552	0,7128	-0,8269	1,7762	2,0849	-0,4638	-0,3309
10	55,9123	-6,2241	2,4522	-8,6763	0,2316	-1,6327	-0,2308	1,6651	-0,4195	-0,3195
11	49,5518	-6,8654	2,1810	-9,0464	-2,2128	3,2338	1,1083	4,0721	-0,4354	-0,3285
12	60,9470	-6,8393	2,1604	-8,9998	-2,4353	2,7889	1,5496	4,0138	-0,4262	-0,3352
13	49,8320	-6,5709	2,4835	-9,0545	1,2182	-1,4624	1,4195	2,3744	-0,4113	-0,3357
14	55,5394	-6,3567	2,5598	-8,9166	0,3024	-1,0118	0,7019	1,2680	-0,3389	-0,3133
15	44,9836	-7,0741	1,9649	-9,0390	3,4810	0,4960	1,7981	3,9492	-0,4700	-0,2719
16	8,1259	-6,7570	2,2389	-8,9959	2,6300	-1,3131	1,1487	3,1561	-0,4081	-0,2166
17	-28,613	-7,0275	2,1464	-9,1739	3,3591	-2,0592	0,7971	4,0199	-0,3400	-0,2995
18	43,9166	-7,1310	1,9264	-9,0575	3,8454	-2,1409	1,0287	4,5198	-0,3944	-0,3013
19	44,1748	-6,5474	2,5204	-9,0678	0,8266	-1,5856	1,4575	2,3069	-0,3760	-0,3140
20	43,8751	-6,8289	2,2211	-9,0501	1,5992	-3,5145	1,1083	4,0171	-0,3977	-0,3066
21	76,4919	-7,0930	2,2467	-9,3397	0,1952	-0,6985	-0,3722	0,8152	-0,5921	-0,5409
22	70,5621	-7,0033	2,2808	-9,2841	-0,2778	0,9876	-0,3672	1,0897	-0,5747	-0,4735
23	76,6526	-6,4210	2,2831	-8,7042	-0,6304	-0,9300	0,8687	1,4202	-0,5476	-0,5028
24	34,1799	-7,2085	2,0348	-9,2433	1,5414	0,6055	-0,4279	1,7105	-0,5219	-0,5178
25	70,8982	-7,2588	1,9859	-9,2447	2,0955	0,7286	-0,4199	2,2579	-0,5573	-0,5026
26	-71,053	-7,5069	1,9490	-9,4559	-2,9168	0,8575	0,4288	3,0703	-0,5865	-0,5251
27	29,0094	-7,1437	2,0864	-9,2302	-1,6141	-0,1186	-0,3501	1,6559	-0,5208	-0,4463
28	-5,9378	-7,4479	1,9776	-9,4255	1,5181	1,9941	-0,6136	2,5802	-0,4947	-0,4264
29	65,3440	-7,1486	2,0917	-9,2403	-0,4339	-1,1824	0,6593	1,4216	-0,5273	-0,4955
30	65,9171	-7,4366	1,7624	-9,1991	2,3224	-0,7038	0,3813	2,4565	-0,5148	-0,5181

Tabela A2: (cont.).

Comp.	qO	qR ⁴	qR ⁵	qR ⁶	qR ⁷	qC ⁴	qC ⁵	qC ⁶	qC ⁷	qN ²
1	-0,6498	0,1576	0,1099	0,1148	0,1515	-0,2663	-0,1262	-0,1027	-0,2623	-0,3674
2	-0,6452	-0,1037	0,1049	0,1350	0,1565	-0,0020	-0,1146	-0,1286	-0,2567	-0,3392
3	-0,6513	0,1729	0,1088	-0,1291	0,1418	-0,2582	-0,1213	0,0922	-0,2222	-0,3733
4	-0,6466	0,1475	-0,1336	0,1058	0,1736	-0,2032	0,0409	-0,0629	-0,2914	-0,3952
5	-0,6436	0,1713	-0,1732	0,1271	0,1749	-0,2354	0,0847	-0,0816	-0,2974	-0,3672
6	-0,6427	0,2126	-0,2473	0,1704	0,1583	-0,4388	0,3954	-0,2795	-0,1848	-0,3574
7	-0,6445	0,1920	-0,1520	0,1414	0,1508	-0,4094	0,1815	-0,2234	-0,2255	-0,3661
8	-0,6425	0,1660	0,7392	0,1375	0,1636	-0,2075	-0,1265	-0,1017	-0,2720	-0,3776
9	-0,6424	0,2307	-0,6734	0,1592	0,1523	-0,4665	0,4823	-0,3713	-0,1458	-0,3698
10	-0,6470	0,2182	-0,9300	0,1730	0,1492	-0,5177	0,5006	-0,3245	-0,1760	-0,3359
11	-0,6227	0,1681	0,1282	0,1277	-0,1297	-0,2607	-0,1547	-0,0893	-0,0227	-0,3848
12	-0,6232	0,1610	0,1305	0,1069	-0,0875	-0,2438	-0,1649	-0,0643	-0,0602	-0,4139
13	-0,6395	0,1614	0,1130	0,1394	-0,0869	-0,2926	-0,1092	-0,2210	0,0397	-0,3402
14	-0,6405	0,1672	0,1188	0,1495	-0,9417	-0,3354	-0,0865	-0,3219	0,3921	-0,3297
15	-0,6335	-0,0942	-0,1338	0,1426	0,1765	0,0153	0,0726	-0,1265	-0,2726	-0,3461
16	-0,6421	0,1775	-0,2060	0,1545	0,1712	-0,1540	0,2229	-0,1943	-0,2641	-0,3813
17	-0,6327	0,2236	-0,2333	0,2216	-0,2003	-0,4993	0,4361	-0,4549	0,3491	-0,3472
18	-0,6202	0,1790	-0,1476	0,1386	-0,1087	-0,2374	0,0510	-0,0781	-0,0261	-0,3666
19	-0,6389	0,1964	-0,1135	0,1732	-0,0571	-0,4416	0,2025	-0,3608	0,0717	-0,3692
20	-0,6235	0,1983	-0,1032	0,1553	-0,1311	-0,4018	0,1434	-0,2201	0,0265	-0,3789
21	-0,6333	0,1626	0,1196	0,1194	0,1718	-0,2322	-0,1462	-0,0973	-0,3057	-0,1867
22	-0,6305	-0,1226	0,1518	0,1131	0,1852	0,1110	-0,3037	-0,0355	-0,3786	-0,2122
23	-0,6319	0,2176	-0,9218	0,1796	0,1682	-0,4759	0,4861	-0,3287	-0,2197	-0,2124
24	-0,6292	0,2123	-0,2364	0,1754	0,1751	-0,3983	0,3730	-0,2805	-0,2167	-0,1985
25	-0,6307	0,1721	-0,1666	0,1411	0,1846	-0,2078	0,0946	-0,1207	-0,2982	-0,2068
26	-0,6306	0,1694	0,7417	0,1545	0,1754	-0,1843	-0,1253	-0,1405	-0,2786	-0,2034
27	-0,6313	0,0166	-0,2068	0,1688	0,1885	-0,0737	0,2236	-0,2205	-0,2946	-0,2166
28	-0,6281	-0,1564	-0,1954	0,1862	0,1923	0,1641	0,2081	-0,2342	-0,2959	-0,2071
29	-0,6347	-0,1170	0,1536	-0,0613	0,2161	0,0339	-0,2542	0,1597	-0,4413	-0,2026
30	-0,6308	-0,0918	0,1407	-0,1298	0,1861	-0,0299	-0,1145	0,0675	-0,2512	-0,2014

Tabela A2: (cont.).

Comp.	qN^3	V_{vdW}	$V_{vdW} R^4$	$V_{vdW} R^5$	$V_{vdW} R^6$	$V_{vdW} R^7$	S_{vdW}	$\log P_{HC}$	MR	α
1	-0,4627	227,76	29,38	1,40	25,16	26,55	226,60	0,71	71,45	28,73
2	-0,4783	249,38	486,44	1,39	25,09	26,47	289,78	1,50	79,07	31,35
3	-0,4725	249,47	29,35	2,77	23,22	26,35	291,05	1,50	79,07	31,35
4	-0,4582	249,49	27,78	581,26	23,56	25,10	290,38	1,50	79,07	31,35
5	-0,4998	242,31	27,78	401,18	23,61	25,10	283,69	1,23	76,25	30,65
6	-0,5062	230,06	27,84	96,33	23,59	25,13	270,16	0,85	71,66	28,64
7	-0,5056	244,35	32,22	345,26	28,05	29,33	287,20	1,18	76,49	30,56
8	-0,4554	251,21	31,95	349,36	27,85	29,27	296,45	1,59	77,42	30,29
9	-0,4679	234,14	29,23	135,59	25,23	26,57	275,53	0,43	73,14	29,36
10	-0,5028	238,70	30,87	209,40	26,60	27,96	281,31	-0,07	76,15	30,08
11	-0,4860	242,31	27,95	34,86	23,59	288,28	284,50	1,23	76,25	30,65
12	-0,4854	249,29	27,93	34,82	23,64	417,59	290,93	1,50	79,07	31,35
13	-0,4885	244,34	32,16	39,10	27,98	249,78	287,68	1,18	76,49	30,56
14	-0,4728	238,77	4,20	37,68	27,99	160,61	282,28	-0,07	76,15	30,08
15	-0,4520	256,62	15,82	399,30	24,93	26,45	299,28	1,75	81,06	32,58
16	-0,4994	246,66	54,44	108,62	29,24	30,67	290,24	1,32	76,70	30,47
17	-0,4658	232,33	1,39	95,86	24,91	72,51	273,90	0,99	71,88	28,54
18	-0,4820	256,82	1,39	400,37	24,87	303,59	301,34	1,75	81,06	32,58
19	-0,4695	260,97	9,79	349,85	33,76	304,08	308,18	1,65	81,53	32,40
20	-0,4806	258,94	5,59	345,54	29,31	352,25	305,38	1,70	81,29	32,49
21	-0,4886	222,36	29,23	27,89	26,50	25,08	260,87	0,56	68,87	28,02
22	-0,4760	239,00	290,29	32,18	30,73	29,29	281,43	1,02	73,91	29,85
23	-0,4803	233,31	4,19	176,08	30,75	29,30	276,19	-0,23	73,57	29,37
24	-0,4781	224,69	1,39	80,72	27,71	26,45	264,51	0,70	69,09	27,93
25	-0,4726	236,94	1,39	336,61	27,77	26,49	278,41	1,08	73,67	29,95
26	-0,4708	245,86	5,53	295,47	31,97	30,59	291,06	1,44	74,84	29,58
27	-0,4790	241,29	290,18	88,90	30,58	29,20	284,93	1,16	74,13	29,76
28	-0,4604	227,00	3,76	80,22	27,79	26,34	267,97	0,84	69,30	27,84
29	-0,4693	253,49	63,83	33,42	276,94	30,68	298,61	1,54	78,72	31,78
30	-0,4584	251,40	15,93	29,03	319,73	26,31	294,77	1,59	78,48	31,87

Tabela A2: (cont.).

Comp.	logP _M	logD _{7,4}	logD _{5,8}	logD _{1,5}	logD _{8,0}	Platt	χ	<i>J</i>	<i>H</i>	Sz
1	1,1993	0,7530	-0,2154	-2,9644	0,8288	132	15,4848	1,5474	57,0921	960
2	2,0451	1,5468	0,5854	-2,1726	1,6213	132	15,4848	1,4997	62,1222	1097
3	2,0451	1,5449	0,5768	-2,1726	1,6207	132	15,4848	1,4753	61,7742	1121
4	2,0451	1,5451	0,5779	-2,1726	1,6207	132	15,4848	1,4753	61,7742	1121
5	1,8440	1,2714	0,3044	-2,4464	1,3470	132	15,4848	1,4753	61,7742	1121
6	1,3617	0,8912	-0,0814	-2,8249	0,9680	132	15,4848	1,4753	61,7742	1121
7	1,7581	1,2181	0,2433	-2,4972	1,2954	144	16,6962	1,4753	61,7742	1121
8	2,0237	1,6361	0,6688	-2,0816	1,7117	144	16,6962	1,5546	76,4422	1667
9	0,9079	0,4623	-0,5136	-3,2488	0,5318	134	16,0228	1,4753	61,7742	1121
10	0,4435	-0,0379	-1,0325	-5,7579	0,0433	138	16,3955	1,4753	61,7742	1121
11	1,8440	1,2710	0,3030	-2,4464	1,3469	132	15,4848	1,4997	62,1222	1097
12	2,0451	1,5454	0,5793	-2,1726	1,6209	132	15,4848	1,4997	62,1222	1097
13	1,7581	1,2160	0,2342	-2,4972	1,2948	144	16,6962	1,4997	62,1222	1097
14	0,4435	-0,0448	-1,0612	-5,9577	0,0412	138	16,3955	1,4997	62,1222	1097
15	2,4888	1,7906	0,8278	-1,9284	1,8653	132	15,4848	1,4429	67,1377	1262
16	1,9206	1,3550	0,3719	-2,3577	1,4342	144	16,6962	0,1443	67,1377	1262
17	1,5242	1,0278	0,0463	-2,6854	1,1060	132	15,4848	1,4416	67,0544	1264
18	2,4888	1,7892	0,8217	-1,9284	1,8649	132	15,4848	1,4416	67,0544	1264
19	2,3170	1,6811	0,6928	-2,0300	1,7614	156	17,9075	1,4416	67,0544	1264
20	2,4029	1,7362	0,7615	-1,9792	1,8135	144	16,6962	1,4416	67,0544	1264
21	0,7163	0,6075	-0,2535	-3,6512	0,6239	128	15,0573	1,5474	57,0921	960
22	1,2751	1,0821	0,2024	-3,5072	1,1253	140	16,2686	1,4997	62,1222	1097
23	-0,0395	-0,1632	-1,0432	-5,7002	-0,1105	134	15,9680	1,4753	61,7742	1121
24	0,8788	0,7427	-0,1154	-3,5358	0,7494	128	15,0573	1,4753	61,7742	1121
25	1,3611	1,1160	0,2645	-3,0365	1,1099	128	15,0573	1,4753	61,7742	1121
26	1,5407	1,4823	0,6294	-2,6757	1,4794	140	16,2686	1,5546	76,4422	1667
27	1,4376	1,2213	0,3376	-3,4309	1,2667	140	16,2686	1,4429	67,1377	1262
28	1,0412	0,8693	0,0132	-2,9409	0,8567	128	15,0573	1,4429	67,1377	1262
29	1,9199	1,5811	0,7295	-2,4990	1,5715	140	16,2686	1,4416	67,0544	1264
30	2,0058	1,5806	0,7789	-2,2714	1,4806	128	15,0573	1,4416	67,0544	1264

Tabela A2: (cont.).

Comp.	¹ HW	HBD _{sites}	HBD _{count}	HBA _{sites}	HBA _{count}	pK _a N ¹	pK _a N ²	pK _a N ³	pI
1	619	1	1	3	2	12,3266	0,2080	6,8354	9,5718
2	711	1	1	3	2	12,0354	0,2011	6,8256	9,4391
3	723	1	1	3	2	12,0544	0,2077	6,8349	9,4522
4	723	1	1	3	2	12,2366	0,2069	6,8338	9,5297
5	723	1	1	4	3	12,2118	0,2067	6,8335	9,5189
6	723	1	1	4	3	12,3982	0,2122	6,8414	9,6100
7	723	1	1	3	2	12,5873	0,2145	6,8447	9,7124
8	1098	1	1	6	5	12,2417	0,2070	6,8339	9,5320
9	723	2	2	4	3	12,6768	0,2185	6,8505	7,9484
10	723	3	2	4	3	13,2765	0,2322	6,8701	8,2745
11	711	1	1	4	3	11,2454	0,2078	6,8350	9,0343
12	711	1	1	3	2	11,4221	0,2057	6,8322	9,1177
13	711	1	1	3	2	12,6647	0,2219	6,8547	9,7607
14	711	3	2	4	3	13,0620	0,2543	6,8997	8,2048
15	818	1	1	5	4	12,0480	0,2027	6,8275	9,4459
16	818	1	1	4	3	12,9091	0,2233	6,8566	9,8927
17	819	1	1	5	4	10,7570	0,2216	6,8543	8,8110
18	819	1	1	5	4	11,1635	0,2073	6,8343	8,9991
19	819	1	1	3	2	12,9263	0,2284	6,8640	8,1293
20	819	1	1	4	3	11,5182	0,2144	6,8445	9,1747
21	619	1	1	4	3	8,7841	-3,4350	6,7061	7,7468
22	711	1	1	4	3	9,2740	-3,3585	6,7193	7,9976
23	723	3	2	5	4	9,7362	-3,4172	6,7137	8,2234
24	723	1	1	5	4	8,8588	-3,4300	6,7081	7,7870
25	723	1	1	5	4	8,6827	-3,4345	6,7062	7,6942
26	1098	1	1	7	6	8,6977	-3,4353	6,7060	7,7017
27	818	1	1	5	4	9,4657	-3,3388	6,7241	8,0879
28	818	1	1	6	5	8,8116	-3,3473	6,7192	7,7681
29	819	1	1	5	4	8,7799	-3,4139	6,7085	7,7458
30	819	1	1	6	5	8,2298	-3,4150	6,7077	7,4761