



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
CAMPUS A.C. SIMÕES
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

GERALDO JOSÉ DA SILVA NETO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL
FARMACOLÓGICO DE HÍBRIDOS DE DERIVADOS 4-AMINOQUINOLÍNICOS E
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS**

Maceió

2025

GERALDO JOSÉ DA SILVA NETO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL
FARMACOLÓGICO DE HÍBRIDOS DE DERIVADOS 4-AMINOQUINOLÍNICOS E
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos necessários para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti

Maceió

2025

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

- S586s Silva Neto, Geraldo José da.
 Síntese, caracterização e avaliação do potencial farmacológico de híbridos de derivados 4-aminoquinolínicos e anti-inflamatórios não esteroidais / Geraldo José da Silva Neto. – 2025.
 154 f. : il., grafs., tabs. color.
- Orientador: Mario Roberto Meneghetti.
Tese (doutorado em ciências) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Programa de Pós-graduação em Química e Biotecnologia. Maceió, 2025.
- Bibliografia: f. 124-132.
Apêndices: f. 133-154.
1. Aminoquinolinas. 2. Anti-inflamatórios não esteroides. 3. Moléculas híbridas. 4. Inflamação. I. Título.

CDU: 547.831



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E
BIOTECNOLOGIA



Av. Lourival de Melo Mota, s/n, Campus A. C. Simões
Cidade Universitária
57072-900, Maceió-AL, Brasil
Fone: (82) 3214-1144
Email: ppgqb@iqb.ufal.br

FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da Comissão Julgadora da Defesa de Tese do Doutorando **Geraldo José da Silva Neto**, intitulada: **“Síntese, caracterização e avaliação do potencial farmacológico de híbridos de derivados 4-aminoquinolínicos e anti-inflamatórios não esteroidais”**, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, no dia 26 de fevereiro de 2025, às 14 horas, por meio de videoconferência.

Comissão Examinadora:

Documento assinado digitalmente
MARIO ROBERTO MENEGHETTI
Data: 28/02/2025 13:04:07-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti
(PPGQB/IQB/UFAL) - Orientador

Documento assinado digitalmente
JOAO XAVIER DE ARAUJO JUNIOR
Data: 27/02/2025 08:50:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. João Xavier de Araújo Junior
(PPGQB/ICF/UFAL)

Documento assinado digitalmente
ISIS MARTINS FIGUEIREDO
Data: 10/03/2025 14:17:08-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª. Dra. Isis Martins Figueiredo
(PPGQB/IQB/UFAL)

Documento assinado digitalmente
MAX DENISSON MAURICIO VIANA
Data: 27/02/2025 09:39:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Max Denisson Mauricio Viana
(Faculdade de Farmácia/UFBA)

Documento assinado digitalmente
MAGNA SUZANA ALEXANDRE MOREIRA
Data: 27/02/2025 08:57:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª. Dra. Magna Suzana Alexandre Moreira
(ICBS/UFAL)

*À minha mãe: Luciana Gouveia
por todo amor incondicional, por toda
a força e confiança em cada desafio
e por todas as orações.*

DEDICO

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, **Luciana Gouveia**, minha irmã, **Esther Gouveia**, e meus sobrinhos, **João Arthur** e **Maria Luísa**, eu os agradeço por me ensinarem os maiores valores e a ter garra na luta pela vida. Por me ensinarem a não desistir apesar das dificuldades. A compreensão de vocês durante essa trajetória foi essencial.

Ao meu namorado, **Gabriel Lopes**, pela paciência e pela compreensão nos momentos de estresse, de ansiedade e de ausência. Com você, esse caminho se tornou mais fácil. Obrigado pelo dia a dia e por me guiar na maior parte deles.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti**, por ter me acolhido sem hesitar como seu orientando desde a minha seleção para o mestrado. Agradeço a confiança e a todos os ensinamentos científicos, acadêmicos e pessoais que contribuíram para meu crescimento. Foi uma grande honra poder ter compartilhado esses anos de pesquisa.

Ao **Prof. Dr. Max Denisson Maurício Viana** e amigo, por me acompanhar desde os meus primeiros passos científicos na graduação e por ter colaborado ao longo desses treze anos. Obrigado também pela disposição em colaborar com os experimentos biológicos, os quais foram indispensáveis neste trabalho.

Aos professores da qualificação desta tese de doutorado (**Prof. Dr. João Xavier**, **Prof. Dr. Max Viana** e **Profa. Dra. Eliane Campesatto**), por todas as considerações que contribuíram para o aperfeiçoamento desse trabalho.

A todos os integrantes do **Grupo de Catálise e Reatividade Química (GCaR)**, especialmente ao aluno de iniciação científica, **Jamerson Wesley Silva**, que foi essencial na execução dos diversos protocolos experimentais e de análises químicas durante esse doutorado. Aos professores coordenadores e de todos os outros integrantes pela companhia e pela contribuição científica e acadêmica.

A toda minha família e a todos os meus amigos, por todos os momentos que foram essenciais para que eu tivesse força para seguir esse caminho com êxito.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** pela concessão da bolsa de pesquisa que me permitiu realizar os estudos necessários para esta tese de doutorado.

Muito obrigado!

RESUMO

A inflamação é um processo homeostático de defesa de curso autolimitado (inflamação aguda), que também pode se apresentar de forma contínua, resultando no estabelecimento de doenças inflamatórias crônicas (DICs). Um exemplo de DIC é a artrite reumatoide, que tem como farmacoterapia a utilização de fármacos antirreumáticos modificadores da doença, como a cloroquina (derivado 4-aminoquinolínico), comumente associada a anti-inflamatórios não esteroidais, como os derivados do ácido propiônico (ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, entre outros). De acordo com essa terapia, uma das abordagens possíveis no planejamento racional de novos candidatos a fármacos é a hibridização molecular. Assim, o presente estudo teve como objetivo o planejamento e a síntese de moléculas híbridas contendo fragmentos 4-aminoquinolínicos e do ibuprofeno, naproxeno e cetoprofeno, além da investigação do seu potencial anti-inflamatório *in vitro*. Foram produzidos os seguintes híbridos: **ICEQ** ($C_{24}H_{28}ClN_3O$, 409,96 g/mol); **NCEQ** ($C_{25}H_{24}ClN_3O_2$, 433,94 g/mol); **KCEQ** ($C_{27}H_{24}ClN_3O_2$, 457,96 g/mol); **IDAPQ** ($C_{25}H_{30}ClN_3O$, 423,99 g/mol); **NDAPQ** ($C_{26}H_{26}ClN_3O_2$, 447,96 g/mol); e **KDAPQ** ($C_{28}H_{26}ClN_3O_2$, 471,99 g/mol). Após a obtenção e isolamento, as substâncias foram caracterizadas por diferentes técnicas nas quais os resultados de caracterização confirmaram as estruturas moleculares planejadas. Nos espectros obtidos por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foi possível identificar inequivocamente os sinais de hidrogênio e carbono dos dois fragmentos hibridizados. Nos espectros obtidos por espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (IVTF), a hibridização foi confirmada através dos desaparecimentos (NH_2 e OH), deslocamento ($C=O$) e formação ($N-CO$) de bandas características envolvidas na reação de acoplamento dos dois precursores. Além disso, nas análises dos espectros obtidos por espectrometria de massa (EM) foram observados os sinais associados aos picos moleculares de todos os potenciais híbridos sintetizados. Análises *in silico* realizadas através das ferramentas OSIRIS Property Explorer e SwissADME mostraram que os híbridos sintetizados não violam a regra dos 5 de Lipinski, demonstrando estruturas fármaco-similares (*drug-likeness*), ao mesmo tempo que foram previstos com alta absorção gastrointestinal; moderada a baixa solubilidade em água; capacidade de penetração na barreira hematoencefálica (BHE); inibição de enzimas do citocromo P450; e risco mutagênico. Nos ensaios biológicos *in vitro*, utilizando linhagem de macrófagos J774, foi observado que os híbridos **ICEQ** e **NCEQ** foram viáveis nas concentrações $\leq 200 \mu M$ e $50 \mu M$, respectivamente; enquanto os híbridos **IDAPQ** e **NDAPQ** foram viáveis nas concentrações $\leq 100 \mu M$ e $50 \mu M$, respectivamente. Na avaliação do potencial anti-inflamatório, a partir do efeito na redução da produção de óxido nítrico (NO), foi observado que os híbridos **ICEQ** e **NCEQ** apresentaram um potencial anti-inflamatório inferior aos fármacos padrões testados, enquanto os híbridos **IDAPQ** e **NDAPQ** apresentaram um melhor desempenho anti-inflamatório. **NDAPQ** se destacou como o híbrido mais promissor devido a uma maior eficácia na diminuição da produção de NO, apresentando atividade mesmo em concentrações mais baixas. Dessa forma, os resultados apresentados evidenciam o potencial dos derivados quinolínicos na forma de híbridos moleculares como candidatos promissores para o desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatórios.

Palavras-chave: 4-aminoquinolina, anti-inflamatórios não esteroidais, moléculas híbridas, inflamação.

ABSTRACT

Inflammation is a self-limiting homeostatic defense process (acute inflammation), which can also be continuous, resulting in the development of chronic inflammatory diseases (CIDs). An example of CID is rheumatoid arthritis, which is treated with disease-modifying antirheumatic drugs, such as chloroquine (4-aminoquinoline derivative), commonly associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, such as propionic acid derivatives (ibuprofen, naproxen, ketoprofen, among others). According to this therapy, one of the possible approaches in the rational design of new drug candidates is molecular hybridization. Thus, the present study aimed to design and synthesize hybrid molecules containing 4-aminoquinoline fragments and ibuprofen, naproxen, and ketoprofen fragments, in addition to investigating their anti-inflammatory potential *in vitro*. The following hybrids were produced: **ICEQ** ($C_{24}H_{28}ClN_3O$, 409,96 g/mol); **NCEQ** ($C_{25}H_{24}ClN_3O_2$, 433,94 g/mol); **KCEQ** ($C_{27}H_{24}ClN_3O_2$, 457,96 g/mol); **IDAPQ** ($C_{25}H_{30}ClN_3O$, 423,99 g/mol); **NDAPQ** ($C_{26}H_{26}ClN_3O_2$, 447,96 g/mol); e **KDAPQ** ($C_{28}H_{26}ClN_3O_2$, 471,99 g/mol). After obtaining and isolating the compounds, they were characterized by different spectroscopic techniques, in which the results confirmed the planned molecular structures. In the spectra obtained by Nuclear Magnetic Resonance (NMR), it was possible to unequivocally identify the hydrogen and carbon signals of the two hybridized fragments. In the spectra obtained by Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), the hybridization was confirmed by the disappearance (NH_2 and OH), displacement ($C=O$) and formation ($N-CO$) of bands involved in the coupling reaction of the two precursors containing the pharmacophoric groups. In addition, in the analysis of the spectra obtained by mass spectrometry (MS), the signals associated with the molecular peaks of all the synthesized hybrid drugs were observed. *In silico* analyses performed using the OSIRIS Property Explorer and SwissADME tools showed that the synthesized hybrids do not violate Lipinski's rule of 5, demonstrating drug-like structures, while being predicted to have high gastrointestinal absorption; moderate to low water solubility; ability to penetrate the blood-brain barrier (BBB); inhibition of cytochrome P450 enzymes; and potential mutagenic risk. In *in vitro* biological assays using the J774 macrophage cell line, it was observed that **ICEQ** and **NCEQ** hybrids were cell viable at concentrations $\leq 200 \mu M$ and $50 \mu M$, respectively; while **IDAPQ** and **NDAPQ** hybrids were cell viable at concentrations $\leq 100 \mu M$ and $50 \mu M$, respectively. In the evaluation of the *in vitro* anti-inflammatory potential, based on the effect on the reduction of nitric oxide (NO) production, it was observed that **ICEQ** and **NCEQ** hybrids presented a lower anti-inflammatory potential than the standard drugs tested, while **IDAPQ** and **NDAPQ** hybrids presented a better anti-inflammatory performance. **NDAPQ** stood out as the most promising hybrid due to its greater efficacy in reducing NO production, showing activity even at lower concentrations. Thus, the results demonstrate the potential of quinolinic derivatives in the form of molecular hybrids as promising candidates for the development of new anti-inflammatory agents.

Keywords: 4-aminoquinoline, non-steroidal anti-inflammatory drugs, hybrid molecules, inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Os cinco sinais cardinais da inflamação.	18
Figura 2 – Via bioquímica de formação de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico.	19
Figura 3 – Produção de NO pela iNOS em processos inflamatórios crônicos.	21
Figura 4 - Estrutura química de anti-inflamatórios não esteroidais derivados do ácido propiônico.	22
Figura 5 – Estrutura do ibuprofeno ligada ao canal da COX-2 nos monômeros A (esquerda) e B (direita) da enzima.	24
Figura 6 – Estrutura do naproxeno ligado ao canal da COX-2 nos monômeros A (esquerda) e B (direita) da enzima.	25
Figura 7 – Progressão das fases de indução, resolução e cronificação do processo inflamatório.	26
Figura 8 – Estágios de progressão da artrite reumatoide (AR).	27
Figura 9 – Estrutura química do anel quinolínico.	30
Figura 10 - Estrutura química da quinina e de alguns de seus derivados quinolínicos	30
Figura 11 - Crescimento no número de publicações de 2005 a 2024 sobre o desenvolvimento de moléculas híbridas.	37
Figura 12 - Representação dos híbridos antimaláricos trioxaquinas.	38
Figura 13 - Planejamento racional para o desenvolvimento de compostos híbridos entre quinolinas e AINEs.	39
Figura 14 – Esquema reacional da síntese de CEQ.	42
Figura 15 – Esquema reacional da síntese de DAPQ.	43
Figura 16 - Esquema reacional da síntese da ICEQ.	44
Figura 17 - Esquema reacional da síntese da NCEQ.	45
Figura 18 - Esquema reacional da síntese da KCEQ.	46
Figura 19 - Esquema reacional da síntese da IDAPQ.	47
Figura 20 - Esquema reacional da síntese da NDAPQ.	48
Figura 21 - Esquema reacional da síntese da KDAPQ.	49
Figura 22 - Mecanismo de reação para formação dos derivados 4-aminoquinolínicos via S_NAR	55
Figura 23 - Espectro de RMN de 1H (400 MHz) da CEQ em CD_3OD	57

Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da DAPQ em CD_3OD .	58
Figura 25 – Mecanismo de reação proposto para formação de amidas com auxílio de cloreto de tionila e trietilamina.	59
Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da ICEQ em CDCl_3 .	61
Figura 27 - Estrutura química da ICEQ evidenciando o centro quiral e os hidrogênios diastereotópicos.	63
Figura 28 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da ICEQ em CDCl_3 .	64
Figura 29 - – Espectro no Infravermelho de ICEQ e seus precursores.	66
Figura 30 - Espectro de massas de ICEQ.	67
Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da NCEQ em CDCl_3 .	68
Figura 32 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) do NCEQ em CDCl_3 .	71
Figura 33 - Espectro no Infravermelho de NCEQ e seus precursores.	73
Figura 34 - Espectro de massas de NCEQ.	74
Figura 35 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da KCEQ em CDCl_3 .	75
Figura 36 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) do KCEQ em CDCl_3 .	78
Figura 37 - Espectro no Infravermelho de KCEQ e seus precursores.	80
Figura 38 - Espectro de massas de KCEQ.	81
Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da IDAPQ em CDCl_3 .	82
Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da IDAPQ em CDCl_3 .	85
Figura 41 - Espectro no Infravermelho da IDAPQ e seus precursores.	87
Figura 42 - Espectro de massas de IDAPQ.	88
Figura 43 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da NDAPQ em CDCl_3 .	89
Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) do NDAPQ em CDCl_3 .	92
Figura 45 - Espectro no Infravermelho de NDAPQ e seus precursores.	93
Figura 46 - Espectro de massas de NDAPQ.	94
Figura 47 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da KDAPQ em CDCl_3 e suas ampliações.	95
Figura 48 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de KDAPQ em CDCl_3 e suas ampliações.	97
Figura 49 - Efeito da série análoga CEQ, ICEQ e NCEQ sobre a viabilidade celular de macrófagos da linhagem J774 em cultura.	106
Figura 50 – Efeito da série análoga DAPQ, IDAPQ, NADPQ sobre a viabilidade celular de macrófagos da linhagem J774 em cultura.	107

Figura 51 – Efeito dos fármacos padrão cloroquina, ibuprofeno e naproxeno sobre a viabilidade celular de macrófagos da linhagem J774 em cultura.	108
Figura 52 – Efeito da série análoga CEQ, ICEQ e NCEQ sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos J774 estimulados.	112
Figura 53 – Efeito da série análoga DAPQ, IDAPQ, NADPQ sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos J774 estimulados.	113
Figura 54 – Efeito dos fármacos padrão cloroquina, ibuprofeno e naproxeno sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos J774 estimulados.	114
Figura 55 – Estrutura química dos híbridos derivados de 4-aminoquinolínicos sintetizados por Boechat e colaboradores (2020) com maior potencial anti-inflamatório.	118
Figura 56 – Híbridos contendo o anel quinolínico sintetizados por Aldhahrani e colaboradores (2025) com maior potencial anti-inflamatório.	119
Figura 57– Estrutura química dos híbridos entre derivados quinolínicos e ibuprofeno sintetizados por Ghanim e colaboradores (2022) com potencial anti-inflamatório. .	120

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais classes de anti-inflamatórios não esteroidais	22
Quadro 2 - Características farmacocinéticas dos AINEs derivados do ácido propiônico.	23
Quadro 3 – Exemplos de fármacos antirreumáticos modificadores da doença (FARMDs) sintéticos e imunobiológicos.	28
Quadro 4 – Derivados quinolínicos reportados na literatura e suas atividades biológicas.	32
Quadro 5 – Abordagens de planejamento racional de fármacos por CADD.	35
Quadro 6 – Reagentes e solventes utilizados na síntese dos compostos.	41
Quadro 7 – Técnicas espectroscópicas e seus respectivos equipamentos utilizados	50
Quadro 8 – Dados das principais propriedades farmacocinéticas dos híbridos de derivados de 4-aminoquinolinas e AINEs através do SwissADME.	102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados atribuídos no RMN de ^1H (400MHz) da CEQ em CD_3OD	56
Tabela 2 - Dados atribuídos no RMN de ^1H (400MHz) da DAPQ em CD_3OD	56
Tabela 3 - Dados atribuídos no RMN de ^1H (400 MHz) da ICEQ em CDCl_3	60
Tabela 4 - Dados atribuídos no RMN de ^{13}C (100 MHz) da ICEQ em CDCl_3	65
Tabela 5 - Bandas das principais funções analisadas nos espectros de infravermelho da ICEQ e seus precursores.	66
Tabela 6 - Dados atribuídos no RMN de ^1H (400 MHz) da NCEQ em CDCl_3	69
Tabela 7 - Dados atribuídos no RMN de ^{13}C (100 MHz) da NCEQ em CDCl_3	72
Tabela 8 - Bandas das principais funções analisadas nos espectros de infravermelho da NCEQ e seus precursores.	73
Tabela 9 - Dados atribuídos no RMN de ^1H (400 MHz) da KCEQ em CDCl_3	76
Tabela 10 - Dados atribuídos no RMN de ^{13}C (100 MHz) da KCEQ em CDCl_3	79
Tabela 11 - Bandas das principais funções analisadas nos espectros de infravermelho da KCEQ e seus precursores.	80
Tabela 12 - Dados atribuídos no RMN de ^1H (400 MHz) da IDAPQ em CDCl_3	83
Tabela 13 - Dados atribuídos no RMN de ^{13}C (100 MHz) da IDAPQ em CDCl_3	86
Tabela 14 - Bandas das principais funções analisadas nos espectros de infravermelho da IDAPQ e seus precursores.	87
Tabela 15 - Dados atribuídos no RMN de ^1H (400 MHz) da NDAPQ em CDCl_3	90
Tabela 16 - Dados atribuídos no RMN de ^{13}C (100 MHz) da NDAPQ em CDCl_3	91
Tabela 17 - Bandas das principais funções analisadas nos espectros de infravermelho da NDAPQ e seus precursores.	94
Tabela 18 – Parâmetros físico-químicos previstos in silico para os híbridos de derivados 4-aminoquinolínicos e AINEs utilizando SwissADME.	100
Tabela 19 – Pontuação dos candidatos a fármaco e previsão de toxicidade utilizando o OSIRIS Explorer.	104
Tabela 20 – Efeito máximo em percentagem (%) dos compostos estudados sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos J774 estimulados.	118

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANOVA	Análise de variância
AR	Artrite reumatoide
CD ₃ OD	Metanol deuterado
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CEQ	<i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina
COSY	<i>Homonuclear Correlation Spectroscopy</i> (Espectroscopia de correlação homonuclear)
COX	Ciclo-oxigenase
DAPQ	<i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina
DICs	Doenças inflamatórias crônicas
DL ₅₀	Dose letal 50%
DMSO	Dimetilsulfóxido
E.P.M.	Erro padrão da média
FARMDs	Fármacos antirreumáticos modificadores de doença
FBDD	Planejamento racional de fármacos baseado no fragmento
FM	Fórmula molecular
GCaR	Grupo de Catálise e Reatividade Química
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy</i> (Espectroscopia de coerência quântica individual heteronuclear)
ICEQ	<i>N</i> -(2-((7-cloroquinolin-4-il)amina)etil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida
IDAPQ	<i>N</i> -(3-((7-cloroquinolina-4-il)amino)propil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida
IFN- γ	Interferon gama
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IQB	Instituto de Química e Biotecnologia
IV	Infravermelho
KCEQ	2-(3-benzoilfenil)- <i>N</i> -(2-((7-cloroquinolin-4-il)amina)etil)propanamida

KDAPQ	2-(3-benzoilfenil)- <i>N</i> -(3-((7-cloroquinolin-4-il)amina)propil)propanamida
LAFTE	Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental
LBDD	Planejamento racional de fármacos baseado no ligante
LPS	Lipopolissacarídeo
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazolil-2)-2,5-difeniltetrazólio
NCEQ	<i>N</i> -(2-((7-chloroquinolin-4-il)amina)etil)-2-(6-metóxinaftalen-2-il)propanamida
NDAPQ	<i>N</i> -(3-((7-cloroquinolina-4-il)amino)propil)-2-(6-metóxinaftaleno-2-il)propanamida
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintase
PA	Para análise
PBDD	Planejamento racional de fármacos baseado no farmacóforo
PGs	Prostaglandinas
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância magnética nuclear
RPMI	Meio Roswell Park Memorial Institute
SBDD	Planejamento racional de fármacos baseado na estrutura
SFB	Soro fetal bovino
SN _{AR}	Substituição nucleofílica aromática
SRB	Sulforodamina B
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TRP	Receptores de potencial transitório
TXA ₂	Tromboxano A ₂
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
UFBA	Universidade Federal da Bahia

LISTA DE SÍMBOLOS

cm^{-1}	Número de onda
h	Hora
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
m/z	Razão massa/carga
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
nm	Nanômetro
ppm	Parte por milhão
μL	Microlitro
ν	Estiramento
δ	Deformação angular (no infravermelho); Deslocamento químico (no RMN)
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
2.1 A inflamação e seus tratamentos.....	18
2.1.1 Doenças inflamatórias crônicas (DICs).....	25
2.1.1.1 <i>A artrite reumatoide e o uso da cloroquina</i>	26
2.2 Os derivados aminoquinolínicos e seu potencial biológico	29
2.3 Estratégias na química medicinal para o desenvolvimento de novos fármacos.....	34
2.3.1 A hibridização molecular na química medicinal	36
2.3.1.1 <i>Híbridos de derivados aminoquinolínicos</i>	38
2.4 Planejamento para obtenção de híbridos de derivados 4-aminoquinolínicos e AINEs	38
3 OBJETIVOS	40
3.1 Objetivo geral	40
3.2 Objetivos específicos	40
4 METODOLOGIA.....	41
4.1 Reagentes e solventes.....	41
4.2 Procedimentos de síntese	41
4.2.1 Síntese dos derivados 4-aminoquinolínicos	41
4.2.1.1 <i>Síntese da N¹-(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina (CEQ)</i>	42
4.2.1.2 <i>Síntese da N¹-(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina (DAPQ)</i>	43
4.2.2 Síntese dos híbridos de derivados 4-aminoquinolínicos e AINEs	43
4.2.2.1 <i>Síntese da N-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida (ICEQ)</i>	44
4.2.2.2 <i>Síntese da N-(2-((7-chloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-(6-metóxinaftalen-2-il)propanamida (NCEQ)</i>	45
4.2.2.3 <i>Síntese da 2-(3-benzoilfenil)-N-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amina)etil)propanamida (KCEQ)</i>	46
4.2.2.4 <i>Síntese da N-(3-((7-cloroquinolina-4-il)amino)propil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida (IDAPQ)</i>	47
4.2.2.5 <i>Síntese da N-(3-((7-cloroquinolina-4-il)amino)propil)-2-(6-metóxinaftaleno-2-il)propanamida (NDAPQ)</i>	48
4.2.2.6 <i>Síntese da 2-(3-benzoilfenil)-N-(3-((7-cloroquinolin-4-il)amina)propil)propanamida (KAPQ)</i>	49
4.3 Caracterização química dos compostos	49

4.3.1 Equipamentos	49
4.3.2 Preparação das amostras	50
4.3.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	50
4.3.2.2 Espectroscopia no Infravermelho (IV)	50
4.3.2.3 Espectrometria de Massas	51
4.3.2.4 Análise Termogravimétrica (TGA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	51
4.4 Avaliação <i>in silico</i>	51
4.5 Avaliação do potencial anti-inflamatório	52
4.5.1 Preparo das amostras	52
4.5.2 Cultura de macrófagos J774	52
4.5.3 Avaliação da citotoxicidade dos compostos frente a macrófagos J774	53
4.5.4 Quantificação da produção de óxido nítrico (NO) em macrófagos da linhagem J774 estimulados com LPS + INF γ	53
4.5.5 Análise estatística	54
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
5.1 Síntese e caracterização dos derivados 4-aminoquinolínicos	55
5.2 Síntese e caracterização dos híbridos de derivados 4-aminoquinolínicos e AINEs	59
5.2.1 Caracterização da ICEQ.	60
5.2.2 Caracterização da NCEQ.....	67
5.2.3 Caracterização de KCEQ	74
5.2.4 Caracterização de IDAPQ	81
5.2.5 Caracterização de NDAPQ	88
5.2.6 Caracterização de KDAPQ	94
5.3 Avaliação <i>in silico</i> de propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas	99
5.4 Avaliação <i>in vitro</i> do potencial anti-inflamatório	105
5.4.1 Ensaios de citotoxicidade	105
5.4.2 Avaliação de potencial anti-inflamatório: efeito sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos estimulados.....	111
6 CONCLUSÃO	122
7 PERSPECTIVAS	123
REFERÊNCIAS	124
APÊNDICES	133

1 INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da humanidade, esforços têm sido direcionados à compreensão dos mecanismos subjacentes aos sinais característicos da inflamação, como a dor, bem como ao desenvolvimento de estratégias para prevenir ou mitigar essa resposta (FRADELOS; FRADELOU; KASIDI, 2014). A reação inflamatória é um processo complexo que desencadeia a ativação de segundos mensageiros, os quais desempenham um papel fundamental na liberação de mediadores bioativos responsáveis por orquestrar o reparo do dano tecidual e restaurar a homeostase (SOLIMAN; BARREDA, 2023).

Dessa forma, a inflamação representa um mecanismo de cunho adaptativo e autolimitado. No entanto, quando o processo inflamatório persiste sem resolução, pode evoluir para uma condição crônica, associada ao desenvolvimento de doenças de difícil manejo clínico, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla. Essas condições inflamatórias crônicas representam um desafio significativo devido à complexidade de seus mecanismos e à dificuldade em alcançar remissão completa (RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011; STRAUB; SCHRADIN, 2016; YAM et al., 2018)

Considerando a diversidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas doenças inflamatórias crônicas, torna-se evidente a necessidade de diferentes abordagens terapêuticas. Assim, propostas farmacológicas para cada condição são essenciais para melhorar os resultados terapêuticos (DINARELLO, 2010; LAVETI et al., 2013). Apesar da ampla gama de opções disponíveis, muitos tratamentos atuais não conseguem induzir a remissão completa do quadro clínico ou estão associados a custos elevados ou efeitos adversos significativos (LAU et al., 2015). Diante dessas limitações, destaca-se a importância de esforços contínuos na pesquisa e no desenvolvimento de novos candidatos a fármacos que possam superar essas barreiras e oferecer terapias mais eficazes e acessíveis.

Entre as estratégias promissoras no planejamento e desenvolvimento de novos fármacos, a hibridização molecular tem ganhado destaque. Essa abordagem consiste na integração de dois ou mais fragmentos bioativos previamente conhecidos, com o objetivo de gerar compostos com maior potencial terapêutico e perfil farmacológico otimizado (DECKER, 2017).

As quinolinas, compostos heterocíclicos nitrogenados, têm sido amplamente investigadas devido às suas propriedades farmacológicas, incluindo atividades anti-inflamatórias. A capacidade de interagir com alvos farmacológicos importantes, como as enzimas ciclo-oxigenases (COX), configuram-nas como estruturas promissoras para o desenvolvimento de agentes anti-inflamatórios (MUKHERJEE; PAL, 2013).

Estudos recentes destacam que modificações estruturais, como a incorporação de amidas e anéis aromáticos, podem aumentar a especificidade e a potência desses compostos em relação à inibição de COX-2, reduzindo os efeitos adversos comuns aos anti-inflamatórios tradicionais, como úlceras gástricas. Além disso, quinolinas conjugadas com outras moléculas, como ibuprofeno, demonstraram potencial superior em modelos de edema induzido em ratos, sugerindo aplicações tanto analgésicas quanto anti-inflamatórias (GHANIM et al., 2022). Esses avanços indicam que as quinolinas são grupos farmacofóricos de importante interesse científico na busca por tratamentos mais eficazes e seguros particularmente para doenças inflamatórias crônicas (DICs).

Diante disto, este estudo tem por objetivo propor novas estratégias de síntese para a obtenção de novos compostos híbridos associando quinolinas e anti-inflamatórios não esteroidais que possam atuar em quadros de inflamação crônica através de mecanismos imunomoduladores.

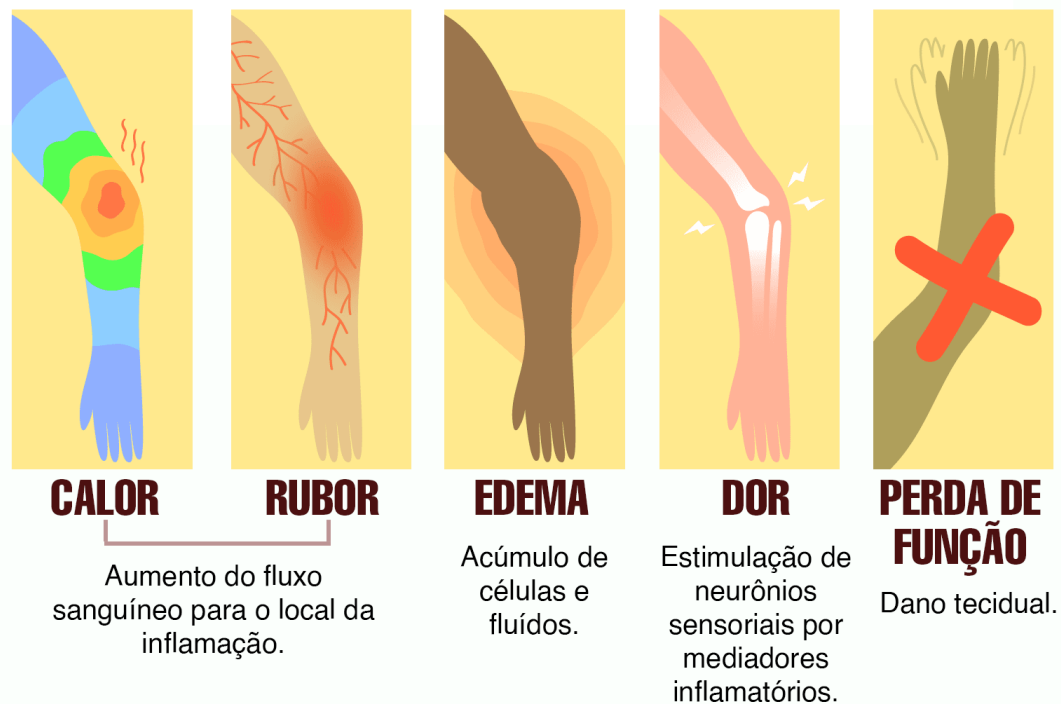
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 A inflamação e seus tratamentos

A inflamação é considerada um mecanismo de defesa do organismo frente a diferentes tipos de estímulos, sejam de origem mecânica, química ou biológica. É um processo no qual células do sistema imunológico atuam para cessar ou atenuar o estímulo e reestabelecer a homeostase tecidual (RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011).

A literatura descreve que a inflamação, em geral, manifesta-se por meio de cinco sinais cardinais (Figura 1) decorrentes do aumento do fluxo sanguíneo na região inflamada, resultando em *calor* (aumento da temperatura local) e *rubor* (vermelhidão); com isso, há o *edema* da região devido ao acúmulo de células e fluídos. As células recrutadas liberam mediadores químicos que provocam *dor* no local devido à hiperestimulação de neurônios sensoriais (nociceptores), e o contínuo estímulo inflamatório pode culminar na *perda de função local* (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2015).

Figura 1 – Os cinco sinais cardinais da inflamação.

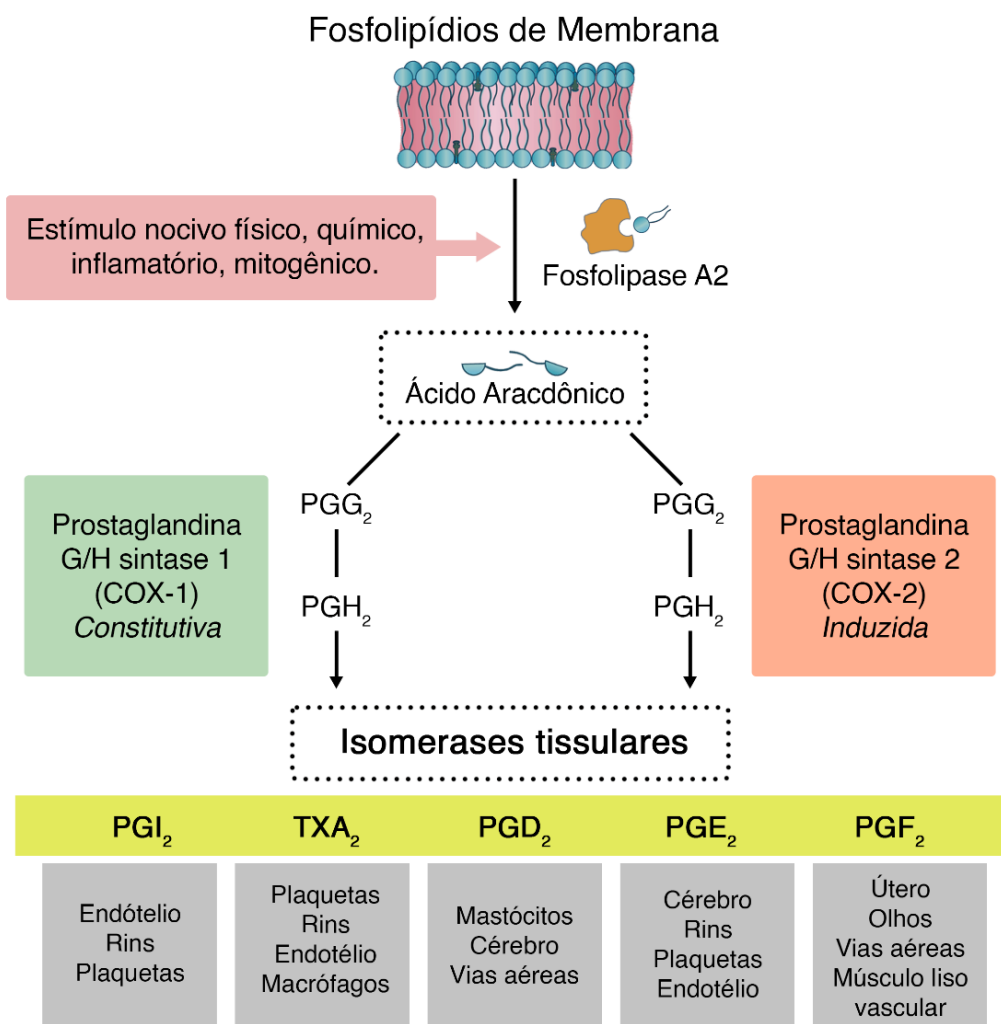


Fonte: Adaptado de Verywell & JR Bee, 2024.

O processo inflamatório se inicia pela fase de indução, associada à ativação do sistema imunológico a partir do recrutamento de células liberadoras de mediadores

pró- e anti-inflamatórios com potencial quimiotático, isto é, de amplificar o recrutamento de mais células inflamatórias (NETEA et al., 2017). A cascata bioquímica intracelular se inicia a partir da captura de fosfolípidos de membranas que são convertidos a ácido araquidônico por fosfolipases. O ácido araquidônico é substrato para as enzimas ciclo-oxigenases (COXs), produzindo prostaglandinas (PGs) e tromboxano A₂ (Figura 2).

Figura 2 – Via bioquímica de formação de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico.



Fonte: Adaptado de KUMMER; COELHO, 2002.

Nota: PG – prostaglandina, TX – tromboxano, COX – ciclo-oxigenase.

Para a COX, 3 isoformas são descritas (ABDULKHALEQ et al., 2018; CHANDRASEKHARAN et al., 2002; FERRER et al., 2018; RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011):

- COX-1, constitutiva e fisiológica, podendo também estar presente nos locais onde o processo inflamatório foi induzido;
- COX-2, geralmente induzida em processos inflamatórios, infecciosos, reações autoimunes, câncer, hipóxia, sendo predominantemente expressa em células inflamatórias e com regulação significativamente aumentada em inflamações crônicas e agudas;
- COX-3, presente principalmente no cérebro, ainda com funcionalidade incerta em humanos, tendo alguns autores reportados a afinidade do paracetamol a essa isoforma.

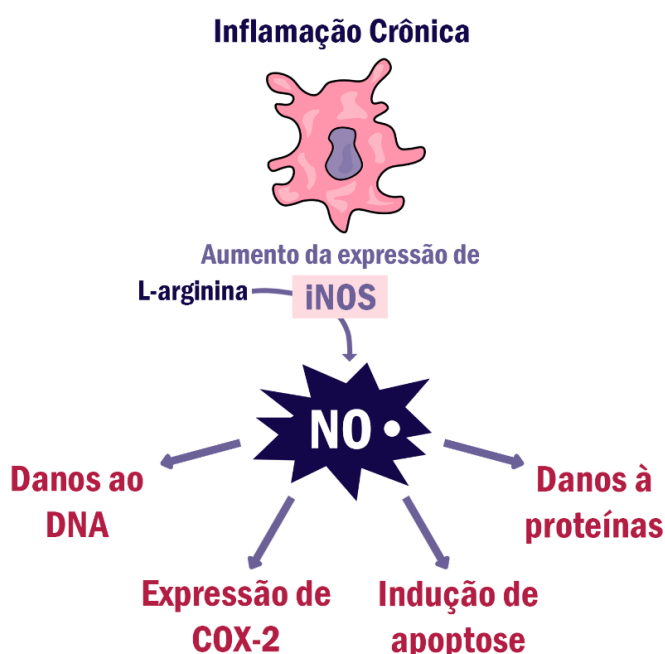
Além das PGs, há também outros mediadores importantes no processo inflamatório, como a histamina e os polipeptídeos interferon, fator de necrose tumoral e interleucinas (IL), sendo as citocinas IL-1, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gama (IFN- γ) mais envolvidas com atividades pró-inflamatórias e as citocinas IL-4, IL10 e IL-13 anti-inflamatórias (SILVA et al., 2017).

Junto a esses mediadores, ocorre também a atuação do óxido nítrico (NO), um gás sinalizador endógeno sintetizado a partir da L-arginina pela ação das enzimas óxido nítrico sintases (NOSs). Na inflamação, a molécula de NO desempenha diferentes papéis, que variam de acordo com o contexto e a isoforma da NOS envolvida. As isoformas constitutivas (cNOS), que incluem a NOS endotelial (eNOS) e neuronal (nNOS), estão associadas à regulação fisiológica, como a manutenção do tônus vascular e sinalização neuronal. Em contraste, a NOS induzida (iNOS) é expressa em resposta a estímulos inflamatórios, como a partir de citocinas pró-inflamatórias (ex.: IFN- γ , TNF- α , IL-1) e endotoxinas bacterinas (ex.: LPS), sendo esta enzima a principal fonte de NO em processos inflamatórios crônicos e agudos (KHAZAN; HDAYATI, 2014).

Na inflamação aguda, o NO promove vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e fluxo sanguíneo, facilitando o recrutamento de leucócitos no local do processo inflamatório. Essa ação contribui para a resolução do processo inflamatório. Além disso, o NO inibe a agregação e adesão plaquetária, prevenindo trombose em locais de inflamação ativa. Contudo, em níveis excessivos, como ocorre na ativação exacerbada de iNOS, o NO pode formar espécies reativas, como o íon peroxinitrito (ONOO⁻), resultando em danos oxidativos às células e tecidos (PACHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007).

Em processos inflamatórios crônicos, o NO desempenha um papel mais complexo devido à expressão contínua de iNOS que contribui para a perpetuação da inflamação (Figura 3). Em doenças inflamatórias crônicas, o NO está relacionado tanto à amplificação do processo inflamatório quanto à modulação da resposta imune. Por exemplo, em articulações inflamadas, o NO pode induzir a degradação da matriz extracelular e estimular a osteoclastogênese, agravando a destruição tecidual (JIANG et al., 2023).

Figura 3 – Produção de NO pela iNOS em processos inflamatórios crônicos.



Fonte: Autor, 2025.

Nota: Representação da síntese e funções biológicas do NO na inflamação crônica, resultando no aumento da expressão da enzima iNOS, que converte L-arginina em óxido nítrico (NO). O excesso de NO pode desencadear danos ao DNA, proteínas e membranas celulares, induzir apoptose e aumentar a expressão de COX-2, contribuindo para a progressão de doenças inflamatórias crônicas.

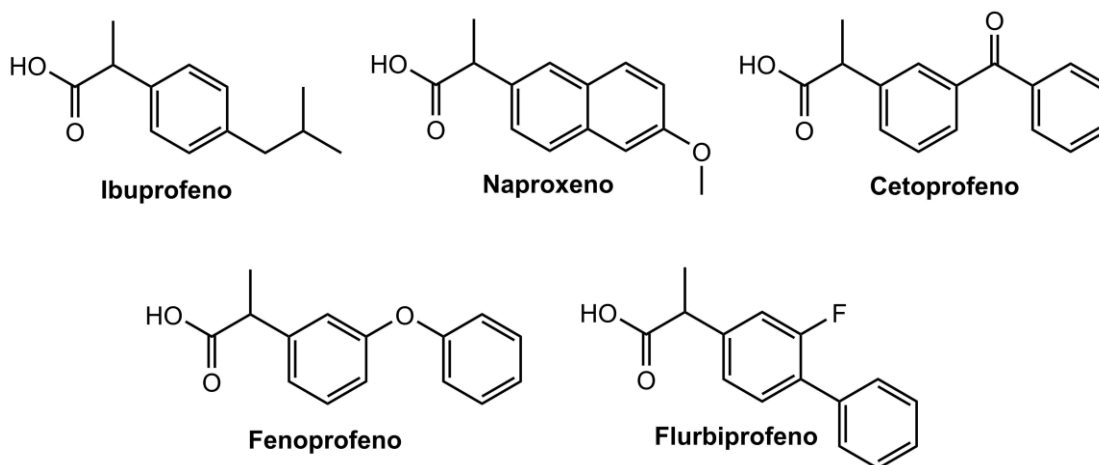
Processos inflamatórios, em geral, são farmacologicamente tratados com as classes dos anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais, os primeiros também conhecidos como glicocorticoides ou corticoides (SMYTH; GROSSER; FITZGERALD, 2018). Os glicocorticoides mimetizam a estrutura do hormônio esteroide cortisol, sendo os mais facilmente encontrados: prednisona, prednisolona, dexametasona, betametasona, hidrocortisona, budesonida, entre outros (KRENSKY; AZIZI; HAFFLER, 2018). Já os AINEs podem ser classificados quanto à seletividade farmacológica, bem como pela derivação (estrutura química), conforme mostrado no Quadro 1.

Quadro 1 – Principais classes de anti-inflamatórios não esteroidais

Classe farmacológica	Fármaco
Salicilatos	<ul style="list-style-type: none"> Ácido acetilsalicílico
Derivados do ácido acético	<ul style="list-style-type: none"> Indometacina Etodolaco Diclofenaco
Derivados do ácido propiônico	<ul style="list-style-type: none"> Ibuprofeno Naproxeno Cetoprofeno Fenoprofeno Flurbiprofeno
Derivados do ácido enólico	<ul style="list-style-type: none"> Piroxicam Meloxicam Fenilbutazona
Inibidores seletivos da COX-2	<ul style="list-style-type: none"> Celecoxibe

Fonte: Adaptado de GROSSER; SMYTH; FITZGERALD, 2018.

No presente estudo, a investigação dos derivados do ácido propiônico se encontra em foco, os quais tem suas estruturas químicas expostas na Figura 4.

Figura 4 - Estrutura química de anti-inflamatórios não esteroidais derivados do ácido propiônico.

Fonte: Autor, 2025.

O mecanismo de ação dessa subclasse, assim como dos AINEs em geral, consiste na inibição não seletiva da COX. Assim, eles conseguem interagir tanto com a COX-1 quanto com a COX-2, possuindo perfis de afinidade diferentes para cada um dos representantes da classe. Contudo, é de comum senso que a não seletividade

contribui para a segurança dos fármacos e seus efeitos colaterais são observados em altas doses ou longos intervalos de tratamento (GROSSER; SMYTH; FITZGERALD, 2018). No Quadro 2 algumas das suas características farmacocinéticas são apresentadas.

Quadro 2 - Características farmacocinéticas dos AINEs derivados do ácido propiônico.

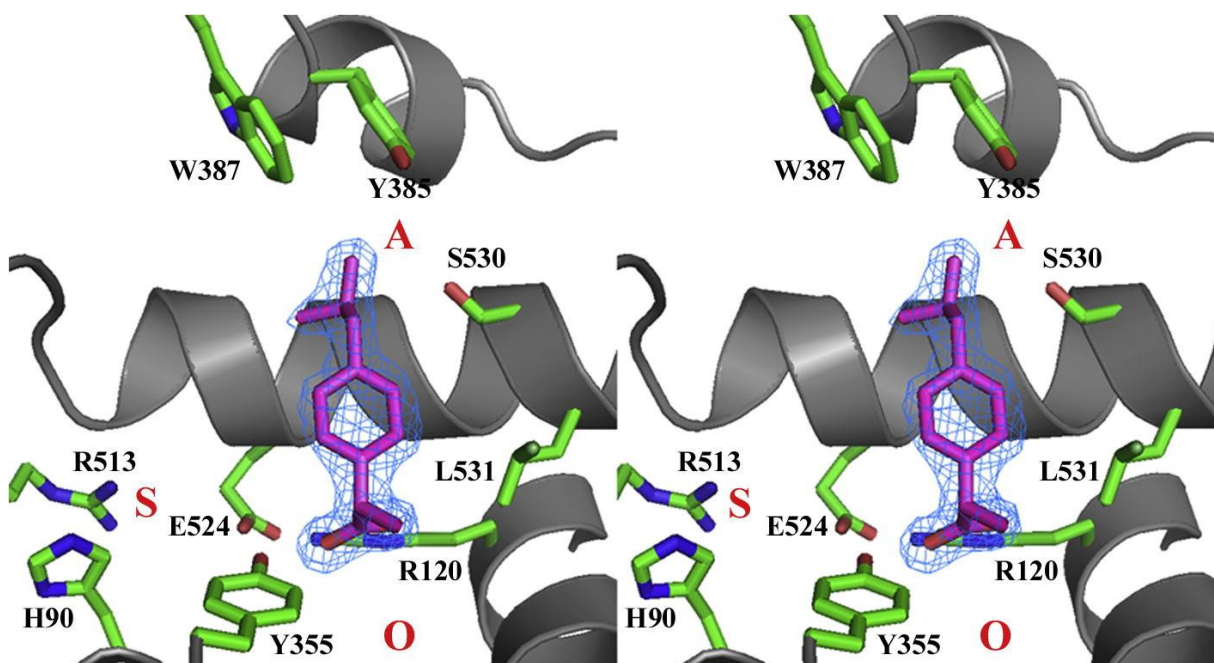
Fármaco	Pico plasmático	Meia-vida	Outros detalhes
Ibuprofeno	45min (líquido), 1h (mastigáveis), 2h (comprimidos).	2h-4h (adultos), 23h-75h (recém-nascidos) 1h-2,3h (crianças)	Comercializado na forma de racemato (60% dos R-ibuprofeno se convertem biologicamente para S-ibuprofeno). Geralmente mais bem tolerado.
Naproxeno	1-4h (líquido) 1-2 h (sal sódico) 2-4h (base) 4-12h (liberação modificada).	9h-25h	Comercializado na forma de S-naproxeno. Comumente mais bem tolerado que os outros.
Cetoprofeno	1,2h, 6,8h (liberação estendida)	0,9h - 3,3h	Comercializado na forma de racemato e convertido a S-cetoprofeno biologicamente. 30% desenvolvem efeitos colaterais no TGI.
Fenoprofeno	2h	2,5h-3h	Comercializado na forma de racemato e convertido a S-fenoprofeno biologicamente.
Flurbiprofeno	2h	7,5h	Comercializado na forma de racemato e convertido a S-flurbiprofeno biologicamente.

Fonte: Adaptado de GROSSER; SMYTH; FITZGERALD, 2018.

Para melhor compreensão de algumas características farmacodinâmicas dessa classe de fármacos no seu sítio alvo, *i.e.*, a COX, foram analisados os possíveis resíduos de aminoácidos reportados na literatura que desempenham essa interação. Nos dados de cristalografia do ibuprofeno ligada à COX-2 é possível observar que o fármaco ocupa a área entre a abertura do canal do substrato e o ápice do sítio ativo (Figura 5). Os principais resíduos da enzima que interagem com o ibuprofeno é o resíduo Arg-120 (através da formação de uma ponte salina) e o resíduo Tyr-355 (através da formação de uma ligação de hidrogênio). As interações menores entre o ibuprofeno e o sítio ativo da COX-2 consistem em interações hidrofóbicas, sendo elas

entre o grupamento benzil do fármaco e os resíduos Ala-527 e Val-349 da enzima, e entre grupamento isobutil do fármaco e os resíduos Trp-387, Met-522, Val-523, Gly-526, Ala-527 e Ser-530. Além destes, o grupamento α -metil do ibuprofeno interage com os resíduos Val-349 e Leu-359 (ORLANDO; LUCIDO; MALKOWSKI, 2015).

Figura 5 – Estrutura do ibuprofeno ligada ao canal da COX-2 nos monômeros A (esquerda) e B (direita) da enzima.

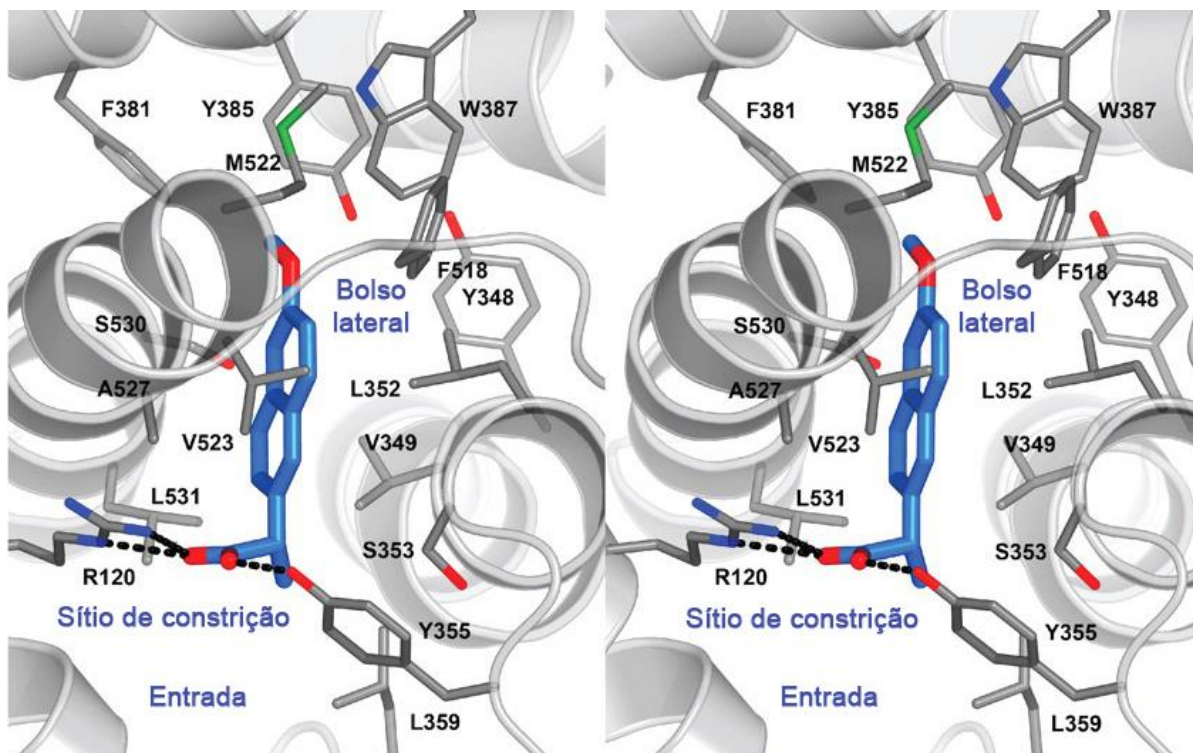


Fonte: ORLANDO; LUCIDO; MALKOWSKI, 2015

Nota: Na figura são observadas a abertura do canal (O), ápice do canal (A) e bolso lateral (S) da enzima COX-2. PDB: 4PH9.

Já quando se analisa os dados cristalográficos da interação entre a COX-2 e o naproxeno, pode-se inferir que o grupo carboxila se liga ao sítio de ação da mesma forma que o observado com o ibuprofeno, coordenando-se aos resíduos de Tyr-355 e Arg-120 (Figura 6). Isso corrobora a importância destes resíduos para a ligação dos derivados do ácido propiônico à COX-2 e sua atividade inibitória. Interações mais fracas de natureza hidrofóbica também são observadas, como: o grupamento α -metil do fármaco com o resíduo Val-349 da enzima, o grupamento naftaleno do naproxeno e os resíduos Ala-527, Gly-526 e Leu-352; e o grupamento metoxila do fármaco com os resíduos Trp-387 e Tyr-385 (DUGGAN et al., 2010).

Figura 6 – Estrutura do naproxeno ligado ao canal da COX-2 nos monômeros A (esquerda) e B (direita) da enzima.

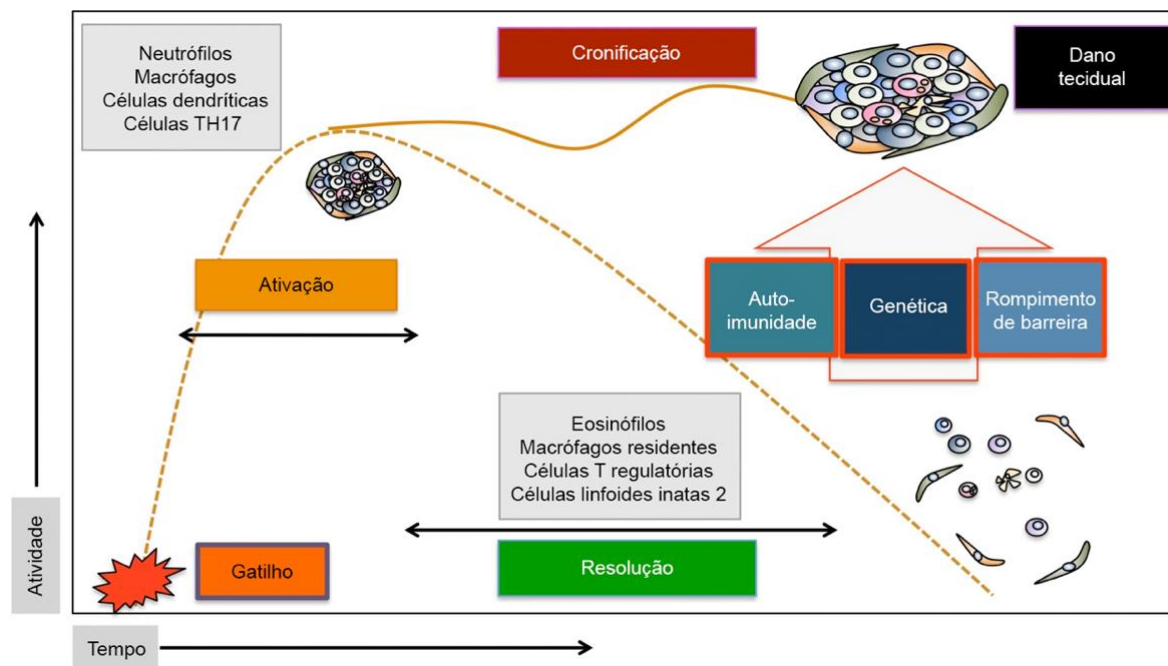


Fonte: DUGGAN et al., 2010.
Nota: PDB: 3NT1.

2.1.1 Doenças inflamatórias crônicas (DICs)

O processo inflamatório envolve uma série de eventos bioquímicos em cascata, que se iniciam com a indução da inflamação através de um estímulo e culmina na restauração da homeostase do sistema, denominado fase de resolução. Quando esse processo ocorre dentro de um intervalo temporal relativamente curto, com início e fim definidos, é classificado como inflamação aguda (BUCKLEY et al., 2013). Contudo, o organismo pode estar em uma situação de incapacidade de resolução do processo inflamatório, evoluindo para um quadro de inflamação crônica (Figura 7). As DICs podem cursar por semanas, meses ou anos, possuindo como principais características lesões teciduais irreversíveis. São exemplos de DICs: artrite reumatoide, asma, doença de Chron, lúpus, entre outras (NASEF; MEHTA; FERGUSON, 2017).

Figura 7 – Progressão das fases de indução, resolução e cronificação do processo inflamatório.



Fonte: SCHETT; NEURATH, 2018.

Nota: a figura ilustra a progressão dos estágios da inflamação, desde sua indução, caracterizada por um evento gatilho que ativa células imunes inatas, como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e células TH17, até os processos de resolução ou cronificação. A resolução envolve a ação de eosinófilos, macrófagos residentes, células T regulatórias e células linfoides inatas tipo 2, promovendo o retorno à homeostase. Já a cronificação ocorre devido à perpetuação da inflamação, associada a fatores como autoimunidade, predisposição genética e rompimento de barreiras teciduais, resultando em dano tecidual crônico.

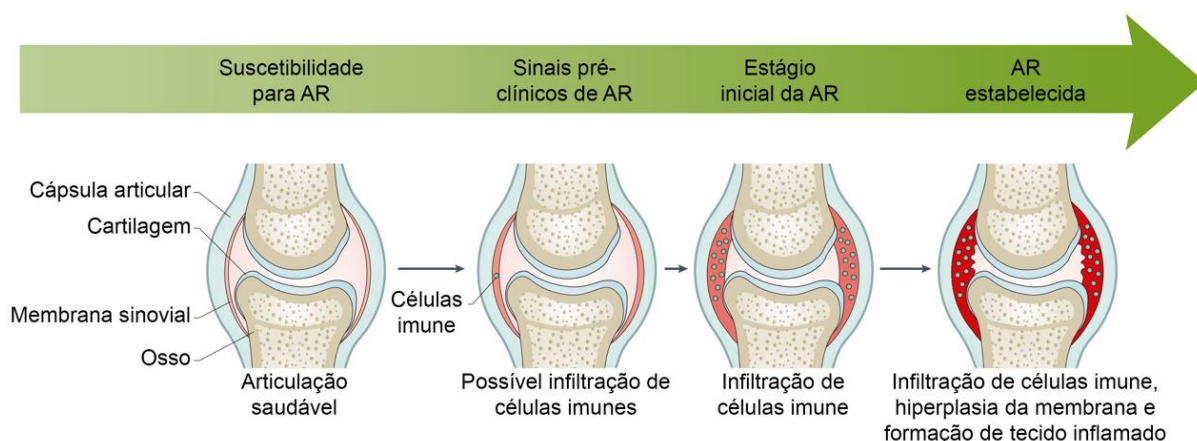
Alguns fatores estão envolvidos para que alguns indivíduos tenham uma maior dificuldade na resolução dos processos inflamatórios, como genéticos, autoimunes ou mal funcionamento de barreiras que impedem a atuação de estímulos nocivos. Tais indivíduos estão mais propensos às DICs (SCHETT; NEURATH, 2018).

2.1.1.1 A artrite reumatoide e o uso da cloroquina

A artrite reumatoide (AR) é uma DIC, de natureza autoimune, que acomete as articulações e que está associada à produção de autoanticorpos para a imunoglobulina G (IgG) e para proteínas citrulinadas. Contudo, nem todos os pacientes apresentam estes anticorpos, havendo casos em que a doença está associada também a outros fatores, podendo apresentar diferentes manifestações clínicas e mecanismos patológicos (MALMSTRÖM; CATRINA; KLARESKOG, 2017).

A Figura 8 mostra os estágios de progressão da AR. O primeiro estágio, pré-clínico, ocorre anos antes da doença se instalar e está susceptível a fatores de risco para o início do processo inflamatório na membrana sinovial das articulações (início da produção dos autoanticorpos) (AREND; FIRESTEIN, 2012). No segundo estágio, ocorre a infiltração de células imunológicas, como macrófagos e linfócitos T CD4+. No terceiro estágio, observa-se a presença de enzimas com potencial para causar danos aos tecidos (STEINER, 2007). No estágio mais avançado, a AR estabelecida, os macrófagos continuam nas membranas sinoviais desempenhando sua atividade de maneira mais acentuada e os danos teciduais costumam ser irreversíveis (MALMSTRÖM; CATRINA; KLARESKOG, 2017).

Figura 8 – Estágios de progressão da artrite reumatoide (AR).



Fonte: Adaptado de SMOLEN et al., 2018.

Nota: a figura mostra os estágios de progressão da AR, desde a articulação saudável, passando pelos sinais pré-clínicos com possível infiltração de células imunes, até os estágios iniciais e avançados da doença. Estes últimos são caracterizados pela demasiada infiltração de células imunes, hiperplasia da membrana sinovial e formação de tecido inflamatório, culminando em danos articulares progressivos.

As primeiras tentativas de tratamento da AR foram realizadas com a utilização de complexos de ouro e penicilamina, mas ambos apresentaram baixa efetividade e muitos efeitos colaterais. Em função disso e das poucas evidências de seus mecanismos de ação, esses tratamentos estão em desuso (BURMESTER et al., 2017).

Atualmente, o tratamento da AR visa tanto o alívio sintomático quanto a possível remissão da doença, cujo o objetivo inicial consiste na eliminação dos sintomas provocados pelo processo inflamatório. Comumente, os AINEs são empregados, como os derivados do ácido propriônico (por possuírem menos riscos) ou oxicanos (meia-vida prolongada). Como atuam apenas pelo mecanismo de inibição

da COX, agem nos sintomas inflamatórios, mas são incapazes de impedir a deformação articular (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Glicocorticoides também podem ser utilizados, mas geralmente são empregados para uma rápida regulação de um processo inflamatório agudo intensificado. São conhecidos por não serem usados em longos períodos a fim de se evitar efeitos colaterais, que incluem supressão adrenal, osteoporose, hiperglicemia, hipertensão e aumento do risco cardiovascular. Além disso, são comuns efeitos como imunossupressão, alterações psiquiátricas, catarata, glaucoma e atrofia cutânea. A gravidade depende da dose e duração do tratamento (BURMESTER et al., 2017; ORAY et al., 2016).

Objetivando a remissão ou o manejo do quadro, a classe dos fármacos antirreumáticos modificadores da doença (FARMDs), que atuam no curso da enfermidade, emergem como estratégias que visam impedir a progressão e possível destruição do tecido das articulações (SARKAR et al., 2018). Os FARMDs podem agir bloqueando a produção e/ou a atividade dos mediadores inflamatórios nas articulações, impedindo a destruição da cartilagem local e, conseqüentemente, a perda de função (KASHMIRA et al., 2015). A classe inclui agentes imunobiológicos ou sintéticos que, além da atividade antirreumática, possuem outras atividades farmacológicas, como antibacteriana e antimalárica – sendo a cloroquina a principal substância atuante nesta última (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Quadro 3 – Exemplos de fármacos antirreumáticos modificadores da doença (FARMDs) sintéticos e imunobiológicos.

	FÁRMACOS	CLASSE OU AÇÃO
Sintéticos	Metotrexato	Antifolato
	Hidroxicloroquina	Antimalárico
	Minociclina	Antibiótico tetraciclina
	Sulfassalazina	Salicilato
	Ciclosporina	Inibidor de calcineurina
	Ciclofosfamida	Agente alquilante
Imunobiológico	Adalimumabe	Anticorpo, antagonista de TNF- α
	Infliximabe	Proteína de fusão do receptor IgG-TNF (anti-TNF)
	Certolizumabe	Fragmento de ligação do antígeno para TNF- α
	Abatacept	Inibidor de coestimulação de célula T
	Rituximabe	Anticorpo para CD20 (citotóxico para células B)
	Anaquinra	Antagonista do receptor de IL-1

Fonte: BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012.

O Quadro 3 mostra os principais FARMDs utilizados. Esses fármacos podem ser prescritos em monoterapia, contudo na maioria dos casos são empregados em terapias combinadas, principalmente com AINEs. A associação aumenta a efetividade, pois além de atuação sobre a causa da doença, é possível atuar também nas manifestações clínicas dos sinais e sintomas inflamatórios (KASHMIRA et al., 2015).

No tratamento da AR, a cloroquina pode ser utilizada em estágios iniciais, nos quais as lesões ainda são leves ou moderadas. Neste momento, a cloroquina consegue atuar de forma segura e eficaz, sendo comum a associação ao tratamento sintomático com AINEs (MORETTO; PILOTO, 2014).

Apesar do mecanismo de ação da cloroquina estar bastante elucidado quanto a sua atividade antimalárica, o mesmo não pode ser dito nas doenças reumáticas. Em geral, acredita-se que a cloroquina desempenhe um papel na reação autoimune, envolvendo a inibição da formação de complexos antígeno-anticorpo, contribuindo para bloqueio da sinalização celular e cascata bioquímica inflamatória e, conseqüentemente, na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias (MORETTO; PILOTO, 2014).

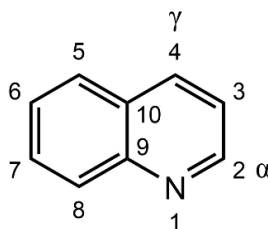
De forma geral, mesmo com os avanços alcançados nas últimas décadas, que permitiram a concepção de tratamentos mais otimizados, visando a remissão, ainda se observa uma certa complexidade nos processos patológicos envolvendo a AR, evidenciado pela dificuldade no tratamento nos estágios mais avançados da doença (LAU et al., 2015). Logo, o planejamento de novos candidatos a fármacos, visando uma associação de mecanismos de ação, pode permitir uma efetividade maior no tratamento sintomático e modificador da doença.

2.2 Os derivados aminoquinolínicos e seu potencial biológico

As quinolinas são compostos contendo o anel quinolínicos (Figura 9), sendo algumas delas consideradas os fármacos antimaláricos mais importantes já utilizados na clínica (BOECHAT et al., 2014). A primeira quinolina utilizada com finalidade antimalárica foi a quinina. Esta substância é um alcaloide obtido de plantas do gênero *Cinchona*. Após ter sido descoberta, seu uso foi amplamente difundindo globalmente para o tratamento antiparasitário. Contudo, após confirmada considerável toxicidade

e o surgimento de cepas resistentes do parasito causador da malária (*Plasmodium* spp.), o uso foi reduzido (FRANÇA; DOS SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008).

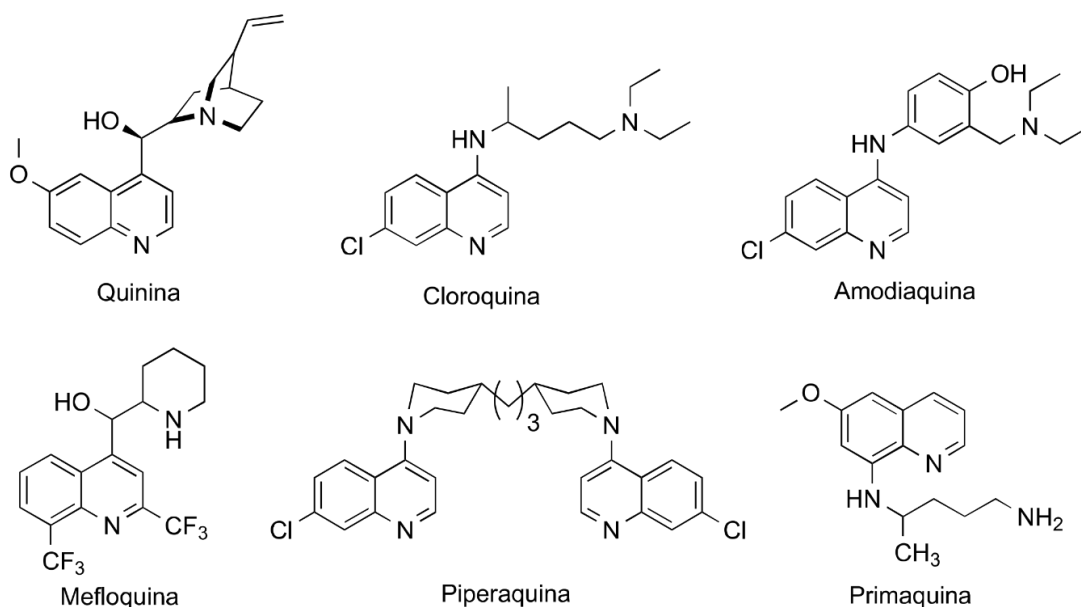
Figura 9 – Estrutura química do anel quinolínico.



Fonte: Autor, 2025.

Entretanto, considerando a promissora atividade farmacológica, a quinina foi o protótipo para o desenvolvimento de novos fármacos antimaláricos, cujo o núcleo quinolínico foi amplamente utilizado na química medicinal para a síntese de novos e diversos derivados que foram posteriormente incluídos no tratamento clínico da malária, como a cloroquina, amodiaquina, mefloquina e piperquina (GRYZŁO; KULIG, 2014). A estrutura da quinina e de alguns de seus derivados quinolínicos podem ser observados na Figura 10.

Figura 10 - Estrutura química da quinina e de alguns de seus derivados quinolínicos



Fonte: GRYZŁO; KULIG, 2014.

A cloroquina foi o primeiro derivado 4-aminoquinolínico a ser sintetizado e utilizado no mercado como tratamento farmacológico. Contudo, foi observada

importante toxicidade em farmacovigilância que culminou em desuso. Apenas após testes clínicos mais avançados, ela foi considerada segura para o uso antimalárico (JENSEN; MEHLHORN, 2009).

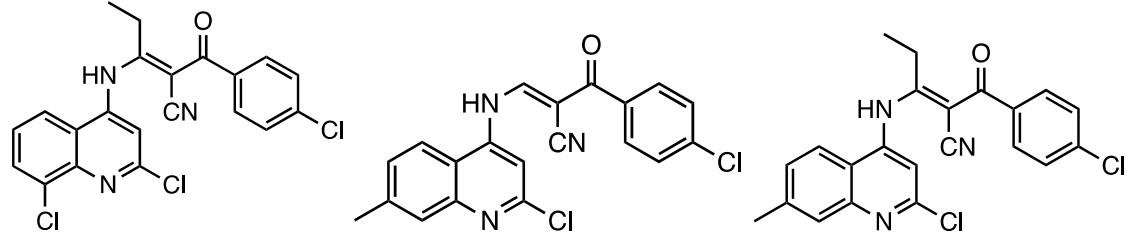
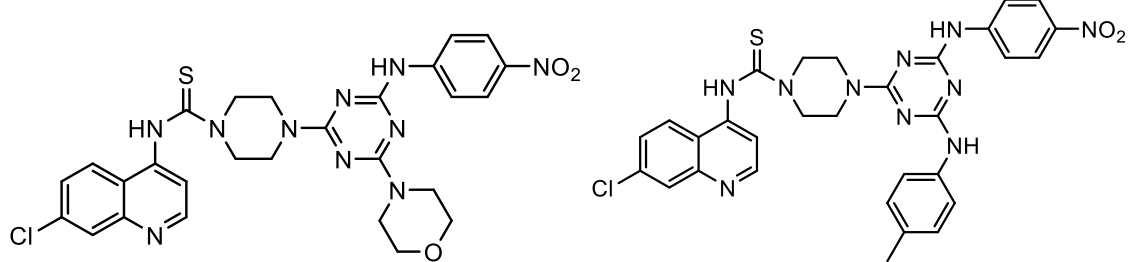
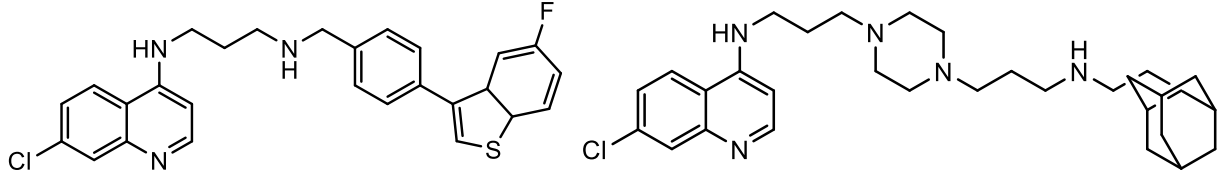
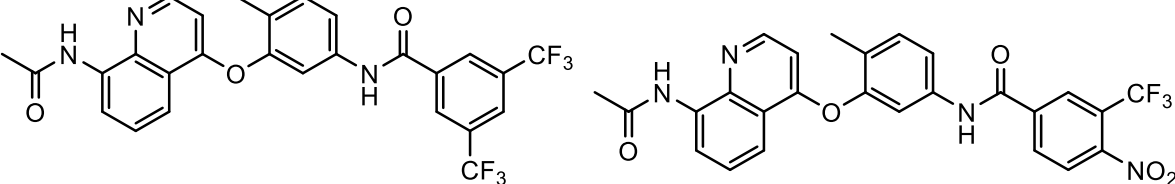
Desde então, tem sido utilizada nas últimas décadas no tratamento e profilaxia da malária, devido à alta eficácia, baixa toxicidade (nesta finalidade) e baixo custo. No decorrer dos anos, foram observados casos de resistência do *P. falciparum* à cloroquina, sendo cada vez mais comum a terapia combinada com outros antimaláricos (BOECHAT et al., 2014; DE SÁ, 2011; GORKA; DE DIOS; ROEPE, 2013). Ainda assim, a cloroquina é o fármaco de primeira escolha contra a malária no Brasil (PEREIRA et al., 2016; VIEIRA WANDERLEY; TORTELLI VELOSO; VIEIRA MONÇÃO, 2021).

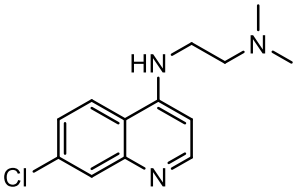
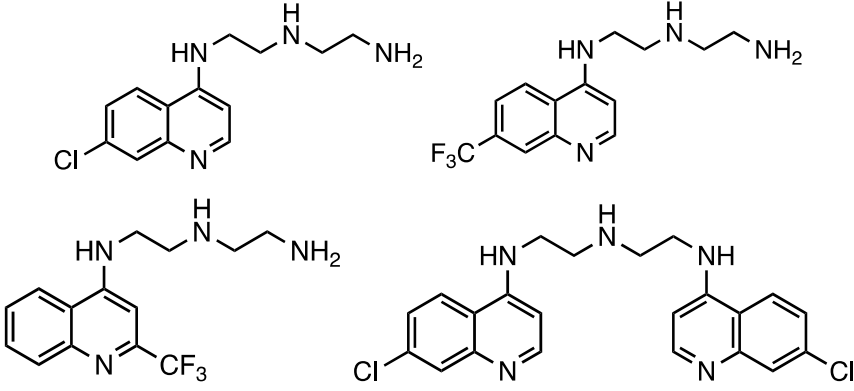
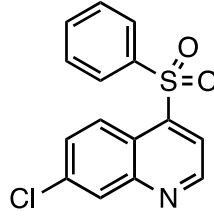
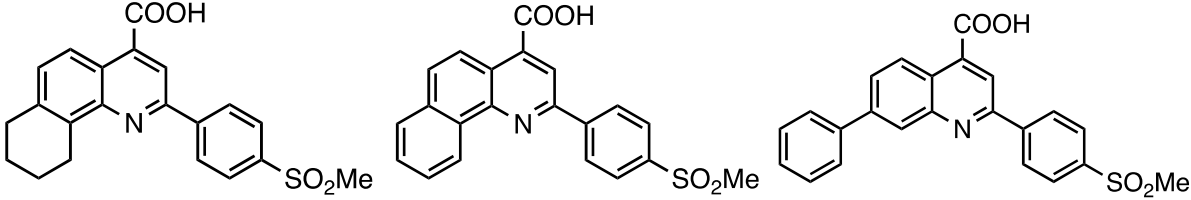
Para melhor compreensão sobre a segurança da cloroquina, é importante enfatizar que a toxicidade é dose-dependente, isto é, em doses baixas, como antimalárica, é mais bem tolerada. Entre os principais efeitos adversos incluem: náuseas, vômitos, tonturas e dor de cabeça. Hipersensibilidade do tipo urticária pode ser vista em dose altas. Contudo, altas doses contínuas podem causar efeitos mais graves, como: arritmia, retinopatia e perda de audição. Ainda assim, sua segurança em baixas doses é tão bem estabelecida que a cloroquina pode ser utilizada por gestantes (DOYNO; SOBIERAJ; BAKER, 2021; RITTER; RANG; DALE, 2012).

A partir disso, notou-se que os derivados quinolínicos possuem grande potencial para atividades biológicas. O farmacóforo em questão, fragmento indispensável para atividade, é o anel quinolínico (Figura 9), que é um heterociclo cujo heteroátomo é o nitrogênio. Diferentes substituintes adicionados ao anel quinolínico podem conduzir a diferentes atividades farmacológicas: anti-inflamatória, antitumorais, antiparasitárias e antioxidantes (GHORAB; AL-SAID; ARAFA, 2014).

No planejamento de novos derivados quinolínicos bioativos, geralmente há substituições nas posições C-4 e C-2 do anel quinolínico. Estudos apontam que a presença do átomo de cloro na posição C-4 torna o anel quinolínico bastante reativo para inclusão de substituintes amina, levando a uma variedade de derivados 4-aminoquinolínicos com diferentes potenciais biológicos (TOCHE et al., 2010).

Quadro 4 – Derivados quinolínicos reportados na literatura e suas atividades biológicas.

Autores	Atividade	Derivados quinolínicos
Toche e colaboradores (2016).	Atividade antimicrobiana	
Bhat e colaboradores (2013)	Atividade antimicrobiana	
Konstantinović e colaboradores (2018)	Atividade leishmanicida	
Nam e colaboradores (2009)	Atividade antitumoral	

Hu e colaboradores (2010)	Auxílio na atividade antitumoral	
De Menezes Santos e colaboradores (2010).	Atividade antinociceptiva e anti-inflamatória.	
Pinz e colaboradores (2017).	Atividade antinociceptiva e anti-inflamatória.	
Zarghi e colaboradores (2009).	Potentes inibidores da COX-2.	

O Quadro 4 mostra algumas séries de derivados quinolínicos que possuem atividades antimicrobianas, antiparasitárias, antitumorais e anti-inflamatórias. Um estudo realizado por De Meneses Santos e colaboradores (2015) mostrou que derivados 4-aminoquinolínicos (Quadro 4) foram capazes de modular a resposta nociceptiva em camundongos, além de diminuir a migração de leucócitos num processo inflamatório e inibir significativamente processos inflamatórios crônicos. Isso contribui para a possibilidade de potencial imunomodulador dos derivados.

Além de grupos amino como substituintes no anel quinolínico, este farmacóforo ligado a outros grupos também têm demonstrado atividade anti-inflamatória. Pinz e colaboradores (2017), ao adicionar um grupamento fenilsufonil na posição C-4 (Quadro 4), conseguiram obter resultados significantes ao avaliar a atividade antinociceptiva e anti-inflamatória em camundongos.

Já Zarghi e colaboradores (2009) introduziram um grupamento carboxila na posição C-4 e um grupamento fenila (p-substituído por um grupamento metilsufonil) na posição C2 (Quadro 4). Eles observaram que estes derivados apresentaram atividade inibitória contra a COX-2. Assim, é possível inferir que derivados quinolínicos tem sido amplamente investigados e descritos sobre suas propriedades farmacológicas e possuem importante potencial anti-inflamatório.

2.3 Estratégias na química medicinal para o desenvolvimento de novos fármacos

O planejamento racional de estruturas moleculares é a etapa inicial e, possivelmente, a mais crucial no desenvolvimento de novos candidatos a fármacos, sendo fundamental para a obtenção de um novo medicamento (DECKER, 2017). Esse processo é altamente complexo, demandando considerável investimento de tempo e esforço, além de implicar elevados custos e riscos significativos. Em média, entre 10 e 15 anos é o tempo necessário para o desenvolvimento de um novo fármaco e ainda assim a taxa de sucesso é cerca de 2%. Considerando isto, há uma constante busca por possíveis melhorias nas estratégias utilizadas na química medicinal a fim de se obter novos compostos promissores e bioativos (XUE et al., 2018).

Em geral, o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos envolve o planejamento de compostos que tenham forma estrutural e cargas que interajam com o alvo biológico. Este planejamento muitas vezes envolve a utilização de técnicas de

modelagem computacional, comumente chamadas de planejamento racional de fármacos auxiliado por computador (*computer-aided drug design* - CADD) (MERZ; RINGE; REYNOLDS, 2010).

Quando o objetivo é a síntese de novos compostos, o planejamento através de CADD pode ser realizado com diferentes abordagens, como: planejamento de fármacos baseado em fragmentos (*fragment-based drug design* – FBDD), planejamento de fármacos baseado no farmacóforo (*pharmacophore-based drug design* – PBDD), planejamento de fármacos baseado no ligante (*ligand-based drug design* – LBDD) e o planejamento de fármacos baseado na estrutura (*structure-based drug design* – SBDD) (USHA et al., 2018). O Quadro 5 mostra como as abordagens de CADD podem ser escolhidas.

Quadro 5 – Abordagens de planejamento racional de fármacos por CADD.

		Ligante (fármaco ou candidato)	
		Estrutura conhecida	Estrutura desconhecida
Alvo biológico (proteína etc.)	Estrutura conhecida	SBDD	Planejamento <i>Denovo</i>
	Estrutura desconhecida	LBDD/PBDD	Estudo da literatura publicada e triagem racional

Fonte: Adaptado de USHA et al., 2018.

A técnica de FBDD é bastante utilizada para o desenvolvimento de moléculas bioativas, nas quais fragmentos de estruturas químicas que se mostram bioativas são identificadas e otimizadas a partir do reposicionamento deste fragmento ou pela junção de outros fragmentos numa estrutura só (KIRSCH et al., 2019). Já a técnica por PBDD, como o próprio nome sugere, baseia-se numa porção do esqueleto estrutural que detém importância crucial para que o composto apresente atividade biológica (GAO; YANG; ZHU, 2010). Nesta técnica, o planejamento de fármacos é realizado a partir de alterações num grupamento farmacóforo – seja ele já pré-determinado ou encontrado após técnicas de modelagem farmacofórica – a partir da adição de diferentes substituintes (WOLBER et al., 2008).

Quando o alvo de um fármaco é desconhecido ou incerto também é muito comum o uso da técnica por LBDD. Ela baseia-se na relação estrutura-atividade dos compostos pois a análise desse comportamento facilita a identificação de grupos químicos funcionais que são responsáveis pela melhora ou diminuição no efeito biológico. Isso resulta num melhor direcionamento nas quais modificações podem ser conduzidas para melhorar a potência, seletividade, as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, além de reduzir a toxicidade (BACILIERI; MORO, 2007).

Diferentemente da LBDD, a técnica por SBDD é utilizada quando tanto o ligante quanto o seu alvo detém estruturas conhecidas. O alvo pode ser uma enzima, como uma outra proteína ou DNA. Geralmente, utilizam-se dados cristalográficos ou de ressonância magnética nuclear (RMN) das estruturas ou, na ausência deste, utilizam-se modelos teóricos por homologia molecular (SINGH; MALIK; SHARMA, 2006).

2.3.1 A hibridização molecular na química medicinal

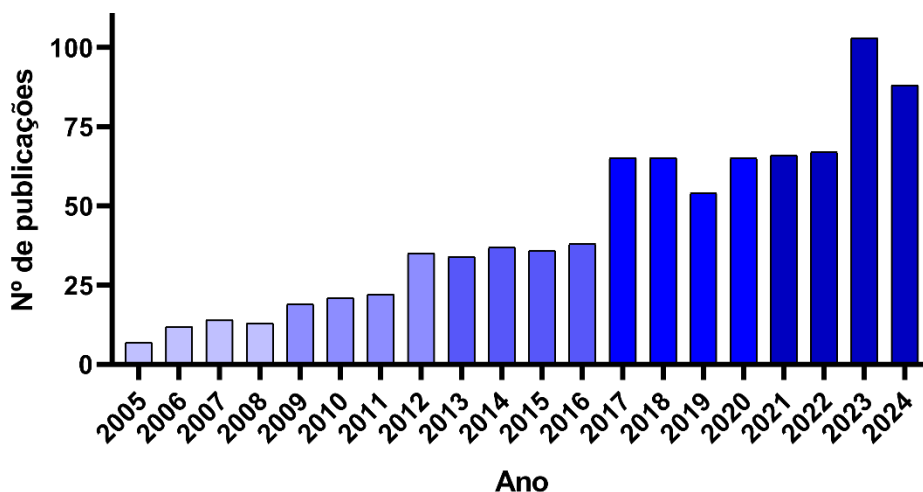
Um mecanismo bioquímico pode envolver diferentes sítios de atividade, ou seja, existe mais de um processo fisiológicos ocorrendo ao mesmo tempo. Isso também pode estar associado a doenças, gerando processos patofisiológicos, no qual, exemplos clássicos, são as doenças neurodegenerativas de Parkinson e Alzheimer (SHEN, 2010). Nessas situações, uma das estratégias que podem ser utilizadas é o planejamento de moléculas híbridas como um potencial terapêutico para essas doenças.

Ao pesquisar na base de dados SciFinder o termo "*hybrid molecules*" foi observado um aumento no número de publicações nos últimos anos acerca do planejamento, síntese e/ou avaliação da atividade biológica de moléculas híbridas (Figura 11).

As moléculas híbridas podem ser definidas como estruturas que possuem dois ou mais fragmentos conectados e que possuem diferentes atividades biológicas ou diferentes mecanismos de ação biológica e que após a sua junção podem atuar em alvos distintos em razão dos múltiplos grupos farmacofóricos. Elas também podem ser chamadas de moléculas quiméricas, compostos multialvo, compostos de ação-dual, entre outros (MEUNIER, 2008). Por essa razão, a hibridização molecular é considerada uma técnica de planejamento baseada tanto na presença de grupos

farmacofóricos quanto na presença de fragmentos de ação biológica específica e estratégica (VIEGAS-JUNIOR; BARREIRO; FRAGA, 2007)

Figura 11 - Crescimento no número de publicações de 2005 a 2024 sobre o desenvolvimento de moléculas híbridas.



Fonte: Autor, 2025.

Nota: Pesquisa na base de dados SciFinder utilizando-se o termo “*hybrid molecules*”.

Uma forma de se justificar o planejamento de uma molécula híbrida está na intenção de se obter um composto capaz de atuar em distintos processos biológicos, por exemplo, inibir uma enzima e bloquear um receptor fundamental para a patogênese de uma doença. Assim, o processo de triagem de moléculas potencialmente bioativas no planejamento de fármacos pode ocorrer em um menor espaço de tempo (DECKER, 2017).

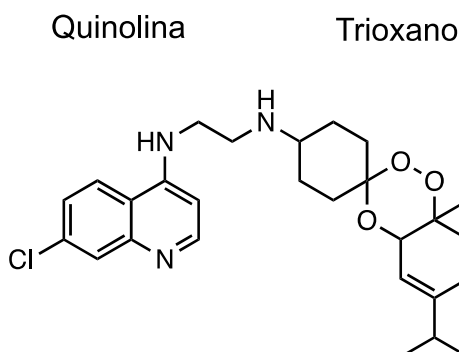
O planejamento da molécula híbrida se inicia com a escolha dos fragmentos moleculares bioativos de interesse, associando-os através de uma ligação covalente, empregando ou não um agente de conexão (*linker*). Tal estratégia é vantajosa, pois ao realizá-la, é possível obter estruturas com novos perfis farmacocinéticos que podem aumentar significativamente a ação farmacológica quando comparado ao tratamento com fármacos em separado. Além disso, os perfis de afinidade e seletividade aos sítios-alvo podem ser melhorados em conjunto com outras propriedades farmacológicas (DECKER, 2017).

Os compostos híbridos têm sido objeto de estudo de diferentes grupos de pesquisa, principalmente para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos em atividades antitumorais, antimicrobianas, para doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, entre outras (DECKER, 2011).

2.3.1.1 Híbridos de derivados aminoquinolínicos

Derivados aminoquinolínicos são fragmentos utilizados no desenvolvimento de moléculas híbridas em diferentes estudos. Como a cloroquina enfrenta o desenvolvimento de cepas resistentes do *Plasmodium* spp. ao longo das décadas, o planejamento de moléculas híbridas tem demonstrado resultados promissores frente a essas cepas. Os estudos tiveram como objetivo principal a associação dos núcleos farmacofóricos quinolina (cloroquina) e trioxano (artemisina), gerando compostos denominados trioxaquinas (Figura 12) (MEUNIER, 2012).

Figura 12 - Representação dos híbridos antimaláricos trioxaquinas.



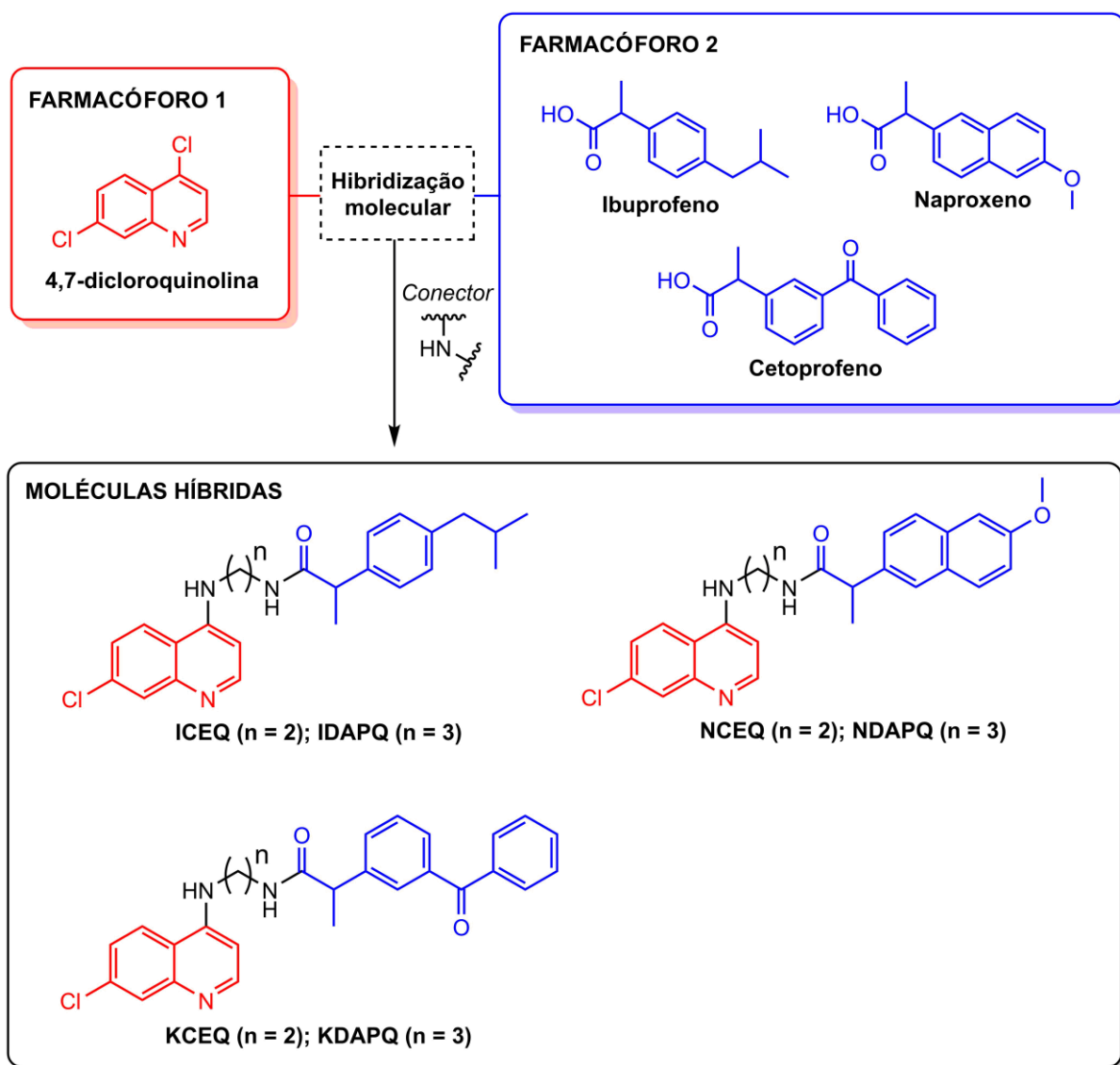
Fonte: Adaptado de MEUNIER, 2012.

2.4 Planejamento para obtenção de híbridos de derivados 4-aminoquinolínicos e AINEs

Considerando que a cloroquina e análogos reportados na literatura apresentam diferentes atividades farmacológicas e a produção de híbridos com grupamento farmacofórico do anel quinolínico mostrou-se capaz de reproduzir resultados significativos, buscou-se a utilização dessa abordagem de planejamento racional para a síntese de novos compostos com possível atividade anti-inflamatória.

Para isso, foi considerada a hibridização do anel quinolínico junto aos AINEs derivados do ácido propiônico (ibuprofeno, naproxeno e cetoprofeno) a partir da ligação entre ambos os fragmentos com um conector amina, resultando numa ligação amida (Figura 13). Para visualizar as estruturas químicas em conjuntos das moléculas planejadas e sintetizadas, o Apêndice A pode ser consultado (pág. 132).

Figura 13 - Planejamento racional para o desenvolvimento de compostos híbridos entre quinolinas e AINEs.



Fonte: Autor, 2025.

Como a utilização da cloroquina no tratamento da artrite reumatoide é geralmente associada a tratamentos com AINEs derivados do ácido propiônico, a hipótese deste estudo é que os híbridos produzidos com fragmentos de ambos os grupos farmacofóricos apresentem potencial atividade imunomoduladora.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Sintetizar, caracterizar e avaliar o potencial biológico de novas moléculas híbridas de derivados 4-aminoquinolínicos e anti-inflamatórios não esteroidais.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar derivados 4-aminoquinolínicos como moléculas intermediárias;
- Produzir híbridos entre derivados 4-aminoquinolínicos e anti-inflamatórios não esteroidais derivados do ácido propiônico;
- Purificar e caracterizar os compostos sintetizados por técnicas espectroscópicas;
- Avaliar propriedades químicas e farmacocinéticas *in silico* dos compostos sintetizados;
- Avaliar a viabilidade celular dos compostos sintetizados;
- Avaliar o potencial anti-inflamatório *in vitro* dos compostos sintetizados.

4 METODOLOGIA

4.1 Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados na síntese dos derivados 4-aminoquinolínicos e nos híbridos entre esses e AINEs estão presentes no Quadro 6, assim como suas respectivas fórmulas moleculares e empresas fornecedoras.

Quadro 6 – Reagentes e solventes utilizados na síntese dos compostos.

Reagentes e solventes	Fórmula molecular	Fornecedor
1,3-diaminopropano	$C_3H_{10}N_2$	Vetec Quím. Fina
4,7-dicloroquinolina	$C_9H_5Cl_2N$	Sigma-Aldrich
Ácido clorídrico	HCl	Chemco Ind. & Comercio Ltda.
Água destilada	H_2O	GCaR
Cetoprofeno	$C_{16}H_{14}O_3$	Ao Farmacêutico
Cloreto de tionila	$SOCl_2$	Sigma-Aldrich
Clorofórmio P.A.	$CHCl_3$	Dinâmica
Diclorometano P.A.	CH_2Cl_2	Dinâmica
Etilenodiamina	$C_2H_8N_2$	Vetec Quím. Fina
Hexano P.A.	C_6H_{14}	Dinâmica
Hidróxido de sódio	NaOH	Dinâmica
Ibuprofeno	$C_{13}H_{18}O_2$	Ao Farmacêutico
Naproxeno	$C_{14}H_{14}O_3$	Ao Farmacêutico
Trietilamina	$C_6H_{15}N$	Acros Organics

Fonte: Autor, 2025.

4.2 Procedimentos de síntese

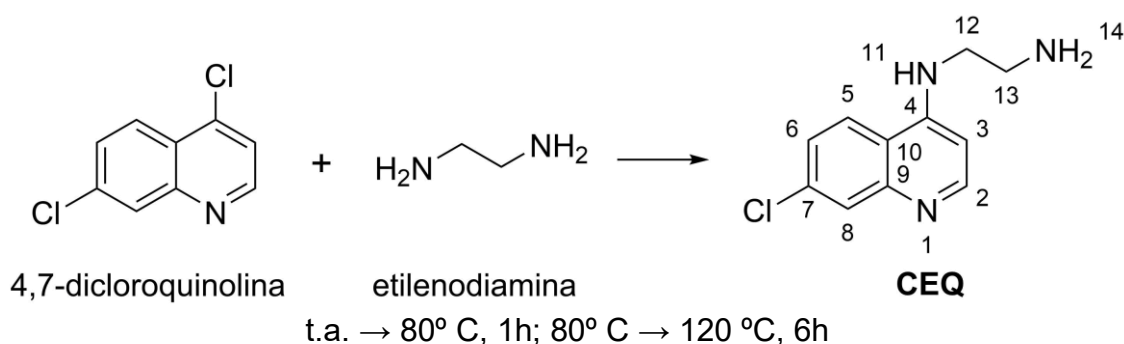
4.2.1 Síntese dos derivados 4-aminoquinolínicos

A síntese dos derivados 4-aminoquinolínicos, moléculas intermediárias para a produção dos novos híbridos, foram realizadas no laboratório do GCaR, seguindo a metodologia descrita por Rudrapal, Chetia e Prakash (2013). Em um balão de fundo redondo foram adicionados 5 mmol de 4,7-dicloroquinolina e 50 mmol de etilenodiamina (para a formação da **CEQ** – Figura 14) ou 50 mmol de 1,3-diaminopropano (para a formação da **DAPQ** – Figura 15). O sistema foi mantido sem agitação sob banho à temperatura de 80 °C por 1 h. Em seguida, o sistema reacional

foi colocado sob agitação por 7 h e banho na temperatura 130 °C. Após o término da reação, deixou-se sistema resfriar até atingir temperatura ambiente. Para o isolamento do produto, foram adicionados, lentamente, 50 mL de NaOH(aq) 10%, levando à sua precipitação. Em seguida, o sólido foi recuperado por filtração, lavado com água (50 mL) e o excesso de água foi removida em alto vácuo.

4.2.1.1 Síntese da *N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina (**CEQ**)

Figura 14 – Esquema reacional da síntese de CEQ.



Fonte: Autor, 2025.

F. M.: C₁₁H₁₂ClN₃; Massa Molecular: 221,69 g/mol; Ponto de fusão: 148,5 °C; Aspecto: sólido amarelado; Rendimento: 91%.

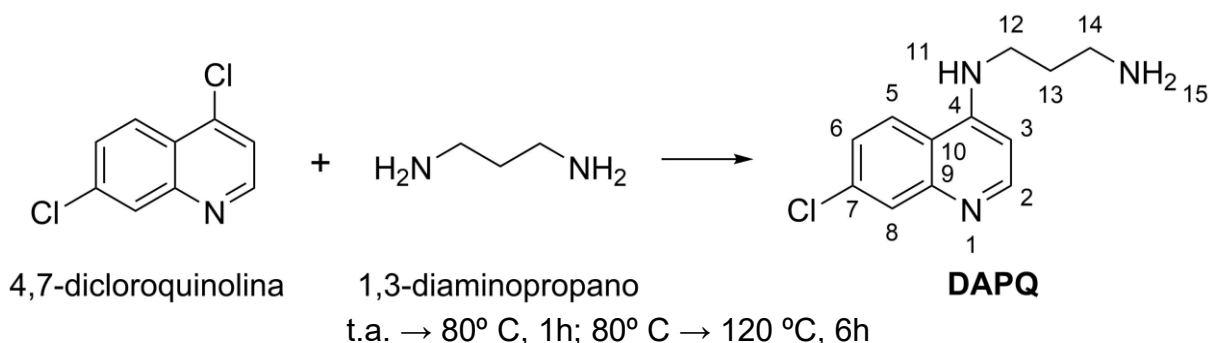
RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 2,85 (t, 2H, *J* = 6,40 Hz, H13); 3,32 (t, 2H, *J* = 6,40 Hz, H12); 6,44 (d, 1H, *J* = 5,68 Hz, H3); 7,28 (dd, 1H, *J* = 2,20 e 8,98 Hz, H6); 7,65 (d, 1H, *J* = 2,20 Hz, H8); 7,99 (d, 1H, *J* = 8,98 Hz, H5); 8,23 (d, 1H, *J* = 5,68 Hz, H2).

RMN de ¹³C (100 MHz, CD₃OD): δ 39,40 (C12), 44,73 (C13), 99,34 (C3), 117,44 (C10), 122,91 (C5), 124,66 (C6), 126,23 (C8), 134,97 (C7), 148,30 (C9), 151,06 (C2) e 151,44 (C4).

I.V. (ν_{máx}/cm⁻¹; KBr): 3307 (ν NH), 3201 (ν_{as} NH₂), 3120 (ν_s NH₂), 2923 (ν_{as} CH₂), 2836 (ν_s CH₂), 1563 (ν C=C), 1519 (δ N-H), 1432 (δ_s CH₂) e 1317 (ω CH₂).

4.2.1.2 Síntese da *N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina (**DAPQ**)

Figura 15 – Esquema reacional da síntese de DAPQ.



Fonte: Autor, 2025.

F. M.: $C_{12}H_{14}ClN_3$; Massa Molecular: 235,72 g/mol; Ponto de fusão: 162,5 °C.
Aspecto: sólido amarelado. Rendimento: 81%

RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,91 (qt, 2H, $J = 7,01$ Hz, H13), 2,81 (t, 2H, $J = 7,01$ Hz, H14); 3,42 (t, 2H, $J = 7,01$ Hz, H12); 6,54 (d, 1H, $J = 5,63$ Hz, H3); 7,39 (dd, 1H, $J = 2,11$ e 8,95 Hz, H6); 7,77 (d, 1H, $J = 2,11$ Hz, H8); 8,08 (d, 1H, $J = 8,95$ Hz, H5); 8,35 (d, 1H, $J = 5,63$ Hz, H2).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): δ 30,74 (C13), 38,90 (C12), 40,34 (C14), 99,84 (C3), 118,95 (C10), 124,50 (C5), 126,18 (C6), 127,74 (C8), 136,49 (C7), 149,81 (C9), 152,61 (C2) e 152,98 (C4).

I.V. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$; KBr): 3477 (ν NH), 3365 (ν NH_2), 2941 (ν CH_2), 1570 (ν C=C), 1537 (δ N-H), 1416 (δ_s CH_2) e 1300 (ω CH_2).

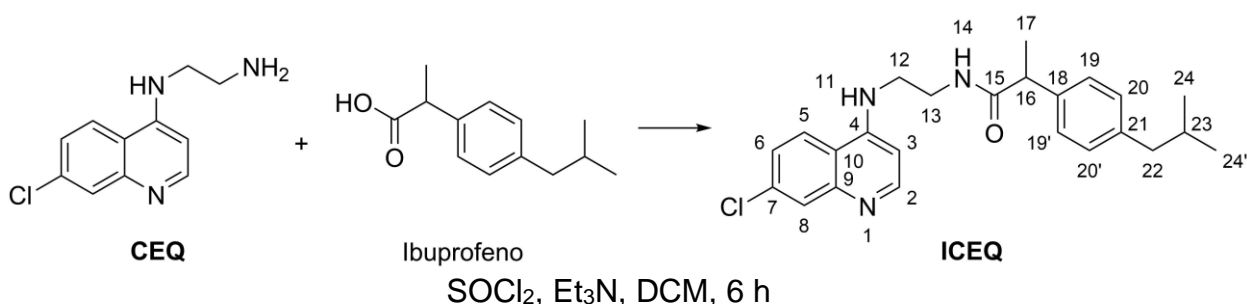
4.2.2 Síntese dos híbridos de derivados 4-aminoquinolínicos e AINEs

A síntese dos novos híbridos moleculares (**ICEQ**, **NCEQ**, **KCEQ**, **IDAPQ**, **NDAPQ**, **KDAPQ**) foram realizadas nos laboratórios do GCaR, seguindo a metodologia *one-pot* descrita por Leggio e colaboradores (2016). Em um balão de fundo redondo foi adicionado 1 mmol de ibuprofeno (para a formação da **ICEQ** ou **IDAPQ**) ou de naproxeno (para a formação da **NCEQ** ou **NDAPQ**) ou de cetoprofeno (para a formação de **KCEQ** ou **KDAPQ**) e solubilizado em 30 mL de diclorometano. Em seguida, foram adicionados 1 mmol de **CEQ** (para a formação da **ICEQ**, **NCEQ** ou **KCEQ**) ou de **DAPQ** (para a formação da **IDAPQ**, **NDAPQ** ou **KDAPQ**), 3 mmol de

triethylamina e 1 mmol de cloreto de tionila. A reação foi mantida sob temperatura ambiente e agitação magnética constante por 6-12 h. Após o término da reação, a solução orgânica foi lavada inicialmente com uma solução aquosa ácida (HCl 1 M) e, em seguida, com uma solução aquosa básica (NaOH 1 M). Então, o solvente orgânico foi removido por rotaevaporação, seguido de secagem em alto vácuo, obtendo-se os produtos **ICEQ** e **NCEQ**. Os compostos **KCEQ**, **IDAPQ**, **NDAPQ** e **KDAPQ** apresentaram impurezas. Deste modo, foram submetidos à solubilização em 3 mL de clorofórmio, seguido da adição de 30 mL de hexano para induzir a precipitação do produto desejado. O clorofórmio foi recolhido com auxílio de uma pipeta pasteur e o hexano foi removido a partir de rotaevaporação seguido de secagem em alto vácuo, obtendo-se os produtos puros **KCEQ**, **IDAPQ** e **NDAPQ**. **KDAPQ** continuou apresentando impurezas e/ou contaminações do meio, necessitando novos procedimentos para um melhor isolamento que possibilite sua caracterização.

4.2.2.1 Síntese da *N*-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida (**ICEQ**)

Figura 16 - Esquema reacional da síntese da ICEQ.



Fonte: Autor, 2025.

F. M.: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}$; Massa Molecular: 409,96 g/mol; Ponto de fusão: 206,7 °C; Aspecto: sólido branco. Rendimento: 41%.

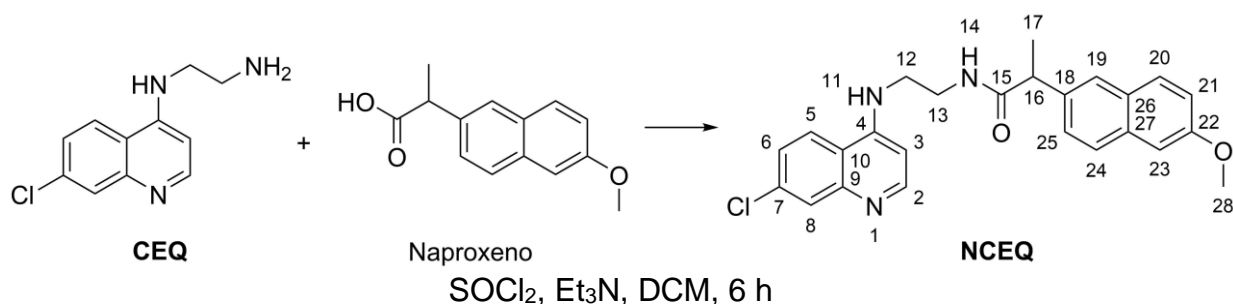
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,85 (d, 6H, $J = 6,62$ Hz, H24); 1,52 (d, 3H, $J = 7,27$ Hz, H17); 1,77 (m, 1H, H23); 2,39 (d, 2H, $J = 7,12$ Hz, H22); 3,30 (m, 2H, H13); 3,59 (q, 1H, $J = 7,21$ Hz, H16); 3,63 (m, 2H, H12); 6,19 (d, 1H, $J = 5,51$ Hz, H3); 6,24 (sl, 1H, H14); 6,69 (sl, 1H, H11); 7,01 (d, 2H, $J = 8,07$ Hz, H20); 7,13 (d, 2H, $J = 8,07$ Hz, H19); 7,35 (dd, 1H, $J = 2,13$ e 8,91 Hz, H6); 7,75 (d, 1H, $J = 8,91$ Hz, H5); 7,79 (d, 1H, $J = 2,13$ Hz, H8); 8,40 (d, 1H, $J = 5,51$ Hz, H2).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 18,43 (C17); 22,32 (C24); 30,11 (C23); 38,80 (C12); 44,93 (C22); 45,74 (C13); 46,60 (C16); 98,05 (C3); 117,15 (C10); 122,12 (C5); 125,55 (C6); 127,25 (C19); 127,93 (C8); 129,73 (C20); 135,12 (C7); 137,90 (C18); 141,06 (C21); 148,56 (C9); 150,35 (C4); 151,40 (C2); 177,77 (C15).

I.V. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$; KBr): 3307 (ν NH), 2923 (ν_{as} CH_2), 2832 (ν_{s} CH_2), 1633 (ν C=O); 1560 (ν C=C), 1521 (δ N-H), 1434 (δ_{s} CH_2) e 1353 (ω CH_2).

4.2.2.2 Síntese da N-(2-((7-chloroquinolin-4-il)amino)etil)-2-(6-metóxinaftalen-2-il)propanamida (NCEQ)

Figura 17 - Esquema reacional da síntese da NCEQ.



Fonte: Autor, 2025.

F. M.: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$; Massa Molecular: 433,94 g/mol; Ponto de fusão: 191,8 °C
Aspecto: sólido branco; Rendimento: 33%.

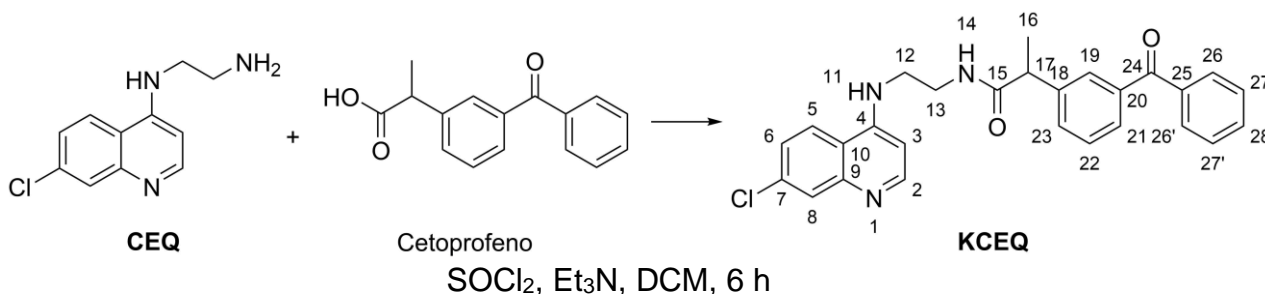
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,60 (d, 3H, $J = 7,14$ Hz, H17); 3,25 (m, 2H, H13); 3,64 (m, 2H, H12); 3,79 (q, 1H, $J = 7,14$ Hz, H16); 3,88 (s, 3H, H28); 6,03 (d, 1H, $J = 5,66$ Hz, H3); 6,55 (sl, 1H, H14); 6,94 (sl, 1H, H11); 7,00 (d, 1H, $J = 2,45$ Hz, H19); 7,08 (dd, 1H, $J = 2,45$ e 8,86 Hz, H20); 7,25 (dd, 1H, $J = 2,15$ e 8,91 Hz, H6); 7,30 (dd, 1H, $J = 1,84$ e 8,45 Hz, H24); 7,53 (td, 2H, $J = 9,48$ e 9,32 Hz, H21 e H25); 7,62 (s, 1H, H23); 7,71 (d, 1H, $J = 8,91$ Hz, H5); 7,88 (d, 1H, $J = 2,15$ Hz, H8); 8,22 (d, 1H, $J = 5,66$ Hz, H2).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 18,34 (C17); 38,67 (C12); 45,60 (C13); 46,84 (C16); 55,35 (C28); 98,00 (C3); 105,56 (C19); 116,99 (C10); 119,31 (C20); 122,13 (C5); 125,60 (C6); 125,98 (C24); 126,10 (C23); 127,50 (C8); 127,65 (C25); 128,85 (C21); 129,09 (C26); 133,76 (C27); 135,28 (C7); 135,85 (C18); 148,05 (C9); 150,46 (C4); 150,92 (C2); 157,83 (C22); 177,62 (C15).

I.V. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$; KBr): 3268 (ν NH), 2965 (ν_{as} CH₂), 2896 (ν_{s} CH₂), 1635 (ν C=O); 1589 (ν C=C), 1562 (δ N-H), 1432 (δ_{s} CH₂) e 1351 (ω CH₂).

4.2.2.3 Síntese da 2-(3-benzoilfenil)-N-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amina)etil)propanamida (KCEQ)

Figura 18 - Esquema reacional da síntese da KCEQ.



Fonte: Autor, 2025.

F. M.: C₂₇H₂₄ClN₃O₂; Massa Molecular: 457,96 g/mol; Ponto de fusão: *não determinado*. Aspecto: sólido amarelo claro; Rendimento: 19%

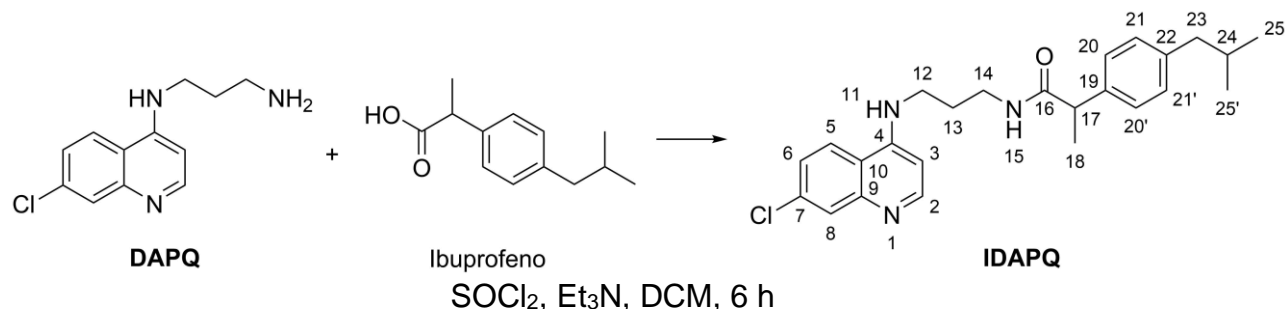
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,54 (d, 3H, J = 7,05 Hz, H17); 3,28 (m, 2H, H13); 3,63 (m, 2H, H12); 3,68 (q, 1H, J = 7,05 Hz, H16); 6,14 (d, 1H, J = 5,36 Hz, H3); 6,53 (sl, 1H, H14); 6,74 (sl, 1H, H11); 7,27 (dd, 1H, J = 2,04 e 8,92 Hz, H6); 7,30 (t, 1H, J = 7,64 Hz, H22); 7,42 (t, 2H, J = 7,80 Hz, 27); 7,54 (m, 3H, H21, H23 e H28); 7,66 (m, 3H, H5 e H26); 7,72 (sl, 1H, H19); 7,83 (d, 1H, J = 2,04 Hz, H8); 8,83 (d, 1H, J = 5,36 Hz, H2).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 18,52 (C17); 38,74 (C12); 45,37 (C13); 46,77 (C16); 98,13 (C3); 117,12 (C10); 121,93 (C5); 124,55 (C6); 127,95 (C8); 128 (C27); 128,74 (19); 128,83 (C22); 129,28 (C21); 129,98 (C26); 131,37 (C28); 132,74 (C23); 135,00 (C7); 137,12 (C18); 138,07 (C25); 141,54 (C20); 148,63 (C9); 150,18 (C4); 151,51 (C2); 176,63 (C15); 196,63 (C24).

I.V. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$; KBr): 3315 (ν NH), 2972 (ν_{as} CH₂), 2883 (ν_{s} CH₂), 1662 (ν C=O); 1560 (ν C=C), 1581 (δ N-H), 1429 (δ_{s} CH₂) e 1382 (ω CH₂).

4.2.2.4 Síntese da *N*-(3-((7-cloroquinolina-4-il)amino)propil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida (IDAPQ)

Figura 19 - Esquema reacional da síntese da IDAPQ.



Fonte: Autor, 2025.

F. M.: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$; Massa Molecular: 423,99 g/mol; Ponto de fusão: 134,5 °C;
 Aspecto: sólido branco; Rendimento: 29%.

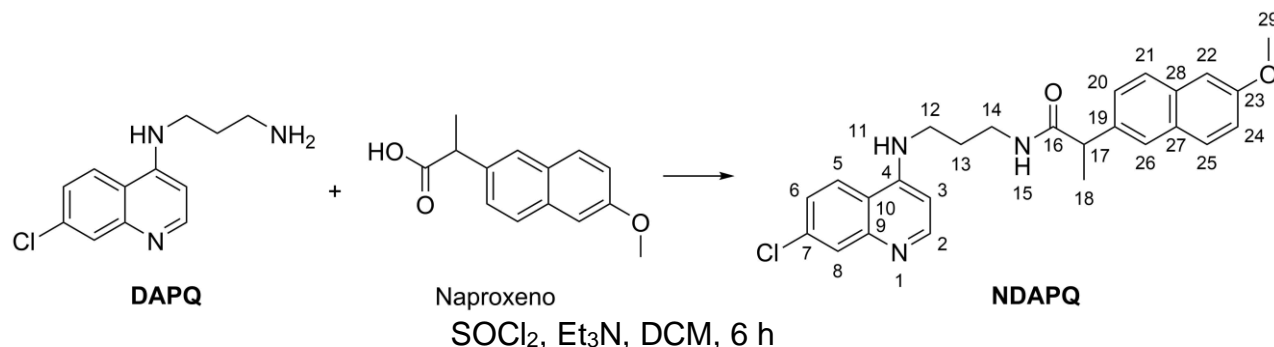
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,87 (d, 6H, $J = 6,61$ Hz, H25); 1,54 (d, 3H, $J = 7,13$ Hz, H18); 1,82 (m, 3H, H13 e H24); 2,42 (d, 2H, $J = 6,99$ Hz, H23); 3,34 (m, 2H, H14); 3,43 (m, 2H, H12); 3,70 (q, 1H, $J = 7,13$ Hz, H17); 6,41 (d, 1H, $J = 6,74$ Hz, H3); 6,75 (sl, 1H, H11); 7,08 (d, 2H, $J = 8,04$ Hz, H21); 7,25 (d, 2H, H20); 7,47 (dd, 1H, $J = 2,06$ e 8,97 Hz, H6); 8,17 (d, 1H, $J = 2,06$ Hz, H8); 8,20 (d, 1H, $J = 6,74$ Hz, H2); 8,46 (d, 1H, $J = 8,97$ Hz, H8); 8,85 (sl, 1H, H15).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 18,43 (C18); 22,35 (C25); 28,35 (C13); 30,15 (C24); 36,30 (C13); 38,90 (C14); 44,99 (C112); 46,89 (C17); 98,40 (C3); 117,61 (C10); 121,91 (C5); 125,35 (C6); 127,28 (C20); 128,48 (C8); 129,82 (C21); 134,17 (C7); 138,17 (C19); 141,10 (C22); 149,32 (C9); 149,90 (C4); 151,84 (C2); 176,12 (C16).

I.V. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$; KBr): 3471 (ν NH), 2943 (ν CH_2), 1616 (ν C=O); 1566 (ν C=C), 1533 (δ N-H), 1489 (δ_s CH_2) e 1394 (ω CH_2).

4.2.2.5 Síntese da *N*-(3-((7-cloroquinolina-4-il)amino)propil)-2-(6-metóxinaftaleno-2-il)propanamida (**NDAPQ**)

Figura 20 - Esquema reacional da síntese da NDAPQ.



Fonte: Autor, 2025.

F. M.: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$; Massa Molecular: 447,96 g/mol; Ponto de fusão: 155,5 °C;
 Aspecto: sólido branco; Rendimento: 22%

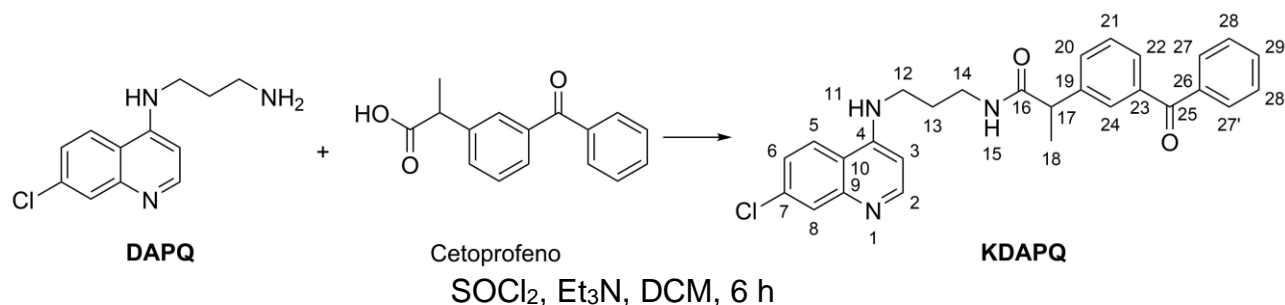
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,64 (d, 3H, $J = 7,20$ Hz, H18); 1,70 (m, 2H, H13); 3,29 (m, 4H, H12 e H14); 3,77 (q, 1H, $J = 7,20$ Hz, H17); 3,91 (s, 3H, H29); 5,94 (sl, 1H, H11); 6,25 (d, 1H, $J = 5,58$ Hz, H3); 6,66 (sl, 1H, H15); 7,10 (d, 1H, $J = 2,41$ Hz, H20); 7,15 (dd, 1H, $J = 2,41$ e 8,87 Hz, H21); 7,37 (tp ap, 2H, H6 e H25); 7,65 (sl, 1H, H24); 7,67 (d, 1H, $J = 8,87$ Hz, H22); 7,70 (d, 1H, $J = 8,49$ Hz, H26); 7,90 (d, 1H, $J = 2,12$ Hz, H8); 7,97 (d, 1H, $J = 8,93$ Hz, H5); 8,35 (d, 1H, $J = 5,58$ Hz, H2).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 18,41 (C18); 28,21 (C13); 38,33 (C12); 39,13 (C14); 47,10 (C17); 55,36 (C29); 98,26 (C3); 105,69 (C20); 117,36 (C10); 119,32 (C21); 122,33 (C5); 125,61 (C6); 126,06 (C25); 126,12 (C24); 127,31 (C8); 127,71 (C26); 128,95 (C27); 129,17 (C22); 133,82 (C28); 135,49 (C7); 136,18 (C19); 148,00 (C9); 150,53 (C4); 150,58 (C2); 157,89 (C23); 176,01 (C16).

I.V. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$; KBr): 3400 (ν NH), 2951 (ν CH_2), 1612 (ν C=O); 1562 (ν C=C), 1531 (δ N-H), 1481 (δ_s CH_2) e 1390 (ω CH_2).

4.2.2.6 Síntese da 2-(3-benzoilfenil)-N-(3-((7-cloroquinolin-4-il)amina)propil)propanamida (**KDAPQ**)

Figura 21 - Esquema reacional da síntese da KDAPQ.



Fonte: Autor, 2025.

F. M.: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$; Massa Molecular: 471,99 g/mol; Aspecto: sólido amarelo claro; Ponto de fusão: *não determinado*. Rendimento: *não determinado*.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) – Dados preliminares: δ 1,55 (d, 3H, $J = 7,06$ Hz, H18); 1,79 (m, H13); 3,33 (m, H12 e H14); 3,75 (q, 1H, $J = 7,06$ Hz, H17); 6,27 (d, 1H, $J = 5,96$ Hz, H3); 7,31 (d, 1H, $J = 8,96$ Hz, H6); 8,04 (d, 1H, $J = 8,96$ Hz, H5); 8,27 (d, 1H, $J = 5,96$ Hz, H2). Os outros sinais de hidrogênio não foram capazes de serem preliminarmente atribuídos.

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm) – Dados preliminares: δ 18,60 (C18); 28,07 (C13); 36,51 (C12); 39,74 (C14); 46,83 (C17); 98,01 (C3); 128,37 (C28); 130,04 (C29); 152,12 (C2); 175,19 (C16); 196,62 (C25). Os outros sinais de carbono não foram capazes de serem preliminarmente atribuídos.

4.3 Caracterização química dos compostos

4.3.1 Equipamentos

As análises de caracterização dos compostos sintetizados foram realizadas a partir de diferentes técnicas listadas no Quadro 7, utilizando equipamentos provenientes do Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e do Grupo de Catálise e Reatividade Química (GCaR/IQB/UFAL).

Quadro 7 – Técnicas espectroscópicas e seus respectivos equipamentos utilizados

Técnica Analítica	Equipamento	Local
Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	Espectrômetro Bruker Avance 400, operando na frequência de 400,130 MHz para RMN de ^1H e 100,613 MHz para RMN de ^{13}C	IQB/UFAL
Espectroscopia no Infravermelho	Espectrofotômetro FT-IR Varian 640-IR	GCaR/IQB/UFAL
Espectrometria de Massas	Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas (CG-EM) Shimadzu QP2010.	GCaR/IQB/UFAL
Análise Termogravimétrica	Analizador Térmico Simultâneo SDT 650 – TA Instruments	GCaR/IQB/UFAL

Fonte: Autor, 2025.

4.3.2 Preparação das amostras

4.3.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Para a análise por RMN de ^1H , ^{13}C , COSY e HSQC, foram pesados aproximadamente 15 mg de cada composto. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou metanol deuterado (CD_3OD), sendo adicionado uma gota de água deuterada (D_2O) quando necessário. Os espectros foram obtidos utilizando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As multiplicidades foram representadas utilizando-se as seguintes abreviaturas: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), qt (quinteto), m (multiplete), sl (simpleto largo), dd (duplete duplo), td (triplete de duplete), td ap (triplete duplo aparente).

4.3.2.2 Espectroscopia no Infravermelho (IV)

Para a análise dos compostos por espectroscopia na região do infravermelho médio foi utilizado espectrofotômetro de infravermelho por transformada de Fourier

(IVTF): Nicolet IR200 (Thermo Scientific). Foi utilizado método de transmissão e as amostras foram preparadas em pastilhas de brometo de potássio (KBr). A análise resultou em 64 varreduras numa resolução de 4 cm^{-1} . Os espectros foram apresentados na região de 4000 a 400 cm^{-1} .

4.3.2.3 Espectrometria de Massas

Para a análise por espectrometria de massas, foi utilizado um espectrômetro de massas acoplado a um cromatógrafo a gás: GC-MS QP2010 (Shimadzu). O espectro de massas foi obtido a partir de injeção direta da amostra em capilar de vidro introduzido no espectrômetro de massas.

4.3.2.4 Análise Termogravimétrica (TGA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises termogravimétricas (TGA) e de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram realizadas com o objetivo de avaliar a estabilidade térmica e o comportamento de fusão dos compostos sintetizados. Os experimentos foram conduzidos em um analisador térmico, utilizando cadinhos de alumina com volume de 70 μL e uma massa de amostra de aproximadamente 6 mg. Para as análises, foi empregada uma atmosfera oxidante (20% de O_2 em N_2) como gás de arraste, com fluxo constante de 50 mL/min , no intervalo de temperatura de 25-700 $^{\circ}\text{C}$, com uma taxa de aquecimento controlada de 10 $^{\circ}\text{C/min}$. A TGA foi utilizada para determinar a variação de massa dos compostos em função da temperatura, fornecendo informações sobre a decomposição térmica e a estabilidade térmica. A análise de DSC foi empregada para a identificação de eventos térmicos, como o ponto de fusão, transições de fase e decomposição. Os termogramas podem ser observados no Apêndice B (pág. 133).

4.4 Avaliação *in silico*

A avaliação *in silico* das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas dos compostos sintetizados foi realizada utilizando as ferramentas SwissADME (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). e OSIRIS Property Explorer (SANDER, 2017). As estruturas moleculares dos compostos foram desenhadas e

otimizadas utilizando softwares apropriados e, posteriormente, salvas no formato SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*). Os arquivos SMILES foram utilizados como entrada para as ferramentas computacionais.

O SwissADME foi utilizado para calcular as propriedades relacionadas à farmacocinética e à biodisponibilidade oral. Entre os parâmetros analisados, destacam-se o perfil de absorção gastrointestinal (GI), a permeabilidade pela membrana hematoencefálica (BBB), e o efeito na metabolização pelo citocromo P450. Além disso, o modelo preditivo de Lipinski foi aplicado para verificar a conformidade dos compostos com os critérios de *drug-likeness*, junto da solubilidade em água (Log S) e da área da superfície polar topológica (TPSA). No OSIRIS Property Explorer foram avaliados os perfis toxicológicos dos compostos, com ênfase em parâmetros como mutagenicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade e irritabilidade.

4.5 Avaliação do potencial anti-inflamatório

O potencial anti-inflamatório das substâncias sintetizadas foi realizado e avaliado junto ao Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental (LAFTE) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

4.5.1 Preparo das amostras

As substâncias foram diluídas em DMSO 5% para formar uma solução mãe na concentração de 10 mM (para diluições posteriores). As substâncias foram testadas nas concentrações de 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50, 100 e 200 μ M nos ensaios de citotoxicidade e em concentrações distintas entre os compostos, na faixa de 3,125-100 μ M, na avaliação da inibição da produção de NO.

4.5.2 Cultura de macrófagos J774

Foram utilizados macrófagos da linhagem J774.A1. As células foram cultivadas em garrafas para cultura de células, em meio DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*), suplementado com 10% de soro bovino fetal (SBF) e 1% de uma solução antibiótica Pen-Strep® (Gibco, EUA). As células foram mantidas em incubadoras com atmosfera de 5% de CO₂ a 37 °C. Para contagem, as células foram desaderidas com

tripsina (0,5%), e posteriormente centrifugadas por 5 minutos, a 1500 rpm, 4° C, e coradas com azul de tripan para contagem em câmara de Neubauer para diluição e plaqueamento subsequentes (ESPÍRITO-SANTO et al., 2017). As células foram plaqueadas em placas de cultura de 96 poços a 2×10^5 células por 0,2 mL por poço. Por fim, os macrófagos foram submetidos ao protocolo de determinação de citotoxicidade e produção de óxido nítrico, conforme descrito a seguir.

4.5.3 Avaliação da citotoxicidade dos compostos frente a macrófagos J774

Macrófagos (2×10^5 células/poço) foram incubados em placas de 96 poços, em meio DMEM suplementado com 10% de SBF e 1% de uma solução antibiótica Pen-Strep® (Gibco, EUA), em triplicatas e estimulados ou não com lipopolissacarídeo (LPS 500 ng/mL, *Escherichia coli* sorotipo 0111:B4, Sigma-Aldrich®) e interferon gama (IFN- γ ; 5 ng/mL, Sigma-Aldrich®). As células foram mantidas em estufa a 37 °C e 5% CO₂, *overnight* para adesão à placa. As substâncias, ou veículo, foram adicionadas às placas em sete concentrações variando de 3,125 à 200 μ M em triplicata, e as placas foram incubadas por 72 horas. Foram adicionados 20 μ L/poço de Alamar Blue (Invitrogen, Carlsbad, CA) durante 6 horas. As leituras colorimétricas foram realizadas a 570 e 600 nm. Tween 20® PA (50 μ L; Sigma-Aldrich®) foi utilizado como controle positivo (OPRETZKA et al., 2019).

4.5.4 Quantificação da produção de óxido nítrico (NO) em macrófagos da linhagem J774 estimulados com LPS + INF γ

Para a determinação dos níveis de óxido nítrico, as células foram semeadas em placas de 96 poços (2×10^5 células/poço) em meio DMEM suplementado com 10% de SBF e 1% de uma solução antibiótica Pen-Strep® (Gibco, EUA), durante 2 h a 37 °C e 5% CO₂. As células foram estimuladas com LPS (500 ng/mL) + IFN- γ (5 ng/mL) na presença dos compostos em diferentes concentrações (3,125 a 200 μ M), veículo ou dexametasona (padrão ouro), e incubadas a 37 °C. Os sobrenadantes livres de células foram coletados 24 horas após para quantificação de nitrito. A quantificação de nitrito nas amostras, indicativo dos teores de óxido nítrico, foi realizada pelo método de Griess (GREEN et al., 1982). A absorbância foi determinada em leitor de ELISA (Spectramax), com filtro de 570 nm. As análises foram realizadas

no Software Softmax 4.3.1. Os resultados foram expressos em μM de nitrito, tendo por base uma curva padrão de nitrito de sódio com concentração inicial de 400 μM (ESPÍRITO-SANTO et al., 2017).

4.5.5 Análise estatística

As amostras foram avaliadas segundo ANOVA *one-way* seguida do pós-teste de Tukey. $*p < 0,05$ em comparação com o controle negativo na avaliação da citotoxicidade e em comparação ao controle positivo sem tratamento na avaliação da produção de óxido nítrico. Todas as análises estatísticas foram feitas utilizando o software GraphPad Prism ® v 8.0.2 (GraphPad Prism Software Inc. San Diego, CA, USA, <https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/>).

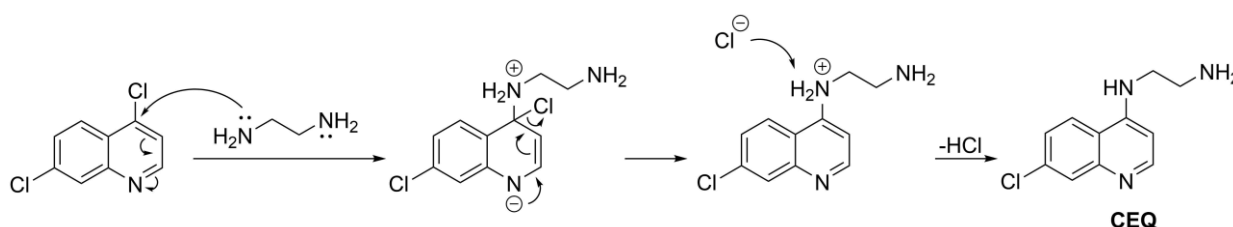
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese e caracterização dos derivados 4-aminoquinolínicos

O anel quinolínico (Figura 9, pág. 30) é um heterociclo no qual a presença do átomo de nitrogênio resulta numa deficiência de elétrons π no sistema aromático do anel. Este efeito estérico-eletrônico gera cargas parciais positivas nas posições α e γ , tornando estas posições mais suscetíveis a ataques nucleofílicos. Assim, é bastante comum encontrarmos na literatura estudos envolvendo a síntese e avaliação de derivados substituídos na posição 4 ou 2 (AHMAD, 2006).

Os substituintes etilenodiamina e 1,3-diaminopropano são estruturas com uma pequena cadeia de carbonos e com grupamentos aminas em suas extremidades, logo, o ataque nucleofílico é facilitado no anel quinolínico, gerando à formação de derivados 4-aminoquinolínicos que puderam ser utilizados posteriormente para a hibridização com AINEs derivados do ácido propiônico. A substituição do anel quinolínico na posição 4 com a etilenodiamina resultou na formação de **CEQ**, enquanto a substituição com o 1,3-diaminopropano formou **DAPQ**. A Figura 22 mostra o mecanismo de reação que ocorre para a formação dos derivados 4-aminoquinolínicos sintetizados através de substituição nucleofílica aromática (S_NAR).

Figura 22 - Mecanismo de reação para formação dos derivados 4-aminoquinolínicos via S_NAR .



Fonte: Autor, 2025.

A síntese dos derivados 4-aminoquinolínicos (**CEQ** e **DAPQ**) foi confirmada através de RMN de hidrogênio, nos quais os valores de deslocamento químico e multiplicidades encontram equivalentes aos dados já reportados para estas estruturas na literatura (ALMEIDA, 2014; CASAGRANDE et al., 2010). Os dados referentes à **CEQ** podem ser encontrados no espectro mostrado na Figura 23 e suas designações na Tabela 1, enquanto os dados referentes à **DAPQ** podem ser encontrados na Figura

24 e Tabela 2. É importante ressaltar que os sinais dos hidrogênios das aminas não são possíveis de serem visualizados nos espectros devido sua alta capacidade de troca com o deutério nos solventes utilizados para a solubilização da amostra.

Tabela 1 – Dados atribuídos no RMN de ^1H (400MHz) da CEQ em CD_3OD .

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
2,85	t	2	6,40	H13
3,32	t	2	6,40	H12
6,44	d	1	5,68	H3
7,28	dd	1	2,20 e 8,98	H6
7,65	d	1	2,20	H8
7,99	d	1	8,98	H5
8,23	d	1	5,68	H2

Fonte: Autor, 2025.

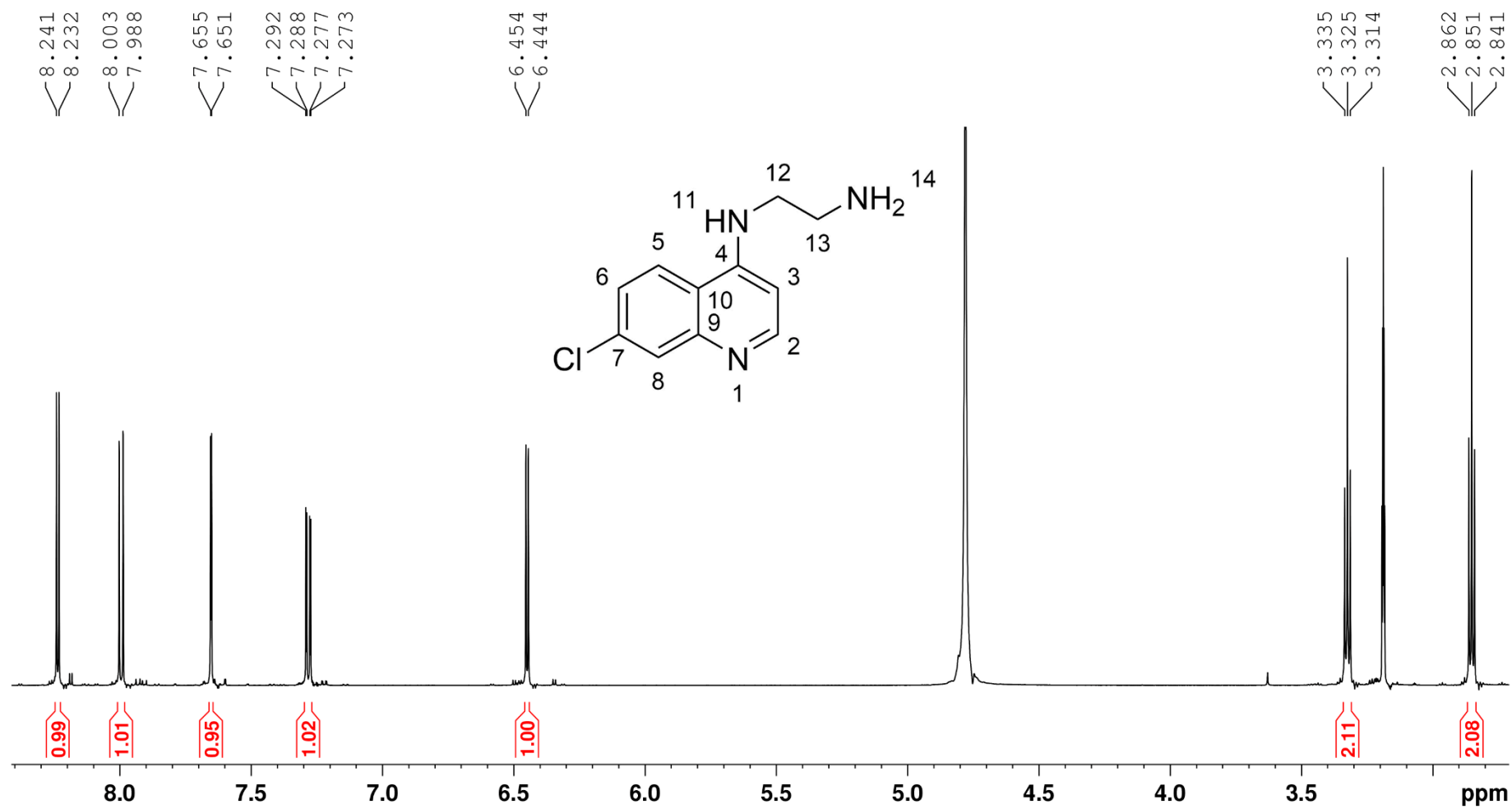
Tabela 2 - Dados atribuídos no RMN de ^1H (400MHz) da DAPQ em CD_3OD .

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
1,91	qt	2	7,01	H13
2,81	t	2	7,01	H14
3,42	t	2	7,01	H12
6,54	d	1	5,63	H3
7,39	dd	1	2,11 e 8,95	H6
7,77	d	1	2,11	H8
8,08	d	1	8,95	H5
8,35	d	1	5,63	H2

Fonte: Autor, 2025.

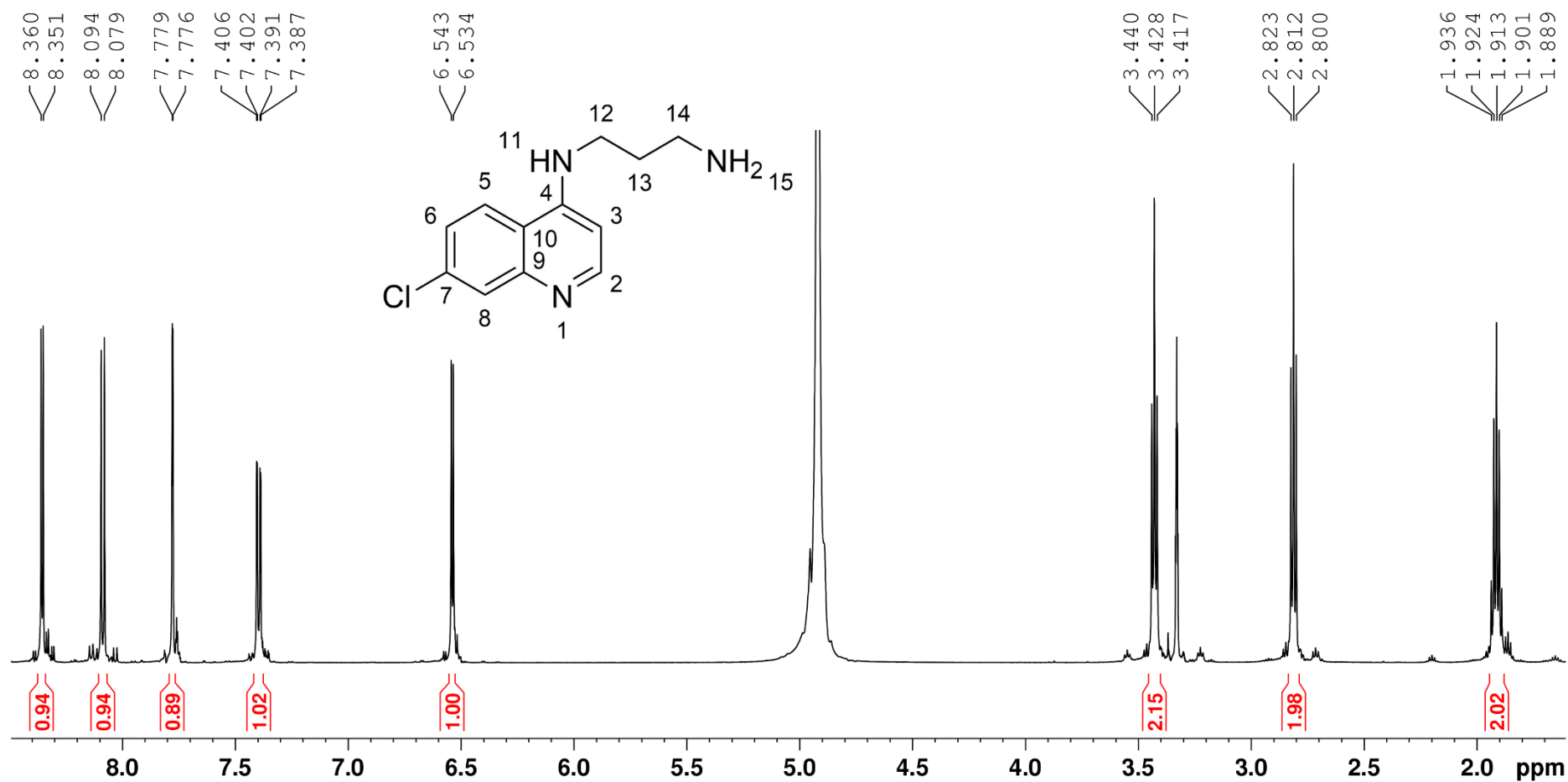
Sendo então confirmada a formação dos derivados 4-aminoquinolínicos, procedeu-se para a síntese e caracterização dos compostos híbridos entre estes e os AINEs selecionados.

Figura 23 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da CEQ em CD_3OD .



Fonte: Autor, 2025.

Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da DAPQ em CD_3OD .



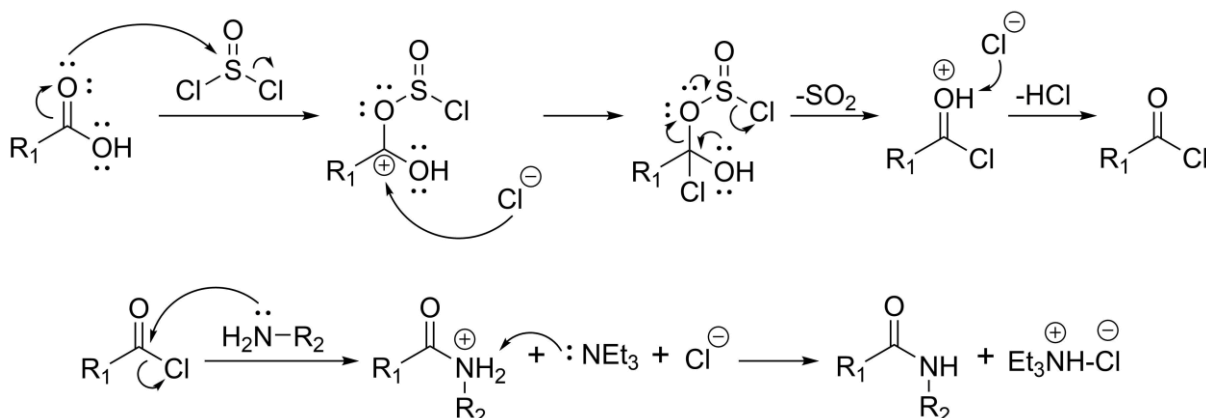
Fonte: Autor, 2025.

5.2 Síntese e caracterização dos híbridos de derivados 4-aminoquinolínicos e AINEs

Os AINEs selecionados para hibridização com os derivados 4-aminoquinolínicos foram o ibuprofeno, naproxeno e cetoprofeno, pertencentes a classe dos derivados do ácido propiônico ou propionatos. Todos possuem uma carboxila que é funcionalizada para que seja facilitada a reação química entre ambos compostos.

Essa funcionalização da carboxila nos AINEs e a presença de uma amina terminal dos derivados 4-aminoquinolínicos permite a conjugação dos fragmentos a partir dessas porções e formação de uma ligação amida. Para isto, as metodologias procuradas para que esta reação fosse possível se basearam em formação de amidas. Assim, a metodologia escolhida foi a reportada por Leggio e colaboradores (2016), baseada numa abordagem *one-pot*, onde todos os reagentes são adicionados em recipiente único.

Figura 25 – Mecanismo de reação proposto para formação de amidas com auxílio de cloreto de tionila e trietilamina.



Fonte: Autor, 2025.

O mecanismo reacional proposto (Figura 25) envolve a transformação da carboxila em uma espécie mais reativa, o cloreto de acila, que ocorre após a adição de cloreto de tionila ao meio. Este cloreto de acila acopla-se a amina terminal do derivado aminoquinolínico, gerando o composto híbrido a partir da formação da ligação amida.

5.2.1 Caracterização da ICEQ.

O primeiro híbrido sintetizado e caracterizado foi **ICEQ**. Foram analisados os dados obtidos por RMN de ^1H e, como era uma molécula de descrição inédita na literatura até a publicação pelo presente grupo de pesquisa (DA SILVA NETO et al., 2022), os espectros de seus precursores (**CEQ** – Figura 23; ibuprofeno – Apêndice C, pág. 134) foram analisados em conjunto para um melhor auxílio nos sinais encontrados.

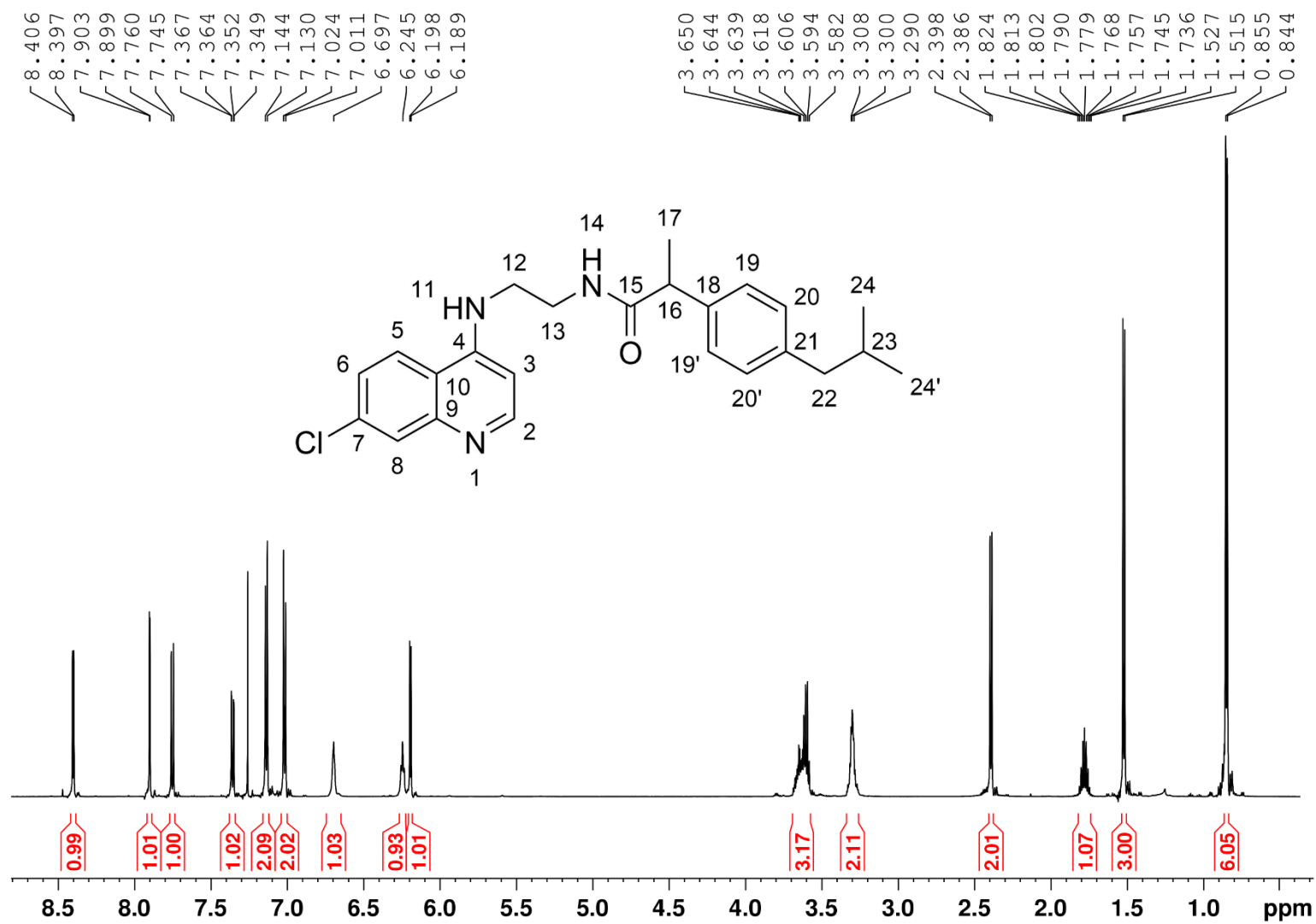
Junto a isso, para que os sinais de hidrogênio fossem identificados de forma inequívoca, também foram utilizadas análises por RMN bidimensional (COSY - *Correlated Spectroscopy*), a qual é capaz de identificar constantes de acoplamento J_3 e J_4 entre ^1H - ^1H (Apêndice D, pág. 135). O espectro de RMN de ^1H pode ser visto na Figura 26 e os valores de deslocamento químico em detalhes podem ser encontrados na Tabela 3. Ampliações do espectro podem ser observadas no Apêndice E (pág. 136).

Tabela 3 - Dados atribuídos no RMN de ^1H (400 MHz) da ICEQ em CDCl_3 .

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
0,85	d	6	6,62	H24 e H24'
1,52	d	3	7,27	H17
1,77	m	1	-	H23
2,39	d	2	7,12	H22
3,30	m	2	-	H13
3,59	q	1	7,27	H16
3,63	m	2	-	H12
6,19	d	1	5,51	H3
6,24	sl	1	-	H14
6,69	sl	1	-	H11
7,01	d	2	8,07	H20 e H20'
7,13	d	2	8,07	H19 e H19'
7,35	dd	1	2,13 e 8,91	H6
7,75	d	1	8,91	H5
7,9	d	1	2,13	H8
8,4	d	1	5,51	H2

Fonte: Autor, 2025.

Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da ICEQ em CDCl_3 .



Os deslocamentos químicos atribuídos ao anel quinolínico e ao anel aromático proveniente do fragmento do ibuprofeno foram observados em $\delta = 6,19$ ppm e na faixa entre $\delta = 7,01$ e $8,40$ ppm. É relevante destacar que os sinais em $\delta = 7,01$ e $7,13$ ppm, cada um integrando a dois hidrogênios, correspondem aos hidrogênios aromáticos do fragmento do ibuprofeno. Esses sinais são característicos de anéis aromáticos *para*-substituídos, sendo os hidrogênios 19 e 19' espectroscopicamente equivalentes, assim como os hidrogênios 20 e 20'. Essa disposição em dois sinais dupletos é uma característica padrão para anéis aromáticos *para*-substituídos (PAVIA et al., 2010), fato confirmado pelos valores da constante de acoplamento (J), que para ambos os sinais apresentaram $J_3 = 8,07$ Hz, dentro da faixa esperada para acoplamentos em posição orto (J_{orto}).

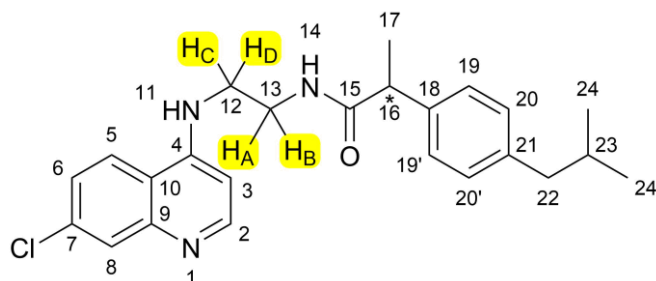
Os demais sinais aromáticos estão associados aos cinco hidrogênios presentes no anel quinolínico. A multiplicidade desses sinais manteve-se inalterada em relação ao espectro de RMN de ^1H de **CEQ**, embora os valores de deslocamento químico tenham sofrido pequenas alterações, permanecendo dentro da mesma região espectral. Essa consistência nos deslocamentos e multiplicidades reforça a eficiência do processo de síntese do híbrido.

No que diz respeito aos hidrogênios alifáticos, os do fragmento ibuprofeno preservaram suas multiplicidades, ainda que tenham apresentado deslocamentos químicos modificados (H16, H22, H23 e H24/H24'). Por outro lado, os hidrogênios alifáticos metilênicos do fragmento **CEQ** apresentaram não apenas alterações nos deslocamentos químicos ($\delta = 3,30$ e $3,63$ ppm), mas também uma multiplicidade indefinida, caracterizada por multipletos com desdobramentos não completamente elucidados. Esse comportamento é explicado pela presença de um centro quiral no carbono C16, que torna os hidrogênios metilênicos geminais espectroscopicamente não equivalentes, configurando-se como hidrogênios diastereotópicos (PAVIA et al., 2010).

A Figura 27 ilustra como esses hidrogênios são identificados de maneira distinta no espectro, sendo classificados como H_A , H_B , H_C e H_D , com constantes de acoplamento tanto vicinais (J_3) quanto geminais (J_2). A identificação desses hidrogênios metilênicos diastereotópicos foi confirmada por meio do mapa estrutural gerado na análise de correlação de RMN de ^1H - ^1H (COSY), apresentado no Apêndice D (pág. 135). Nesta análise, os sinais correspondentes, além de exibirem acoplamento

geminal (J_2) entre si, também demonstraram acoplamentos vicinais (J^3) com os hidrogênios e nitrogênios dos carbonos adjacentes.

Figura 27 - Estrutura química da ICEQ evidenciando o centro quiral e os hidrogênios diastereotópicos.

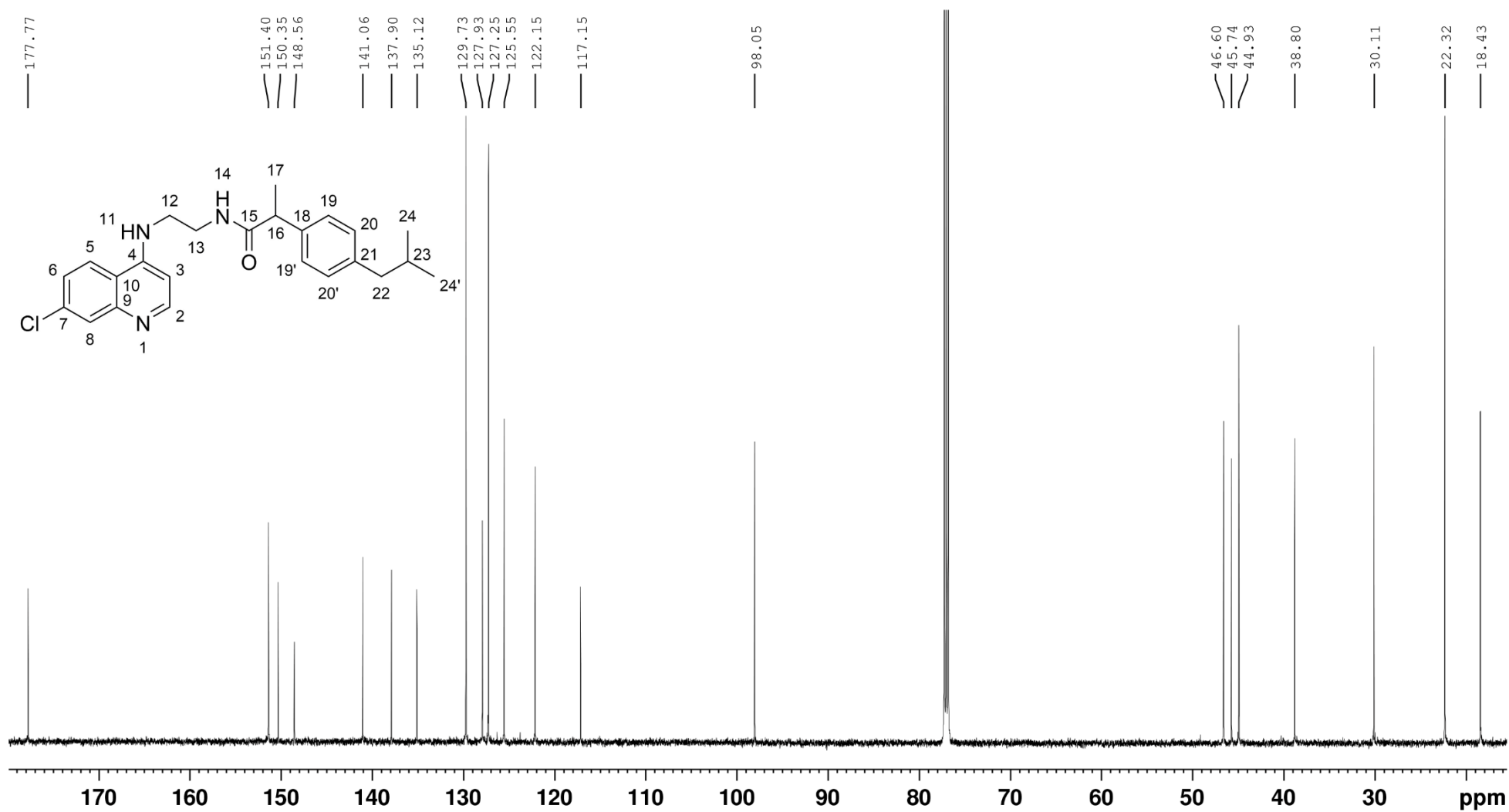


Fonte: Autor, 2025.

Diferentemente do observado para os hidrogênios das aminas no espectro de **CEQ**, os hidrogênios correspondentes em **ICEQ** puderam ser identificados nos deslocamentos químicos em $\delta = 6,24$ e $6,69$ ppm. Essa detecção foi possível devido à utilização de diferentes solventes de análise (clorofórmio deuterado para **ICEQ** e metanol deuterado para **CEQ**). Esses mesmos sinais desapareceram após a adição de água deuterada (D_2O) à amostra, conforme ilustrado no Apêndice F (pág. 137). A literatura descreve que hidrogênios ácidos, como O-H e N-H, são prontamente trocados por deutério na presença de solventes deuterados que também possuem hidrogênios ácidos (PAVIA et al., 2010). Além disso, ambos os sinais integraram apenas 1 hidrogênio, evidência que confirma a formação do híbrido, dado que a amina primária terminal reagiu com a função carboxila para a formação da amida.

Após a identificação inequívoca dos hidrogênios de **ICEQ**, procedeu-se à análise do espectro de RMN de ^{13}C da amostra. Para facilitar a atribuição dos carbonos, utilizou-se a técnica de Espectroscopia de Correlação Heteronuclear de Quantum Único (HSQC – *Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy*), uma abordagem bidimensional que correlaciona os acoplamentos diretos (J_1) entre núcleos heteronucleares, neste caso, 1H - ^{13}C . Os mapas estruturais gerados por esta análise estão apresentados no Apêndice G (pág. 138). Além disso, os espectros de RMN de ^{13}C dos precursores (ibuprofeno e **CEQ**) foram comparados para auxiliar na identificação inequívoca dos carbonos em **ICEQ**. O espectro de RMN de ^{13}C de **ICEQ** está pode ser observado na Figura 28, e os deslocamentos químicos atribuídos aos respectivos carbonos encontram-se descritos na Tabela 4.

Figura 28 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da ICEQ em CDCl_3 .



Fonte: Autor, 2025.

Tabela 4 - Dados atribuídos no RMN de ^{13}C (100 MHz) da ICEQ em CDCl_3 .

δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
18,43	C17	127,25	C19
22,32	C24	127,93	C8
30,11	C23	129,73	C20
38,8	C12	135,12	C7
44,93	C22	137,9	C18
45,74	C13	141,06	C21
46,6	C16	148,56	C9
98,05	C3	150,35	C4
117,15	C10	151,4	C2
122,15	C5	177,77	C15
125,55	C6	-	-

Fonte: Autor, 2025.

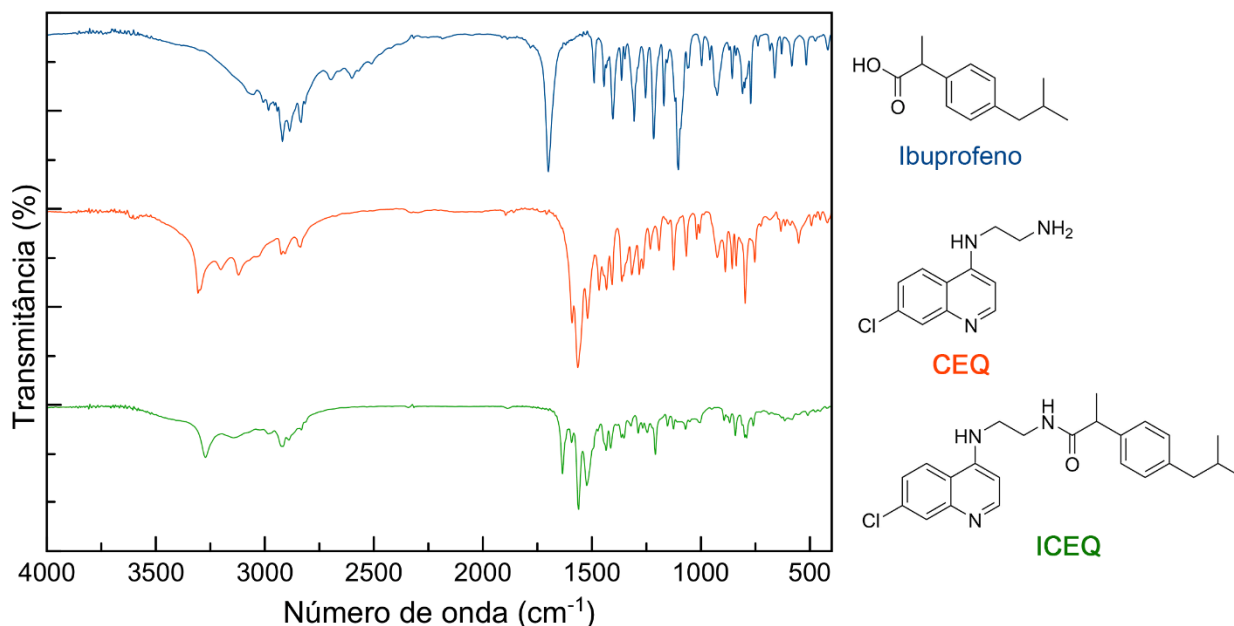
Os oito carbonos alifáticos presentes no híbrido foram identificados nos deslocamentos químicos entre $\delta = 18,43$ e $46,60$ ppm, enquanto os quinze carbonos aromáticos foram observados na faixa de $\delta = 98,05$ a $151,40$ ppm. O último sinal, de deslocamento químico em $\delta = 177,77$ ppm, foi atribuído à carbonila da amida, localizado em região de campo baixo devido à ligação dupla a um átomo altamente eletronegativo (oxigênio).

Para complementar a caracterização por RMN, realizou-se a análise espectroscópica na região do infravermelho médio (IV) do híbrido **ICEQ** e de seus precursores. O espectro de FTIR dos compostos está apresentado na Figura 29.

Os espectros de infravermelho do ibuprofeno e de **CEQ** foram comparados com os dados reportados na literatura, apresentando resultados compatíveis com os obtidos neste estudo (ALMEIDA, 2014; GARRIGUES; GALLIGNANI; DE LA GUARDIA, 1993). Observou-se que a banda de vibração correspondente ao estiramento O-H (3072 cm^{-1}), presente no ibuprofeno, desapareceu em **ICEQ**. De forma semelhante, as bandas de vibração de estiramento simétrico e assimétrico das aminas primárias (3201 cm^{-1} e 3122 cm^{-1}), detectadas em **CEQ**, também não foram observadas no produto. No entanto, no espectro de **ICEQ**, foi registrada uma banda característica do estiramento de aminas secundárias (3271 cm^{-1}) e a vibração de estiramento da carbonila ($\text{C}=\text{O}$) deslocou-se da região característica de ácidos carboxílicos (1700 cm^{-1}) no ibuprofeno para a região de amidas (1635 cm^{-1}). Essas

alterações espectrais confirmam a síntese bem-sucedida do híbrido, indicando a formação da ligação amida.

Figura 29 - – Espectro no Infravermelho de ICEQ e seus precursores.



Fonte: Autor, 2025.

A **Tabela 5** mostra os valores de vibração das principais bandas em **ICEQ** e seus precursores que indicam a formação da ligação amida.

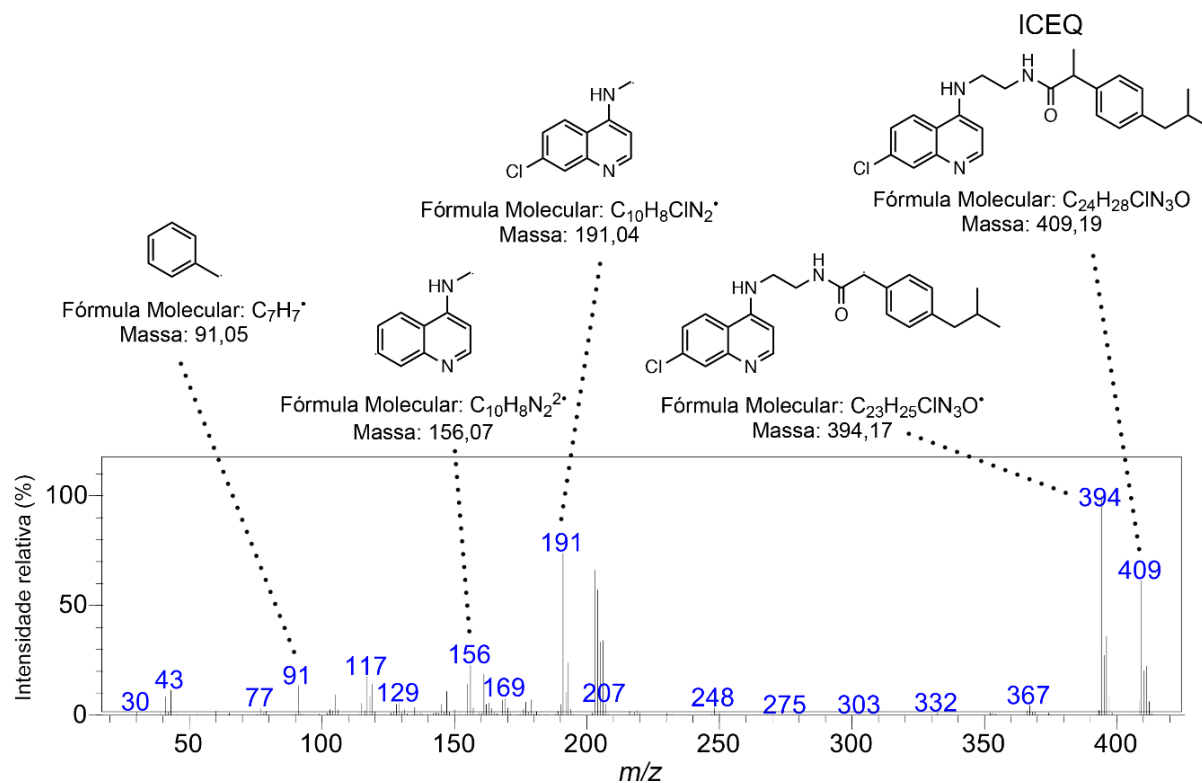
Tabela 5 - Bandas das principais funções analisadas nos espectros de infravermelho da ICEQ e seus precursores.

Composto	ν N-H	ν_{as} NH ₂	ν_s NH ₂	ν O-H	ν C=O
Ibuprofeno	-	-	-	3072 cm ⁻¹	1700 cm ⁻¹
CEQ	3307 cm ⁻¹	3201 cm ⁻¹	3122 cm ⁻¹	-	-
ICEQ	3271 cm ⁻¹	-	-	-	1635 cm ⁻¹

Fonte: Autor, 2025.

Por fim, **ICEQ** foi analisado por espectrometria de massas, cujo espectro obtido pode ser visto na Figura 30. O sinal do íon molecular máximo foi observado em $m/z = 409$, correspondente à massa exata do híbrido formado (409,19). Além disso, no espectro podem ser observados valores de m/z correspondentes a fragmentos do composto, sendo apresentadas algumas de suas respectivas estruturas químicas prováveis.

Figura 30 - Espectro de massas de ICEQ.

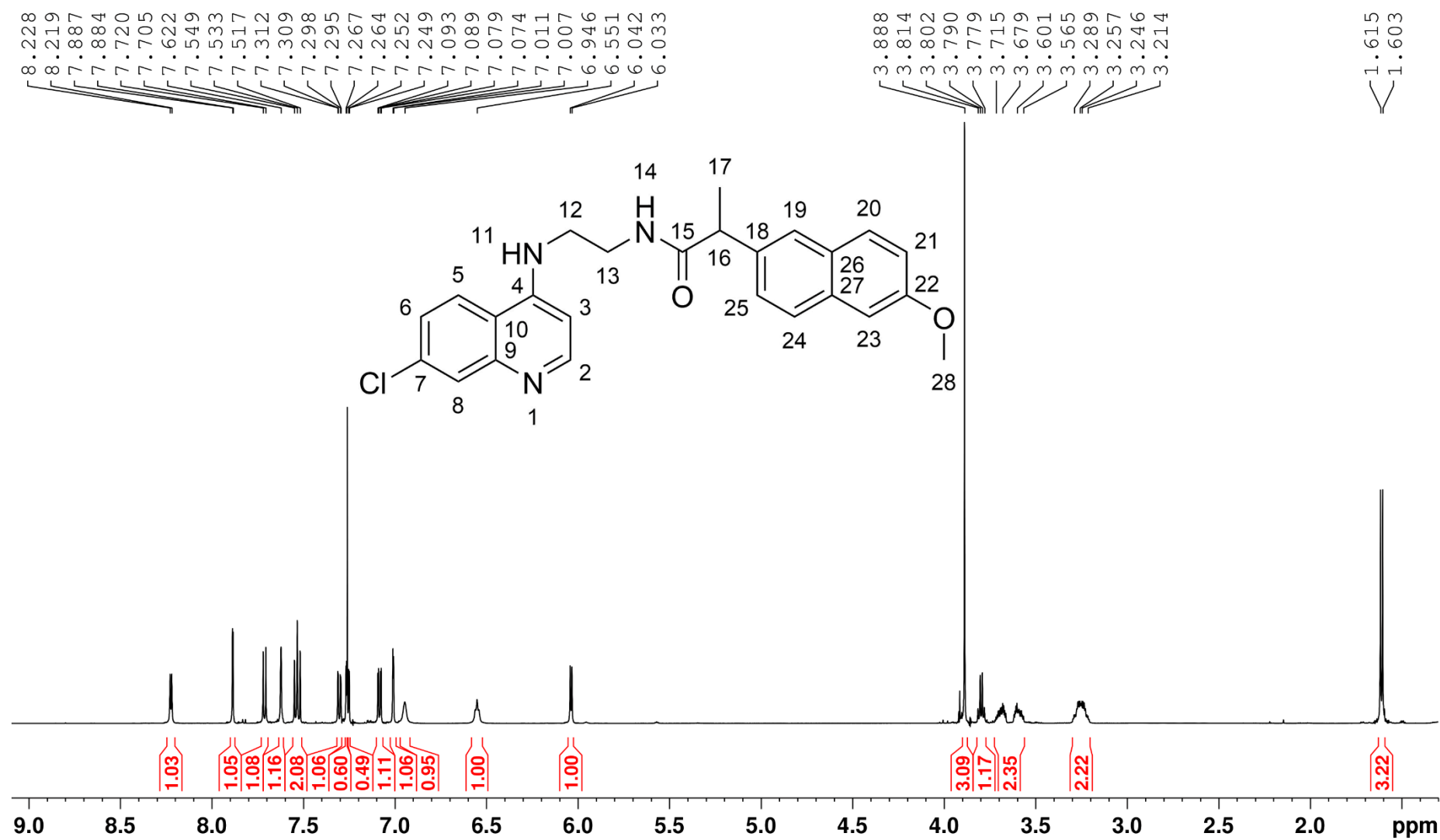


Fonte: Autor, 2025.

5.2.2 Caracterização da **NCEQ**.

Após a síntese bem-sucedida de **ICEQ**, deu-se continuidade a síntese dos híbridos, envolvendo a reação entre **CEQ** e o naproxeno, resultando na formação de **NCEQ**. O mecanismo reacional proposto para essa síntese é o mesmo ilustrado na Figura 25, baseando-se na formação de uma ligação amida. Novamente, a caracterização inicial foi conduzida por meio de análises de RMN de 1H . Como **NCEQ** é uma molécula inédita, seu espectro foi comparado aos das moléculas precursoras (**CEQ** – Figura 23; naproxeno – Apêndice H, pág. 139). Além disso, para uma determinação inequívoca dos hidrogênios, foi empregada a técnica de correlação bidimensional COSY (1H - 1H), com o mapa estrutural apresentado no Apêndice I (pág. 140). O espectro de RMN de 1H de **NCEQ** e as atribuições dos hidrogênios correspondentes podem ser encontrados na Figura 31 e na Tabela 6, respectivamente. Ampliações do espectro estão disponíveis no Apêndice J (pág. 141).

Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da NCEQ em CDCl_3 .



Fonte: Autor, 2025.

Tabela 6 - Dados atribuídos no RMN de ^1H (400 MHz) da NCEQ em CDCl_3 .

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
1,60	d	3	7,14	H17
3,25	m	2	-	H13
3,64	m	2	-	H12
3,79	q	1	7,14	H16
3,88	s	3	-	H28
46,03	d	1	5,66	H3
6,55	sl	1	-	H14
6,94	sl	1	-	H11
7,00	d	1	2,45	H19
7,08	dd	1	2,45 e 8,86	H20
7,25	dd	1	2,15 e 8,91	H6
7,30	dd	1	1,84 e 8,45	H24
7,53	td	2	9,48 e 9,32	H21 e H25
7,62	s	1	-	H23
7,71	d	1	8,91	H5
7,88	d	1	2,15	H8
8,22	d	1	5,66	H2

Fonte: Autor, 2025.

Os deslocamentos químicos em $\delta = 6,03$ ppm e na faixa de $\delta = 7,00$ a $8,22$ ppm foram atribuídos aos hidrogênios dos sistemas aromáticos do anel quinolínico e do fragmento naproxeno. A análise comparativa com os espectros de RMN de ^1H de **CEQ** e **ICEQ** permitiu identificar inequivocamente os hidrogênios do anel quinolínico, com os seguintes deslocamentos e multiplicidades: H2 ($\delta = 8,22$ ppm), H3 ($\delta = 6,03$ ppm), H5 ($\delta = 7,71$ ppm), H6 ($\delta = 7,25$ ppm) e H8 ($\delta = 7,88$ ppm). Já os hidrogênios aromáticos do fragmento de naproxeno necessitaram a determinação através do mapa de estruturas de correlação dos acoplamentos J_3 e J_4 obtido pelo COSY, que revelou leves alterações nos deslocamentos em relação ao espectro de RMN de ^1H do próprio naproxeno.

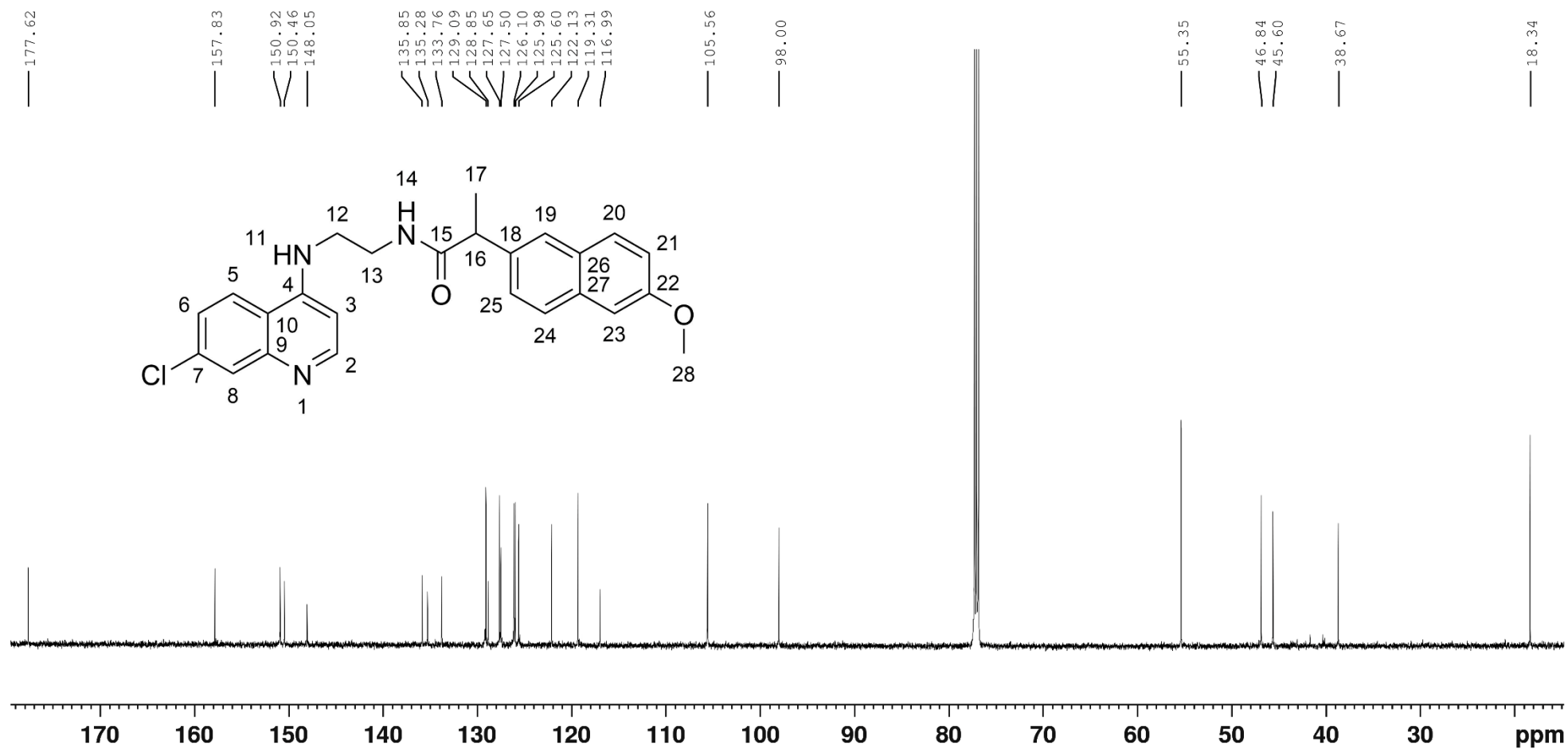
Uma das principais diferenças do ibuprofeno para o naproxeno é a presença de uma metoxila neste último, que está ligada ao sistema aromático. Neste caso, espera-se um sinal em simpleto para estes hidrogênios metílicos em uma região de campo mais baixo devido à sua proximidade ao átomo eletronegativo (O). No híbrido sintetizado, **NCEQ**, este sinal pode ser observado com o deslocamento de $\delta = 3,88$ ppm, similar ao deslocamento apresentado pelo próprio naproxeno. Já os hidrogênios metílicos (17) e metínicos (16) também apresentaram deslocamento químicos

similares ao naproxeno, juntamente com as características multiplicidades e valores de constante de acoplamento (J), sendo determinados inequivocamente.

Ainda considerando as cadeias alifáticas, os hidrogênios metilênicos (H12 e H13) aparecem novamente como multiplicidade indefinida devido à presença no centro quiral em C16. Esses hidrogênios são diastereotópicos, nos quais os hidrogênios geminais não são espectroscopicamente equivalentes, similar ao observado na Figura 27. Seus deslocamentos químicos são de $\delta = 3,25$ e $3,64$ ppm. A confirmação dessas atribuições foi feita através do mapa de estrutura da análise de correlação de RMN de ^1H - ^1H (COSY), mostrado no Apêndice I, que também evidenciou os acoplamentos geminais e vicinais.

Os hidrogênios das aminas podem ser observados como os simpletos largos de deslocamento $\delta = 6,55$ e $6,94$ ppm, similar ao observado em **ICEQ**. Novamente, o teste de adição de água deuterada (D_2O) também foi realizado a fim de confirmar se estes sinais correspondiam à hidrogênios ácidos. O espectro com a adição de D_2O pode ser observado no Apêndice K (pág. 142).

Após a determinação inequívoca dos hidrogênios de **NCEQ**, foram identificados os carbonos do composto através do RMN de ^{13}C . Mais uma vez, a técnica bidimensional de RMN de ^1H - ^{13}C (HSQC) foi utilizada para auxiliar a identificação. Os mapas de estrutura podem ser encontrados no Apêndice L (pág. 143). Além disso, o espectro de RMN de ^{13}C de **NCEQ** também foi comparado aos espectros dos reagentes **CEQ** e naproxeno descritos na literatura (AL-SHAMMARY; MIAN; MIAN, 1992; ALMEIDA, 2014). para uma melhor determinação dos carbonos não hidrogenados. A Figura 32 apresenta o espectro de RMN de ^{13}C de **NCEQ**, enquanto a Tabela 7 apresenta os valores de deslocamentos químicos juntamente com os carbonos atribuídos.

Figura 32 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) do NCEQ em CDCl_3 .

Fonte: Autor, 2025.

Tabela 7 - Dados atribuídos no RMN de ^{13}C (100 MHz) da NCEQ em CDCl_3 .

δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
18,34	C17	127,50	C8
38,67	C12	127,65	C25
45,60	C13	128,85	C21
46,84	C16	129,09	C26
55,35	C28	133,76	C27
98,00	C3	135,28	C7
105,56	C19	135,85	C18
116,99	C10	148,05	C9
119,31	C20	150,46	C4
122,13	C5	150,92	C2
125,60	C6	157,83	C22
125,98	C24	177,62	C15
126,10	C23	-	-

Fonte: Autor, 2025.

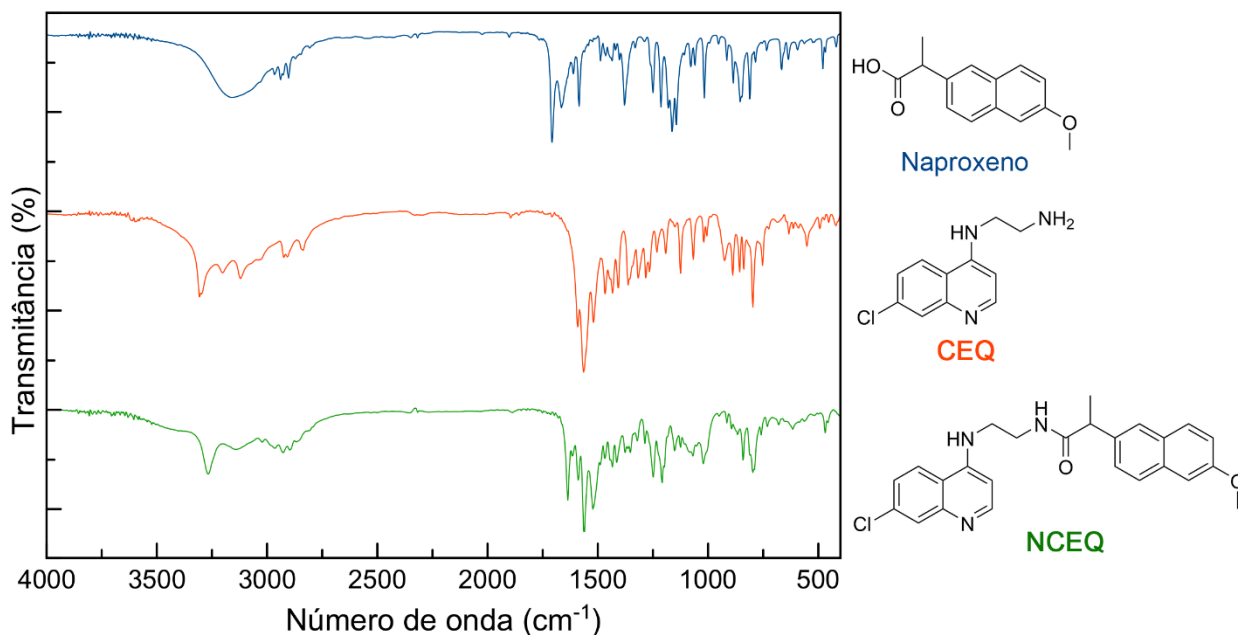
Os sinais dos 25 carbonos podem ser vistos no espectro acima, dos quais os deslocamentos dos 5 carbonos alifáticos encontram-se em $\delta = 18,34$ a $55,35$ ppm, enquanto os deslocamentos dos 18 carbonos aromáticos encontraram-se em $\delta = 98,00$ a $157,83$ ppm. Assim como a **ICEQ**, o último sinal de carbono para a **NCEQ**, com deslocamento de $\delta = 177,62$ ppm, é referente à carbonila da amida, tendo este deslocamento em região de campo baixo devido a dupla ligação com o oxigênio.

Para complementar a caracterização estrutural de **NCEQ**, foi realizada a espectroscopia na região do infravermelho médio (IV). A Figura 33 apresenta os espectros de IV do naproxeno, **CEQ** e **NCEQ**. Os espectros de naproxeno e **CEQ** foram comparados aos dados reportados na literatura, demonstrando elevada semelhança e confirmando as estruturas dos compostos precursores (AL-SHAMMARY; MIAN; MIAN, 1992; ALMEIDA, 2014).

Na análise de IV de **NCEQ**, foram identificadas bandas características que confirmam a formação da ligação amida, validando a hibridização entre os fragmentos de partida. Foi observado o desaparecimento da banda de vibração do estiramento O-H do naproxeno (3168 cm^{-1}), assim como o deslocamento da banda da ligação C=O da região de ácidos carboxílicos do naproxeno (1708 cm^{-1}) para a região de amidas em **NCEQ** (1635 cm^{-1}). Adicionalmente, a banda de estiramento da ligação N-H de aminas secundárias, presente em **CEQ** (3307 cm^{-1}), foi preservada em **NCEQ**, embora as bandas do estiramento simétrico e assimétrico de aminas primárias de

CEQ (3201 cm^{-1} e 3122 cm^{-1}) tenham desaparecido. Esses resultados corroboram a formação da ligação amida, confirmando a síntese bem-sucedida do híbrido.

Figura 33 - Espectro no Infravermelho de NCEQ e seus precursores.



Fonte: Autor, 2025.

A **Tabela 8** apresenta os valores em número de onda das vibrações das principais bandas discutidas para a confirmação da estrutura de **NCEQ**.

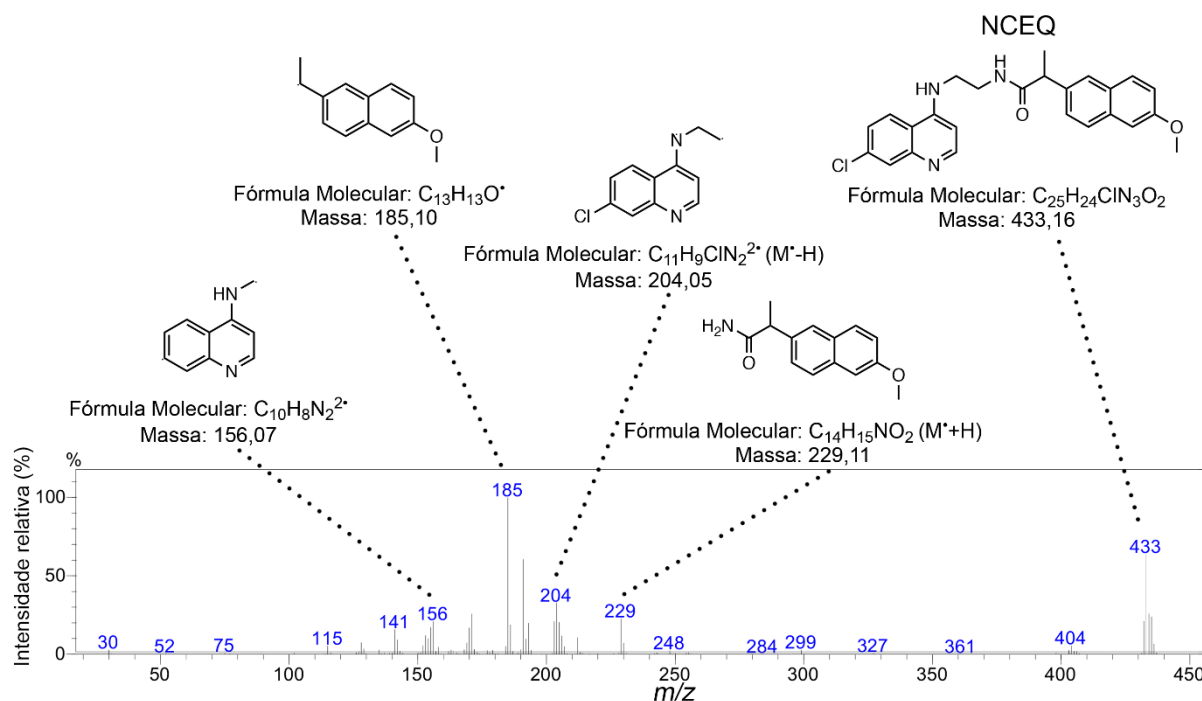
Tabela 8 - Bandas das principais funções analisadas nos espectros de infravermelho da NCEQ e seus precursores.

Composto	ν N-H	ν_{as} NH ₂	ν_s NH ₂	ν O-H	ν C=O
Naproxeno	-	-	-	3168 cm^{-1}	1708 cm^{-1}
CEQ	3307 cm^{-1}	3201 cm^{-1}	3122 cm^{-1}	-	-
NCEQ	3268 cm^{-1}	-	-	-	1635 cm^{-1}

Fonte: Autor, 2025.

Por fim, a espectroscopia de massas foi realizada para concluir a caracterização de **NCEQ**. O espectro obtido, apresentado na Figura 34, revelou um sinal máximo de íon molecular com $m/z = 433$ (M^+), compatível com a massa exata de **NCEQ** ($433,16\text{ g/mol}$). Além disso, o espectro também apresentou sinais de m/z correspondentes a fragmentos produzidos, com possíveis estruturas atribuídas a cada valor de massa, evidenciando a integridade do composto sintetizado e a consistência da análise estrutural.

Figura 34 - Espectro de massas de NCEQ.

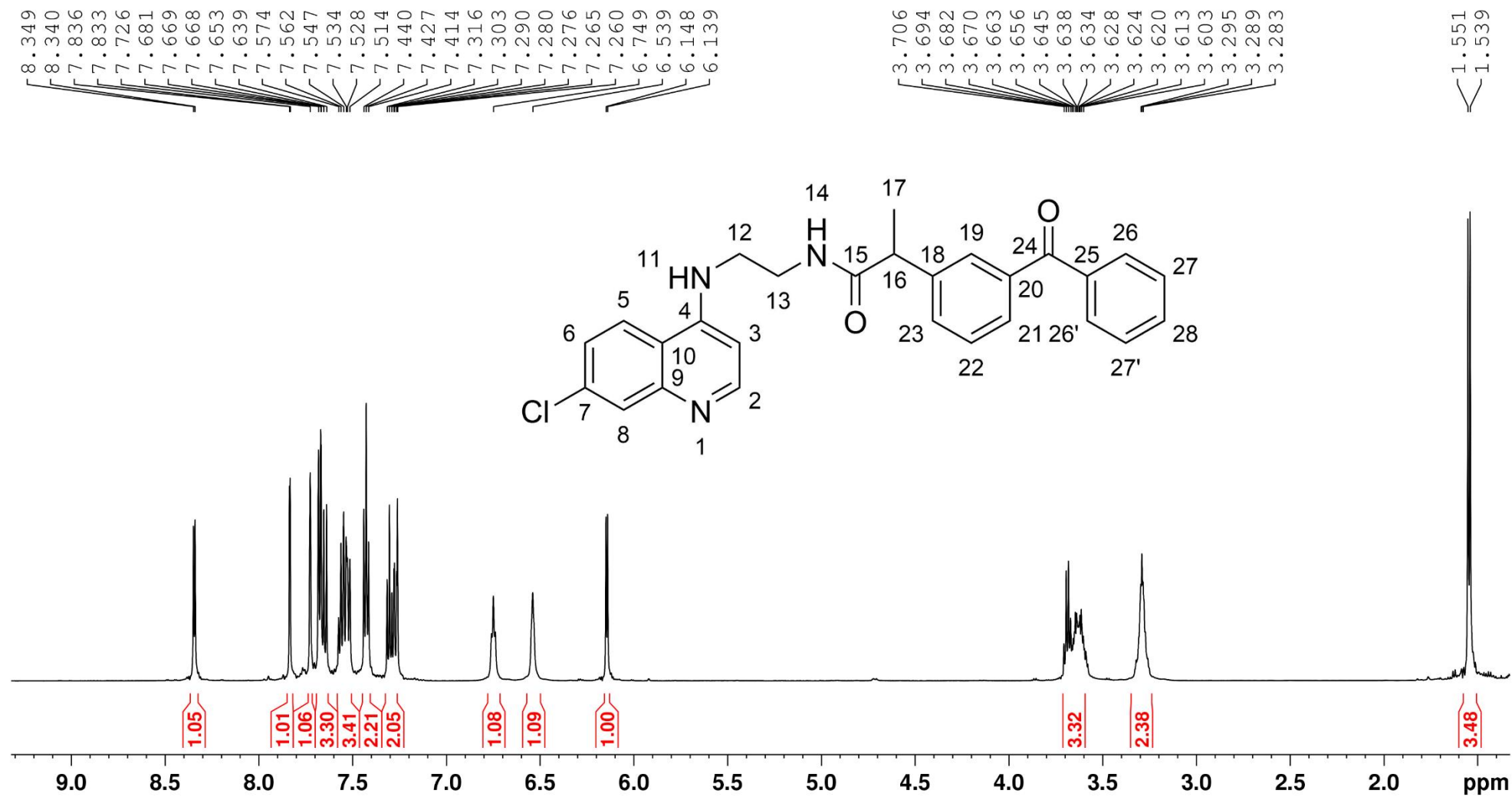


Fonte: Autor, 2025.

5.2.3 Caracterização de **KCEQ**

Com o processo de síntese e o mecanismo reacional já bem estabelecido, o híbrido entre cetoprofeno e **CEQ**, **KCEQ**, foi sintetizado e caracterizado. O espectro de RMN de 1H de **KCEQ** pode ser visto na Figura 35 e suas ampliações no Apêndice M (pág. 144), enquanto a Tabela 9 contém os dados referentes a cada sinal atribuído. Pela presença de sinais sobrepostos e/ou de multiplicidade indefinida, o RMN de 1H - 1H (COSY) foi conduzido e analisado, tendo seu mapa de estruturas apresentados no Apêndice N (pág. 145). Assim como os outros híbridos apresentados neste estudo, a estrutura produzida é inédita e por esta razão, os espectros obtidos também foram verificados junto aos de seus precursores (**CEQ** – Figura 23, cetoprofeno – Apêndice O, pág. 146).

Figura 35 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da KCEQ em CDCl_3 .



Fonte: Autor, 2025.

Tabela 9 - Dados atribuídos no RMN de ^1H (400 MHz) da KCEQ em CDCl_3 .

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
1,54	d	3	7,05	H17
3,28	m	2	-	H13
3,63	m	2	-	H12
3,68	q	1	7,05	H16
6,14	d	1	5,36	H3
6,53	sl	1	-	N-H14
6,74	sl	1	-	N-H11
7,27	dd	1	2,04 e 8,92	H6
7,30	t	1	7,64	H22
7,42	t	2	7,8	H27
7,54	m	3	-	H21, H23 e H28
7,66	m	3	-	H5 e H26
7,72	sl	1	-	H19
7,83	d	1	2,04	H8
8,34	d	1	5,36	H2

Fonte: Autor, 2025.

Os deslocamentos químicos em $\delta = 1,54$ e $3,68$ ppm correspondem, respectivamente, aos hidrogênios metílico e metilênico do fragmento cetoprofeno. Esses sinais podem ser identificados de forma inequívoca devido às multiplicidades características e aos deslocamentos químicos semelhantes aos dos compostos analisados previamente. Tal similaridade ocorre em virtude de os núcleos estarem mais desblindados, resultado da proximidade com uma das carbonilas presentes na estrutura. Os hidrogênios metilênicos do fragmento **CEQ**, H12 ($\delta = 3,63$ ppm) e H13 ($\delta = 3,28$ ppm), apresentam-se novamente como diastereotópicos. Essa característica é evidenciada pela multiplicidade indefinida, que resulta da sobreposição dos sinais de hidrogênios geminais, os quais são espectroscopicamente distintos no ambiente químico analisado. Adicionalmente, os sinais das aminas mantêm seu padrão característico, sendo observados como simpletos largos nos deslocamentos químicos em $\delta = 6,53$ e $6,74$ ppm, corroborando os dados obtidos em compostos semelhantes e reforçando a consistência das análises realizadas.

O desafio na caracterização por RMN de ^1H para **KCEQ**, foi a identificação dos hidrogênios aromáticos de ambos os fragmentos hibridizados. Os deslocamentos químicos encontram-se em região característica ($\delta = 6,14$ e $7,27$ - $8,34$ ppm), mas devido a sobreposição dos sinais de alguns dos hidrogênios dos sistemas, a

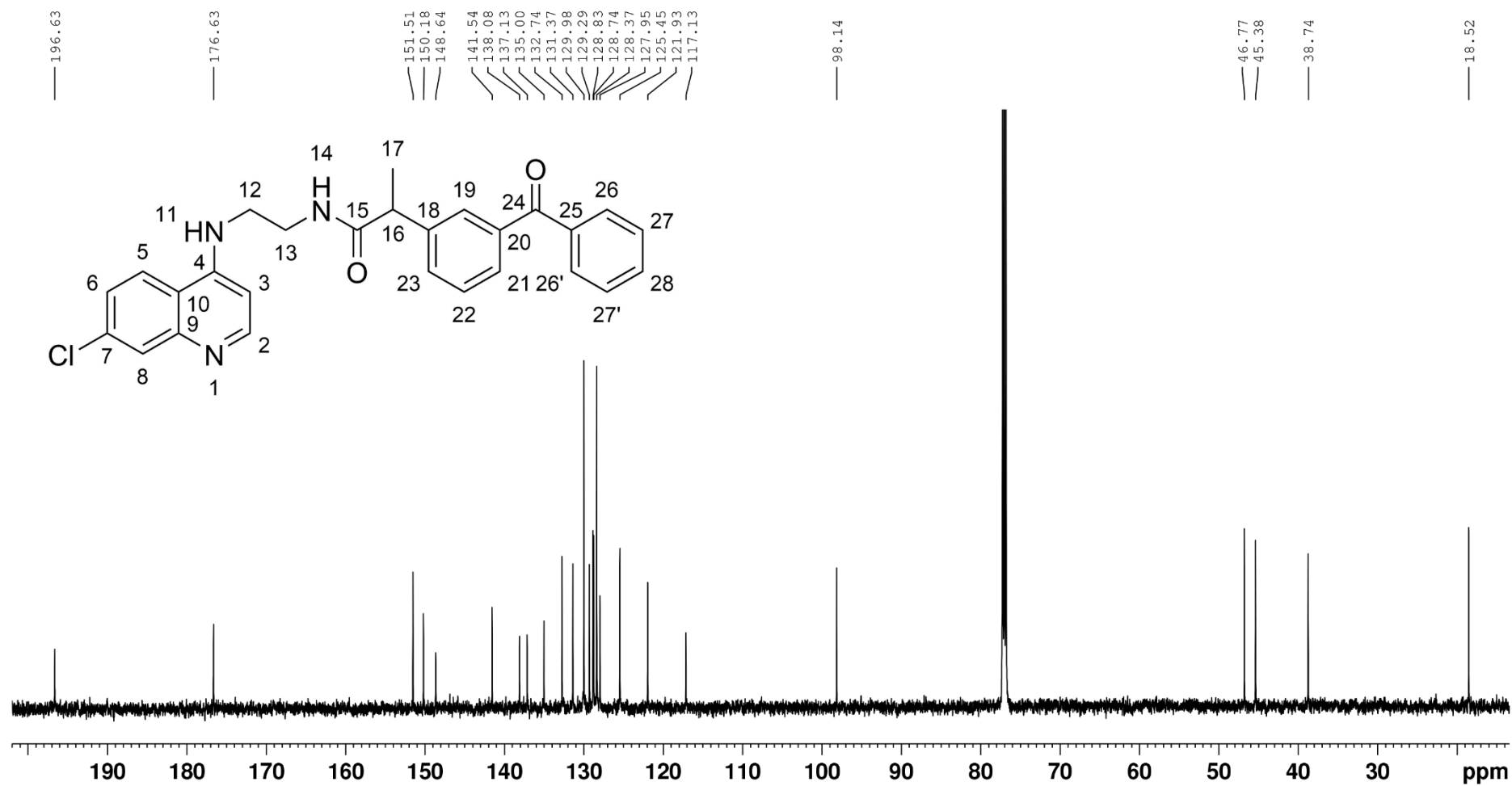
determinação inequívoca de cada um só foi possível após a análise do mapa de estruturas de correlação dos acoplamentos J_3 e J_4 obtida através do COSY (Apêndice N, pág. 145).

O primeiro e último sinal dos hidrogênios aromáticos podem ser vistos como característicos dos hidrogênios H2 (8,34 ppm) e H3 (6,14 ppm) do anel quinolínico, sendo comprovados inclusive por suas constantes de acoplamento ($J = 5,36$ Hz). O hidrogênio H6 (7,27 ppm) do anel quinolínico apresenta-se, como esperado, em multiplicidade de duplo duplete e suas duas constantes de acoplamento $J_3 = 8,92$ Hz e $J_4 = 2,04$ Hz torna fácil a identificação inequívoca de H5 (7,66 ppm) e H8 (7,83 ppm), respectivamente.

Alguns hidrogênios do sistema aromático do fragmento cetoprofeno encontram-se sobrepostos, mas a análise das integrais dos sinais e a ressonância por COSY mostraram que: H19 (7,72 ppm), que poderia ser observado como um duplete com uma constante de acoplamento pequena é visto como um sinal em simpleto largo. H21 e H23 encontram com sinais sobrepostos juntamente com H28 (7,54 ppm), enquanto H22 (7,30 ppm), com o núcleo um pouco mais blindado que os anteriores, é observado como um esperado tripleto. O sinal de H26 (7,66 ppm), 2 hidrogênios espectroscopicamente equivalentes, encontra-se sobreposto com o sinal de H5, mas identificado por sua integral e correlações de acoplamento. H27 (7,42 ppm) tem sua forma predita em tripleto e integra os dois hidrogênios que são espectroscopicamente equivalentes.

Em seguida, a determinação inequívoca dos carbonos de **KCEQ** observados no espectro de RMN de ^{13}C foi feita através da análise do mapa de estrutura da correlação ^1H - ^{13}C (HSQC) (Apêndice P, pág. 147) e da comparação com sinais de carbonos nos espectros das estruturas precursoras: cetoprofeno (SMITH; BABU, 2009) e **CEQ** (ALMEIDA, 2014). A Figura 36 apresenta o espectro de RMN de ^{13}C de **KCEQ** e a Tabela 10 atribui os carbonos que cada sinal observado.

Figura 36 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) do KCEQ em CDCl_3 .



Fonte: Autor, 2025.

Tabela 10 - Dados atribuídos no RMN de ^{13}C (100 MHz) da KCEQ em CDCl_3 .

δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
18,52	C17	129,98	C26
38,74	C12	131,37	C28
45,37	C13	132,74	C23
46,77	C16	135,00	C7
98,13	C3	137,12	C18
117,12	C10	138,07	C25
121,93	C5	141,54	C20
125,44	C6	148,63	C9
127,95	C8	150,18	C4
128,36	C27	151,51	C2
128,74	C19	176,63	C15
128,83	C22	196,63	C24
129,28	C21	-	-

Fonte: Autor, 2025.

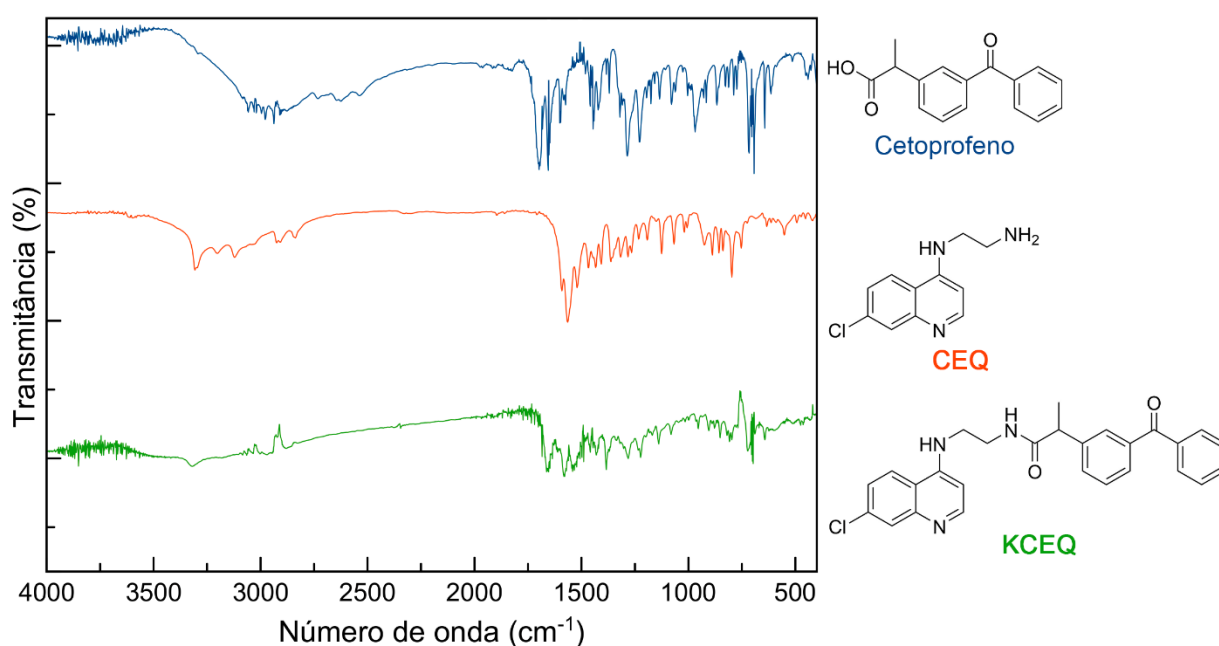
O espectro acima mostra o sinal dos 27 carbonos de KCEQ. Os 4 carbonos alifáticos encontram-se em $\delta = 18,52$ a $46,77$ ppm, enquanto os carbonos dos sistemas aromáticos podem ser vistos nos deslocamentos entre $\delta = 98,13$ a $151,51$ ppm. **KCEQ** difere dos híbridos anteriores ao possuir duas carbonilas, logo os dois últimos sinais de carbono são referentes à estas duas carbonilas. A carbonila da ligação amida encontra-se em $\delta = 176,63$ ppm, já o carbono da carbonila presente entre os anéis aromáticos do fragmento cetoprofeno encontra-se em $\delta = 196,63$ ppm, uma região mais desblindada ainda – e que é compreensível dada o núcleo deste carbono estar mais desprotegido devido aos elétrons estarem mais atraídos para o átomo de oxigênio e os anéis aromáticos em sua volta

Após a análise por RMN, **KCEQ** foi submetida à análise por infravermelho para uma melhor averiguação do sucesso de sua síntese. A Figura 37 mostra o espectro no IV do cetoprofeno, **CEQ** e **KCEQ**. Os precursores já bem elucidados na literatura tiveram seus espectros comparados ao já reportado anteriormente por outros pesquisadores (ALMEIDA, 2014; PENG et al., 2006).

Através dessa técnica, mais uma vez foram observadas as bandas que estão relacionadas à hibridização dos fragmentos, ou seja, a ligação amida. Em **KCEQ** é possível observar o desaparecimento da banda de vibração do estiramento O-H, presente no cetoprofeno ($\approx 3221 \text{ cm}^{-1}$) e o desaparecimento também das bandas do estiramento simétrico e assimétrico N-H de aminas primárias, presente apenas em

CEQ (3201 e 3122 cm^{-1}). Como **KCEQ** ainda possui amina primária, a banda de vibração do estiramento desse tipo de ligação N-H é observada (3315 cm^{-1}). Além disso, a banda de vibração do estiramento de C=O é deslocada da região de carbonilas de ácidos carboxílicos no cetoprofeno (1701 cm^{-1}) para a região de carbonilas de amidas em **KCEQ** (1662 cm^{-1}). Novamente, estes achados fornecem informações importantes que auxiliam na confirmação do bem-sucedido acoplamento entre os fragmentos em reação, produzindo o híbrido planejado. Na Tabela 11 é apresentado de forma mais dinâmica os valores em número de onda das vibrações das principais bandas envolvidas na análise do híbrido **KCEQ**.

Figura 37 - Espectro no Infravermelho de KCEQ e seus precursores.



Fonte: Autor, 2025.

Tabela 11 - Bandas das principais funções analisadas nos espectros de infravermelho da KCEQ e seus precursores.

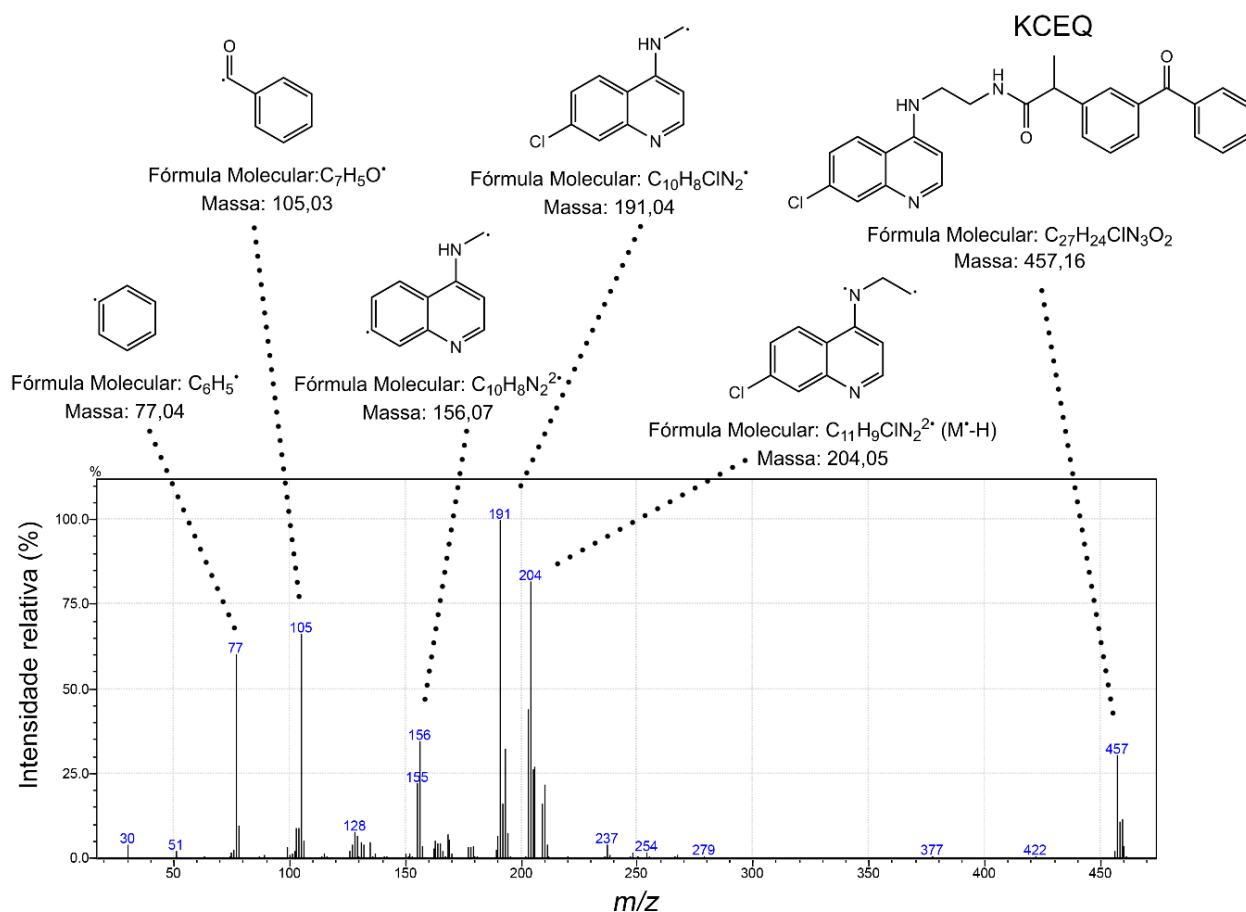
Composto	ν N-H	ν_{as} NH_2	ν_s NH_2	ν O-H	ν C=O
Cetoprofeno	-	-	-	3221 cm^{-1}	1701 cm^{-1}
CEQ	3307 cm^{-1}	3201 cm^{-1}	3122 cm^{-1}	-	-
KCEQ	3315 cm^{-1}	-	-	-	1662 cm^{-1}

Fonte: Autor, 2025.

Mais uma vez, para finalizar a caracterização do híbrido, foi realizada a espectroscopia de massas. O espectro obtido pode ser observado na Figura 38, no qual é observado que o sinal máximo do íon molecular teve o valor de $m/z = 457$ (M^{*+}),

mesmo valor da massa exata de **KCEQ** (457,16). No espectro também é possível visualizar possíveis estruturas dos fragmentos produzidos em seus valores de m/z .

Figura 38 - Espectro de massas de KCEQ.

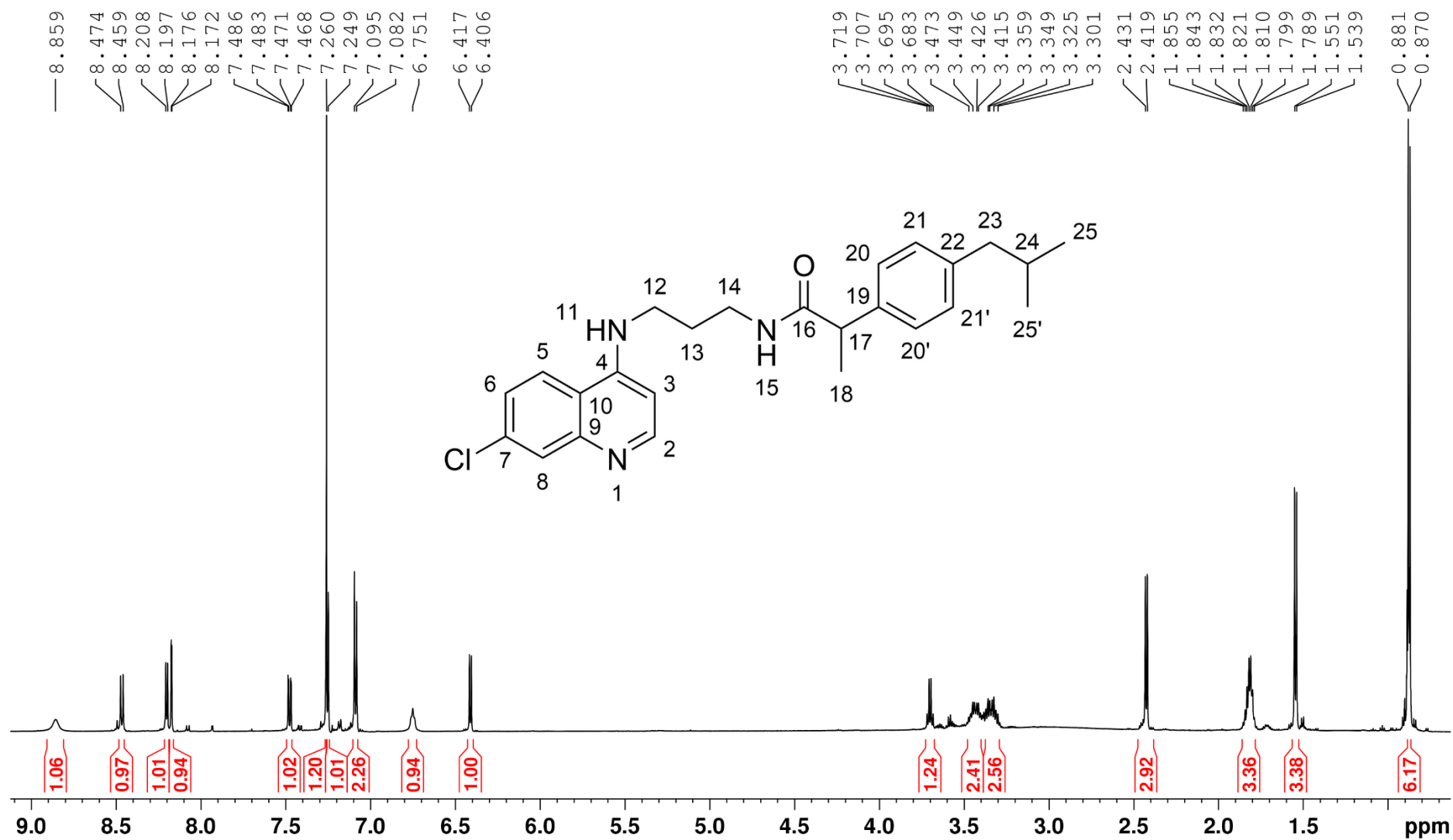


Fonte: Autor, 2025.

5.2.4 Caracterização de IDAPQ

Assim como feito para os híbridos entre **CEQ** e os diferentes AINEs, a caracterização entre **DAPQ** e ibuprofeno também ocorreu inicialmente através do RMN de 1H . Os resultados mais uma vez foram comparados aos espectros dos compostos de partida, **DAPQ** (Figura 24) e ibuprofeno (Apêndice C, pág. 134), além da análise do mapa de estruturas da correlação 1H - 1H (COSY) considerando os acoplamentos J_3 e J_4 (Apêndice Q, pag. 148). Baseando-se nisso, os sinais dos hidrogênios do híbrido estão apresentados na Figura 39 e Tabela 12, e as ampliações do espectro podem ser observados no Apêndice R (pág. 149)

Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da IDAPQ em CDCl_3 .



Fonte: Autor, 2025.

Tabela 12 - Dados atribuídos no RMN de ^1H (400 MHz) da IDAPQ em CDCl_3 .

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
0,87	d	6	6,61	H25
1,54	d	3	7,13	H18
1,82	m	3	-	H13 e H24
2,42	d	2	6,99	H23
3,34	m	2	-	H14
3,43	m	2	-	H12
3,7	q	1	7,13	H17
6,41	d	1	6,74	H3
6,75	sl	1	-	H15
7,08	d	2	8,04	H21 e H21'
7,25	d	2	-	H20 e H20'
7,47	dd	1	2,06 e 8,97	H6
8,17	d	1	2,06	H8
8,2	d	1	6,74	H2
8,46	d	1	8,97	H5
8,85	sl	1	-	H11

Fonte: Autor, 2025.

Assim como em **ICEQ**, o híbrido **IDAPQ** possui um anel aromático *para*-substituído proveniente do fragmento ibuprofeno. Como já discutido, anéis com esta configuração apresentam dois sinais de dupletos que integram à 2 hidrogênios cada devido à similaridade do ambiente químico em que se encontram, tornando estes hidrogênios de lados opostos do anel espectroscopicamente equivalentes (PAVIA et al., 2010). Isto pode observado nos sinais dos hidrogênios H20/H20' e H21/H21', observados em $\delta = 7,25$ e $7,08$ ppm, respectivamente. Contudo, o sinal de H20 encontra-se sobreposto ao sinal do solvente de análise (CDCl_3), logo, a sua elucidação inequívoca se deu através da correlação apresentada através do COSY e da integral calculada.

Os outros 5 sinais dos hidrogênios observados na região de aromáticos foram atribuídos ao anel quinolínico ($\delta = 6,41$ ppm e $7,47$ - $8,46$ ppm), pois possuem multiplicidade característica e deslocamentos similares aos observados nos híbridos sintetizados anteriormente e que podem ser assegurados ao observar os espectros complementares da análise.

Os hidrogênios alifáticos do fragmento ibuprofeno (δ do H17: $3,70$ ppm; H18: $1,54$ ppm; H23: $2,42$ ppm; H24: $1,82$ ppm; e H25/H25': $0,87$ ppm) foram facilmente identificáveis pelas suas multiplicidades preditas e já observadas anteriormente no

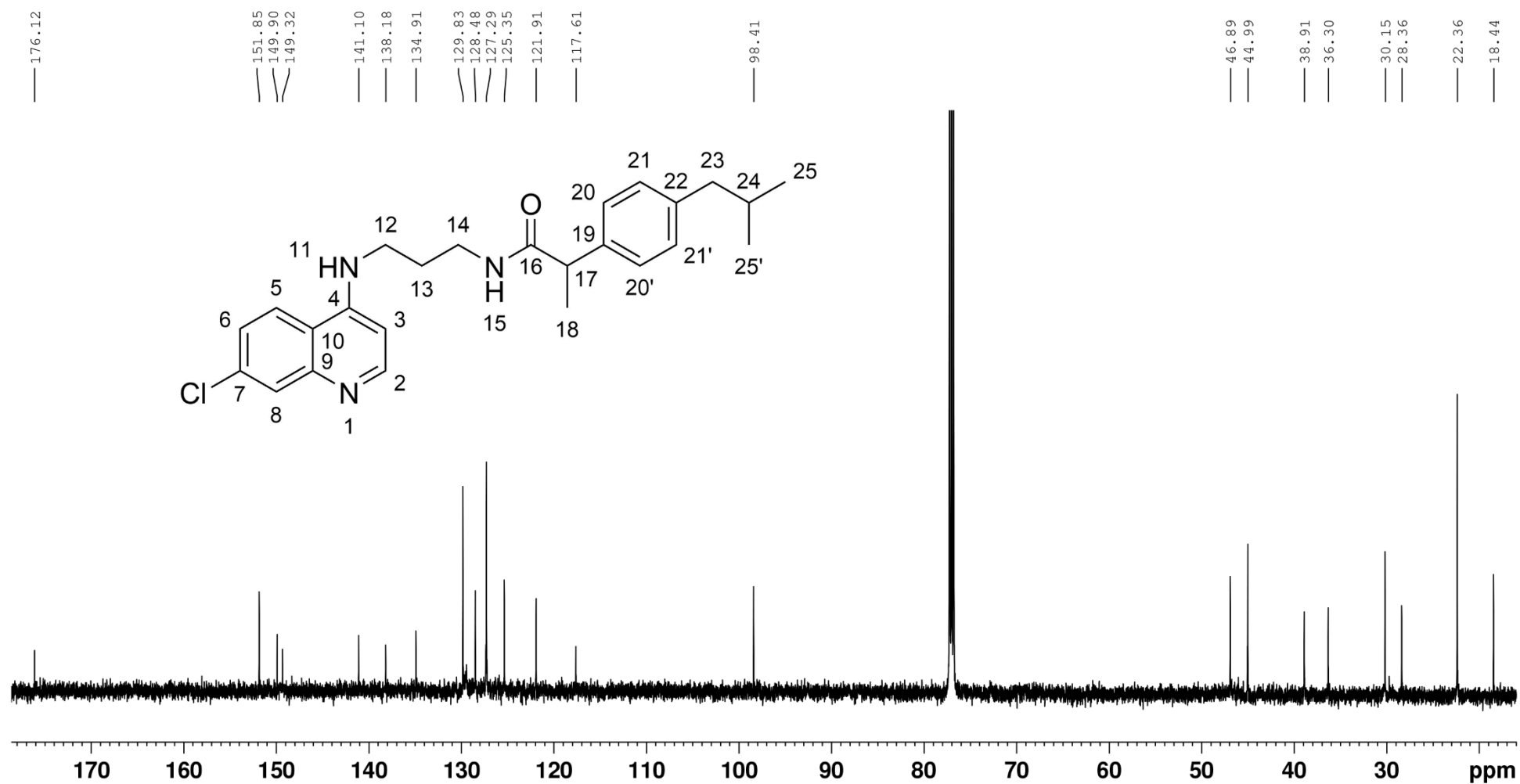
híbrido similar sintetizado, **ICEQ**, e no próprio espectro do ibuprofeno. Os deslocamentos químicos apresentaram leve alterações, inferindo a efetividade no processo de síntese.

Os hidrogênios das aminas foram novamente observados como simpletos largos (δ do H11: 8,85 ppm e H15: 6,75 ppm) e, por vezes, possuem deslocamentos químicos bastante diferentes quando comparados à outras estruturas apresentadas neste trabalho. A determinação inequívoca atribuída a estes sinais se deu a partir da análise do mapa de estruturas por COSY, onde é possível observar a correlação destes com os hidrogênios H12 e H14 e por cada um integrar a 1 hidrogênio, isso indica que a amina primária de **DAPQ** efetivamente reagiu com a carboxila do ibuprofeno para formação da ligação amida.

Os hidrogênios metilênicos do fragmento **DAPQ**, H12, H13 e H14, foram observados com os seguintes deslocamentos $\delta = 3,43, 1,82$ e $3,34$ ppm, respectivamente. Novamente, pela quiralidade na estrutura decorrente do carbono 16, os sinais destes hidrogênios apresentam multiplicidade indefinida por serem diastereotópicos. A diferença no deslocamento de H13 para H12 e H14 se da principalmente porque os núcleos destes últimos estão mais desblindados em decorrência a sua proximidade da amina/amida.

Em seguida, a identificação inequívoca dos carbonos foi realizada através de RMN de ^{13}C (Figura 40), com auxílio da técnica bidimensional HSQC (Apêndice S, pág. 150). Os espectros de RMN de ^{13}C dos precursores, **DAPQ** e ibuprofeno, reportados na literatura, também foram utilizados como auxílio para determinação dos carbonos não hidrogenados (LOMBARD et al., 2011; OH et al., 1998). A Tabela 13 apresenta a atribuição dos sinais encontrados no espectro obtido aos carbonos do híbrido **IDAPQ**.

Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da IDAPQ em CDCl_3 .



Fonte: Autor, 2025.

Tabela 13 - Dados atribuídos no RMN de ^{13}C (100 MHz) da IDAPQ em CDCl_3 .

δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
18,43	C18	125,35	C6
22,35	C25	127,28	C20
28,35	C13	128,48	C8
30,15	C24	129,82	C21
36,3	C23	134,17	C7
38,9	C14	138,17	C19
44,99	C12	141,1	C22
46,89	C17	149,32	C9
98,40	C3	149,9	C4
117,61	C10	151,84	C2
121,91	C5	176,12	C16

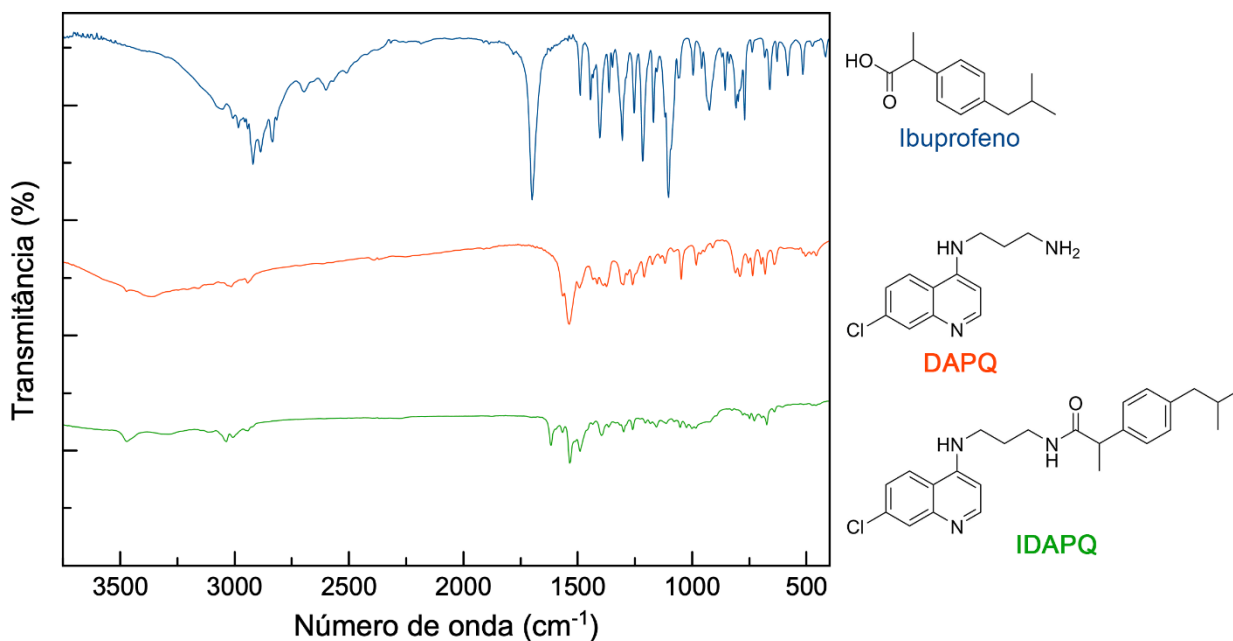
Fonte: Autor, 2025.

É possível observar a presença dos 25 carbonos do híbrido sintetizado no espectro obtido. Os deslocamentos químicos observados entre $\delta = 18,43$ e $46,89$ ppm são referentes aos sinais dos 9 carbonos alifáticos, enquanto os deslocamentos químicos observados entre $\delta = 98,40$ e $151,84$ ppm são referentes aos sinais dos 15 carbonos aromáticos. O sinal em $\delta = 176,12$, como característico dos outros híbridos, é referente à carbonila da ligação amida.

A análise por IVFT foi realizada para verificar a eficácia do processo reacional, permitindo a observação do desaparecimento e da formação de funções características dos compostos sintetizados, de modo semelhante ao observado nos híbridos previamente obtidos.

Ao observar as funções relacionadas à hibridização dos compostos, pode-se identificar a presença da banda do estiramento da ligação O-H (3072 cm^{-1}) no espectro do ibuprofeno e ausente em **IDAPQ**, e a presença das bandas dos estiramentos simétrico e assimétrico das ligações N-H em aminas primárias (3365 cm^{-1}) presentes em **DAPQ** e ausente em **IDAPQ**. No híbrido sintetizado, nota-se a presença da banda do estiramento N-H de aminas secundárias (3471 cm^{-1}) e o deslocamento da banda do estiramento C=O de carbonilas de ácidos carboxílicos no ibuprofeno (1700 cm^{-1}) para carbonilas de amidas (1616 cm^{-1}). A Figura 41 apresenta o espectro no infravermelho do IDAPQ e de seus precursores, enquanto a Tabela 14 detalha os valores de vibração associados às principais bandas analisadas, reforçando a caracterização do híbrido e a confirmação do sucesso da reação de hibridização.

Figura 41 - Espectro no Infravermelho da IDAPQ e seus precursores.



Fonte: Autor, 2025.

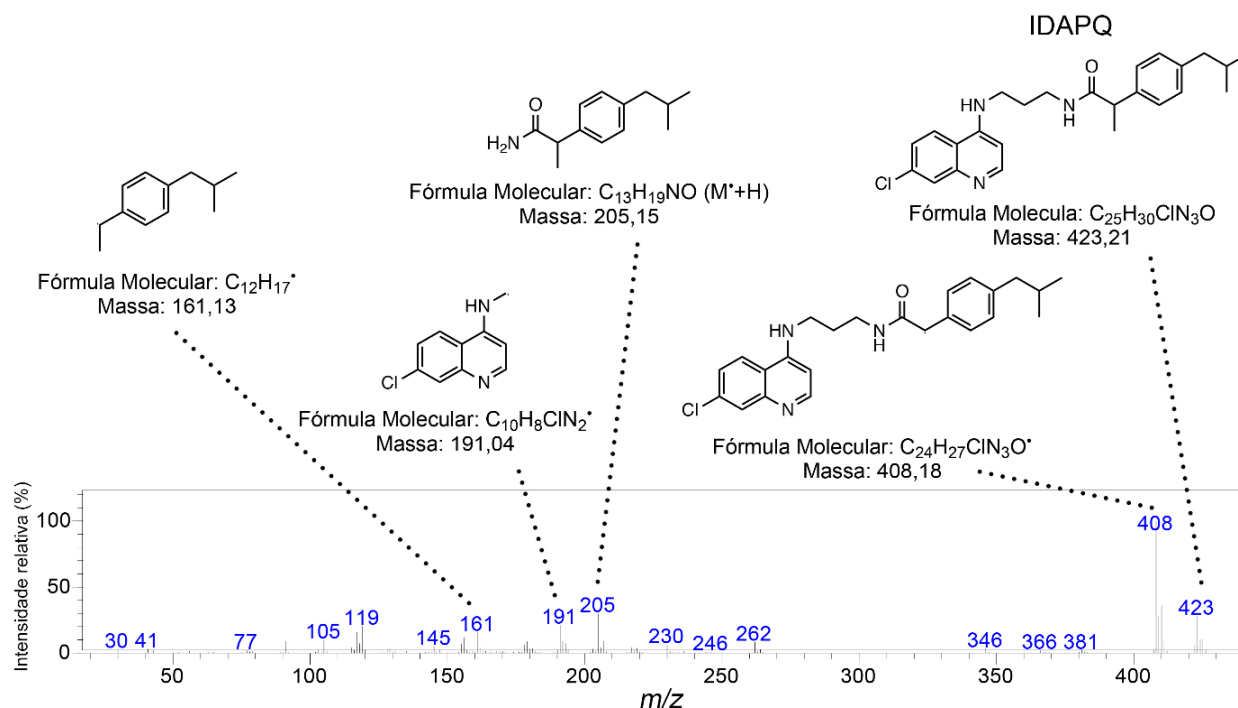
Tabela 14 - Bandas das principais funções analisadas nos espectros de infravermelho da IDAPQ e seus precursores.

Composto	ν N-H	ν NH ₂	ν O-H	ν C=O
Ibuprofeno	-	-	3072 cm^{-1}	1700 cm^{-1}
DAPQ	3477 cm^{-1}	3365 cm^{-1}	-	-
IDAPQ	3471 cm^{-1}	-	-	1616 cm^{-1}

Fonte: Autor, 2025.

Para finalizar a caracterização de **IDAPQ**, foi obtido o espectro de massas, apresentado na Figura 41. Esse espectro revelou um sinal correspondente ao íon molecular máximo em $m/z = 423$, valor que coincide com a massa exata calculada para o híbrido **IDAPQ** (423,21). Além disso, o espectro apresenta uma série de sinais adicionais que representam fragmentos gerados pela quebra de ligações químicas no híbrido sintetizado, juntamente das suas estruturas propostas.

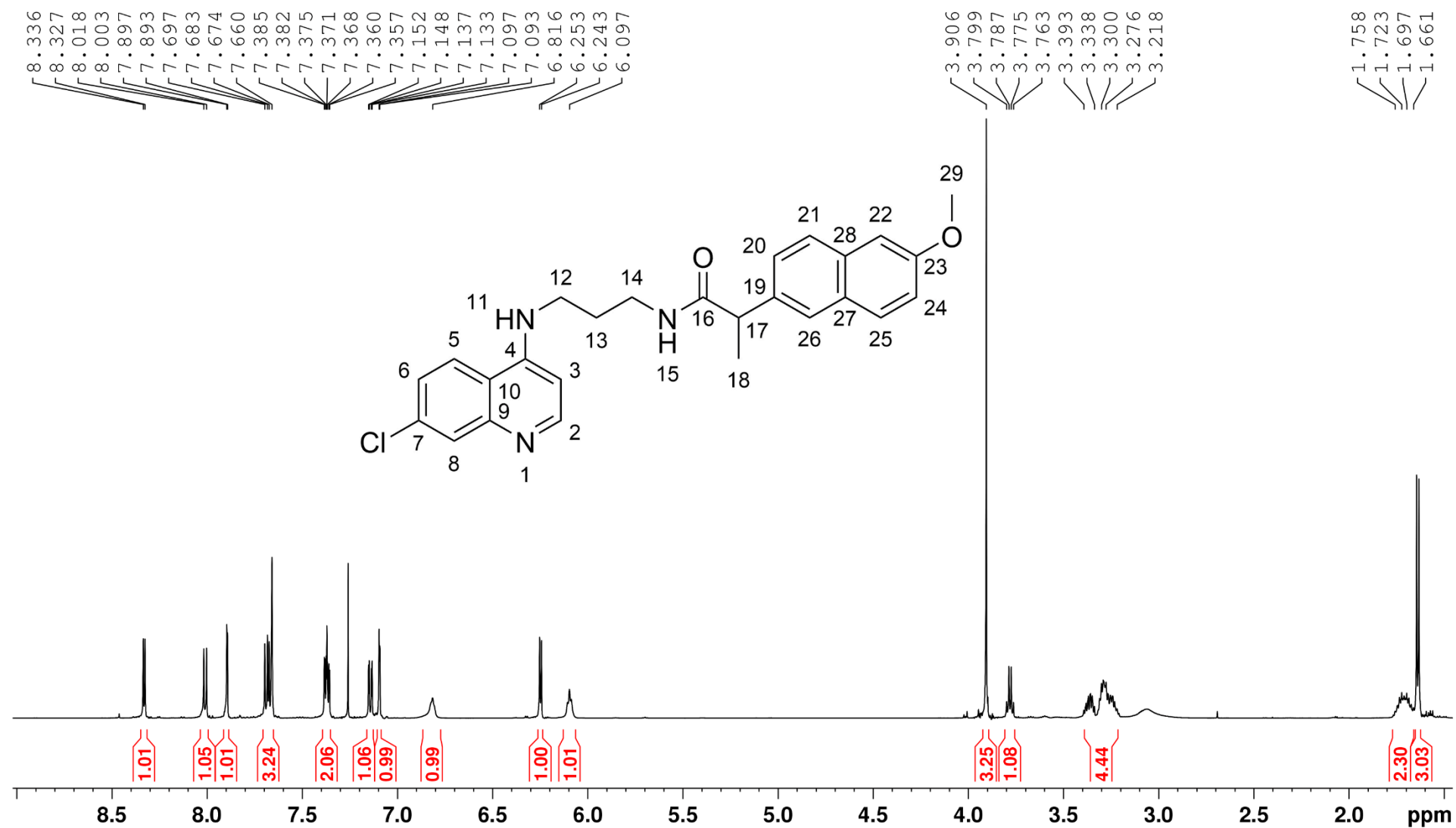
Figura 42 - Espectro de massas de IDAPQ.



Fonte: Autor, 2025.

5.2.5 Caracterização de **NDAPQ**

O segundo híbrido sintetizado com o fragmento **DAPQ** foi feito a partir da junção com o naproxeno, formando a **NDAPQ**. Sua caracterização deu-se início através da análise por RMN de 1H , no qual o espectro obtido pode ser visto na Figura 43. Os sinais dos hidrogênios foram comparados aos espectros das estruturas precursoras (**DAPQ** – Figura 24; naproxeno – Apêndice H, pág. 139), além do auxílio da análise por COSY (Apêndice T, pág. 151) para a determinação inequívoca dos sinais. A Tabela 15 mostra os valores de deslocamento químicos atribuídos às multiplicidades encontradas, integrais calculadas, constantes de acoplamento e seus respectivos hidrogênios na estrutura. As ampliações do espectro obtido por RMN de 1H também podem observadas no Apêndice U (pág. 152).

Figura 43 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da NDAPQ em CDCl_3 .

Fonte: Autor, 2025.

Tabela 15 - Dados atribuídos no RMN de ^1H (400 MHz) da NDAPQ em CDCl_3 .

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
1,64	d	3	7,20	H18
1,70	m	2	-	H13
3,29	m	4	-	H12 e H14
3,77	q	1	7,20	H17
3,91	s	3	-	H29
5,94	sl	1	-	H11
6,25	d	1	5,58	H3
6,66	sl	1	-	H15
7,10	d	1	2,41	H20
7,15	dd	1	2,41 e 8,87	H21
7,37	td ap	2	-	H6 e H25
7,65	sl	1	-	H24
7,67	d	1	8,87	H22
7,70	d	1	8,49	H26
7,90	d	1	2,12	H8
7,97	d	1	8,93	H5
8,35	d	1	5,58	H2

Fonte: Autor, 2025.

Neste ponto, a identificação dos hidrogênios dos sistemas aromáticos já é mais compreendida. Ainda assim, como ocorreu sobreposição de sinais ou houve um deslocamento químico significativo em relação aos compostos anteriores, a análise por COSY foi imprescindível para a determinação e atribuição inequívoca dos hidrogênios quinolínicos e naftalénicos ($\delta = 6,25$ ppm e 7,10 a 8,35 ppm)

Quanto aos hidrogênios alifáticos, observamos dois sinais de hidrogênios metílicos (integral = 3 H). O primeiro ($\delta = 1,64$ ppm) tem multiplicidade em duplete, atribuído então ao hidrogênio H18 e correlaciona-se ao hidrogênio metínico H17 ($\delta = 3,77$ ppm) com a multiplicidade já esperada em quarteto. São valores de deslocamento químico para núcleos levemente desblindados pela proximidade à ligação amida. O segundo ($\delta = 3,91$) tem multiplicidade em simpleto, podendo ser atribuído ao H29 por ser um hidrogênio de metoxila, o que também explica seu alto valor de deslocamento, já esperado considerando a função orgânica (PAVIA et al., 2010).

Os hidrogênios metilênicos do fragmento **DA PQ**, por já considerarmos como hidrogênios diastereotópicos, apresentam-se com sua característica multiplicidade indefinida. H13, que possui um núcleo mais blindado que os demais, aparece em $\delta =$

1,70 ppm, então H12 e H14 tem seus sinais sobrepostos em $\delta = 3,29$ ppm. Podemos inferir essa determinação inequívoca de acordo com a análise do mapa de estruturas obtido por COSY. E por fim, os hidrogênios das aminas aparecem em deslocamentos similares aos já observados antes e com sua característica apresentação em simpletos largos, sendo vistos em $\delta = 5,94$ ppm e $\delta = 6,66$ ppm.

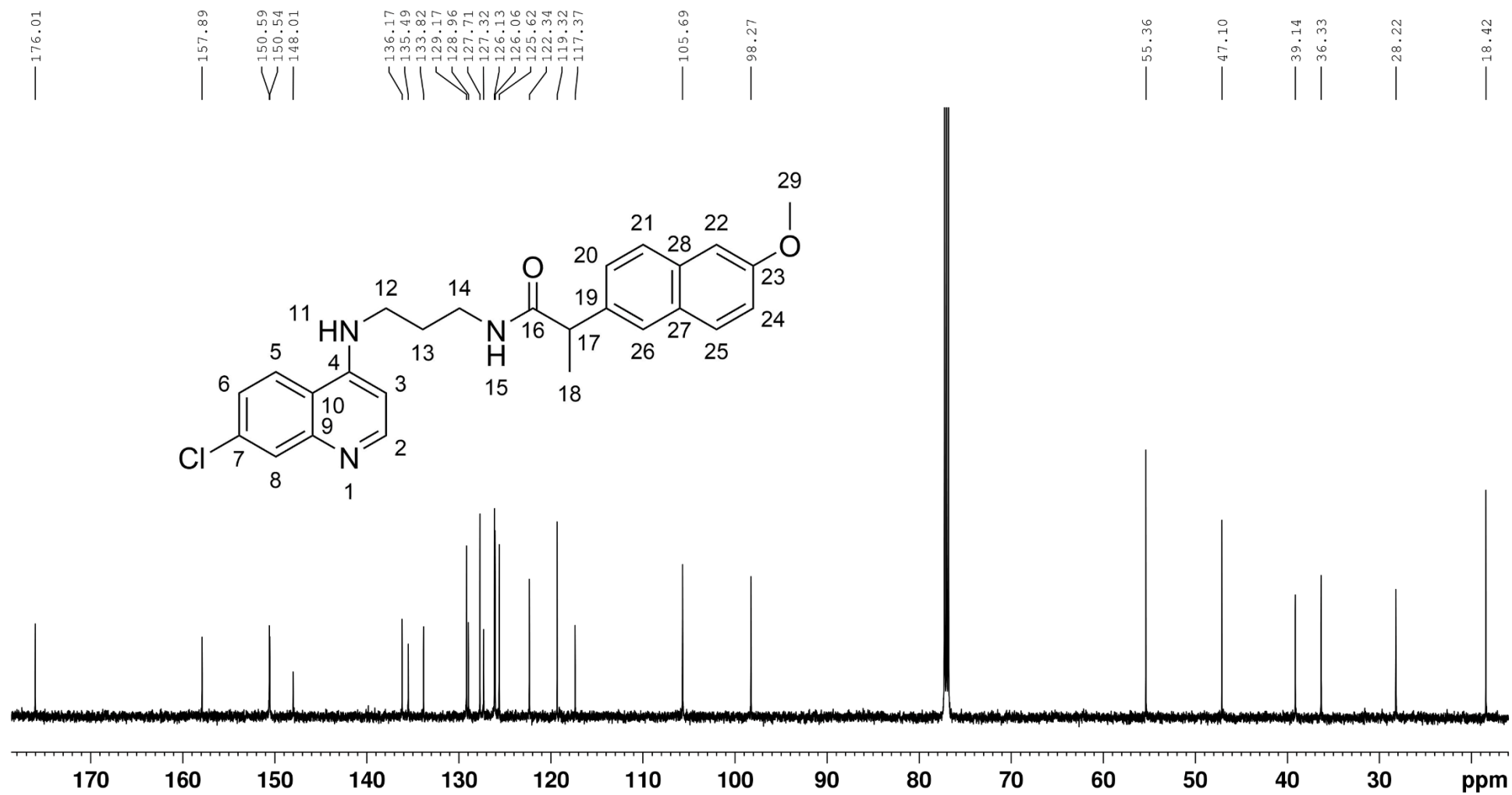
A determinação dos carbonos em **NDAPQ** foi realizada mais vez a partir do espectro obtido por RMN de ^{13}C (Figura 44), juntamente com o auxílio da correlação em J_1 de ^1H - ^{13}C (HSQC), no qual o mapa de estruturas pode ser encontrado no Apêndice V (pág. 153). O espectro por RMN de ^{13}C da **NDAPQ** também foi comparado aos espectros de seus precursores reportados na literatura para uma melhor elucidação dos carbonos não hydrogenados (AL-SHAMMARY; MIAN; MIAN, 1992; LOMBARD et al., 2011). A Tabela 16 apresenta os deslocamentos químicos dos 26 carbonos de **NDAPQ** juntamente com suas atribuições.

Tabela 16 - Dados atribuídos no RMN de ^{13}C (100 MHz) da NDAPQ em CDCl_3 .

δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
18,41	C18	126,12	C24
28,21	C13	127,31	C8
36,33	C12	127,71	C26
39,13	C14	128,95	C27
47,10	C17	129,17	C22
55,36	C29	133,82	C28
98,26	C3	135,49	C7
105,69	C20	136,16	C19
117,36	C10	148,00	C9
119,32	C21	150,53	C4
122,33	C5	150,58	C2
125,61	C6	157,89	C23
126,06	C25	176,01	C16

Fonte: Autor, 2025.

Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) do NDAPQ em CDCl_3 .

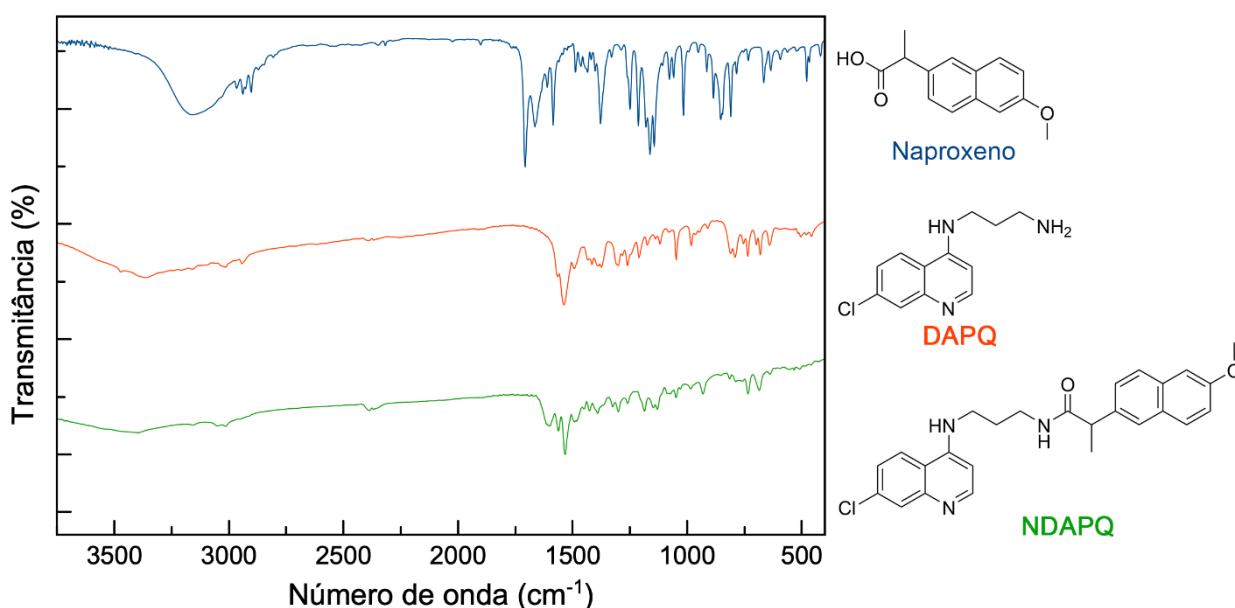


Fonte: Autor, 2025.

Os sinais dos 6 carbonos alifáticos podem ser vistos em $\delta = 18,41$ a $55,36$ ppm, enquanto os sinais dos 18 carbonos aromáticos podem ser vistos $\delta = 98,26$ a $157,89$ ppm. O último sinal de carbono, em $\delta = 176,01$ ppm, mais uma vez é atribuído à carbonila da função amida, pois encontra-se em região característica para essa função orgânica.

Em seguida, a utilização da técnica de IVFT levou a obtenção do espectro da **NDAPQ** observado na Figura 45, que foi comparada aos espectros de IVFT dos seus precursores.

Figura 45 - Espectro no Infravermelho de NDAPQ e seus precursores.



Fonte: Autor, 2025.

Como foi possível observar, a banda do estiramento da ligação O-H observado no naproxeno (3168 cm^{-1}) desapareceu em **NDAPQ**, assim como a banda do estiramento da ligação C=O no naproxeno (1708 cm^{-1}) deslocou-se de uma região de carbonilas de ácidos carboxílicos para carbonilas de amidas em **NDAPQ** (1612 cm^{-1}). Além disso, as bandas de estiramento da ligação N-H que aparece em **DAPQ** nas regiões de aminas primárias e secundárias (3365 cm^{-1} e 3477 cm^{-1} , respectivamente), aparece **NDAPQ** apenas a banda na região das aminas secundárias (3400 cm^{-1}). Isto indica que a hibridização ocorreu de forma bem-sucedida na síntese de **NDAPQ**.

Novamente, foram analisadas principalmente as bandas associadas à hibridização dos compostos. A Tabela 17 mostra os valores de vibrações destas principais bandas.

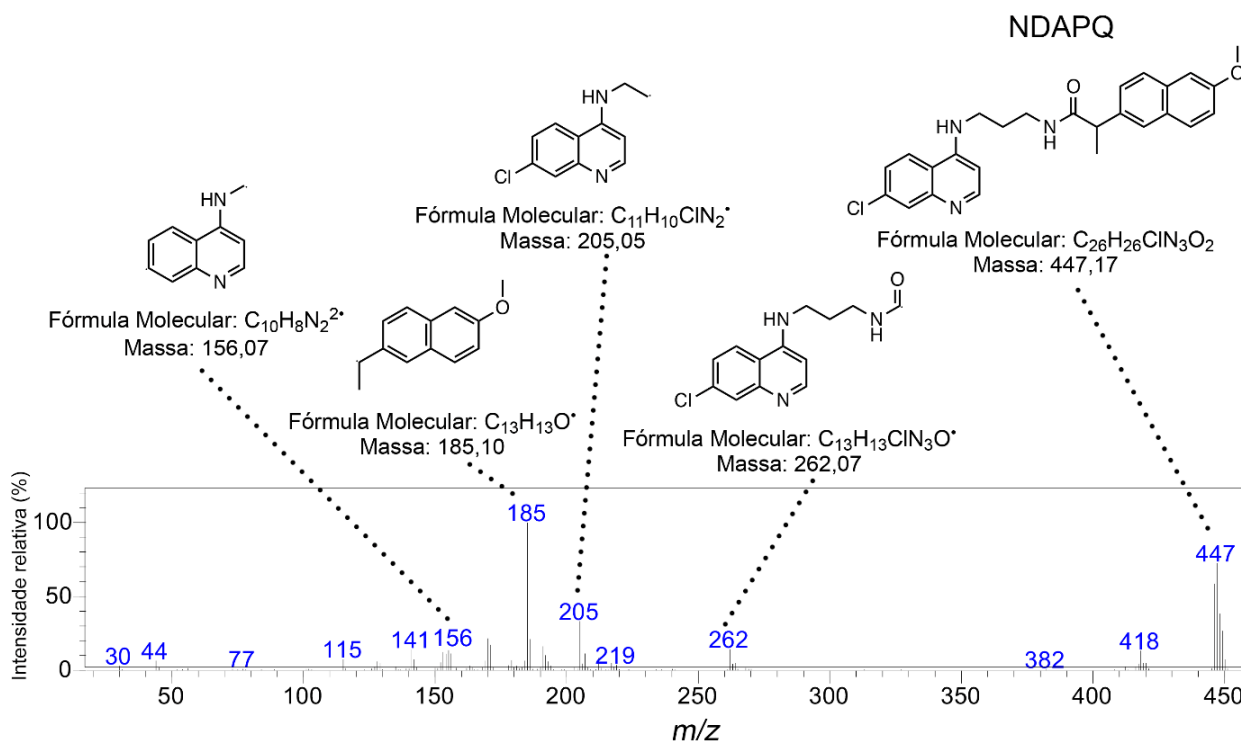
Tabela 17 - Bandas das principais funções analisadas nos espectros de infravermelho da NDAPQ e seus precursores.

Composto	ν N-H	ν NH ₂	ν O-H	ν C=O
Naproxeno	-	-	3168 cm ⁻¹	1708 cm ⁻¹
DAPQ	3477 cm ⁻¹	3365 cm ⁻¹	-	-
NDAPQ	3400 cm ⁻¹	-	-	1612 cm ⁻¹

Fonte: Autor, 2025.

Por fim o espectro obtido por espectrometria de massas de **NDAPQ** encontra-se na Figura 46. Nele, pode ser observado que o sinal do íon molecular máximo, de $m/z = 447$ ($M^{+•}$) é igual ao da massa exata de **NDAPQ** (447,17). Na figura também podem ser observados outros valores de m/z de fragmentos gerados e juntamente de suas as possíveis estruturas.

Figura 46 - Espectro de massas de NDAPQ.

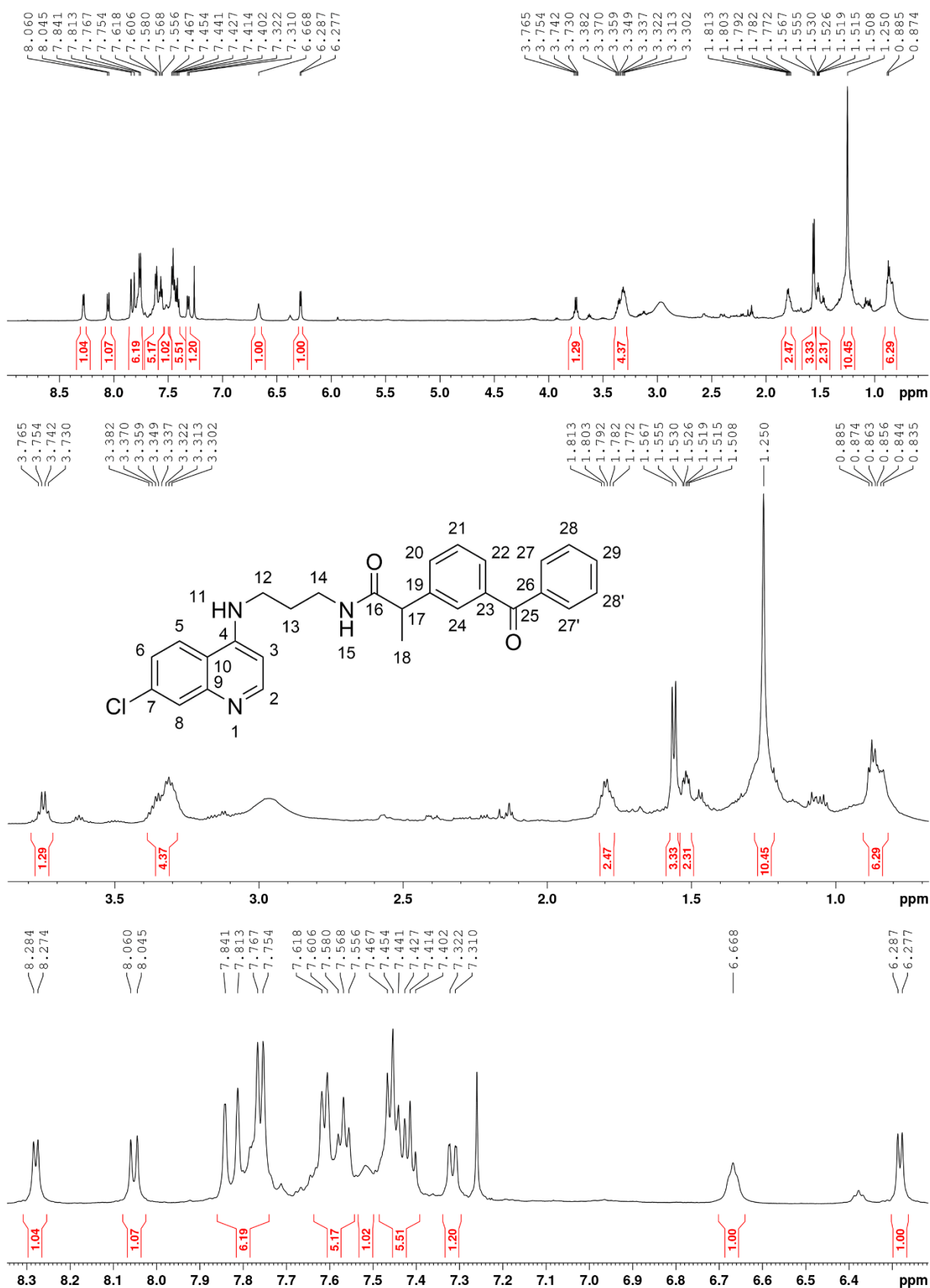


Fonte: Autor, 2025.

5.2.6 Caracterização de **KDAPQ**

Após a síntese de **KDAPQ**, seguindo a mesma metodologia abordada pelos outros híbridos, deu-se início a sua caracterização por RMN de ¹H, o qual o espectro obtido pode ser observado abaixo na Figura 47, junto com suas ampliações.

Figura 47 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da KDAPQ em CDCl_3 e suas ampliações.



Fonte: Autor, 2025.

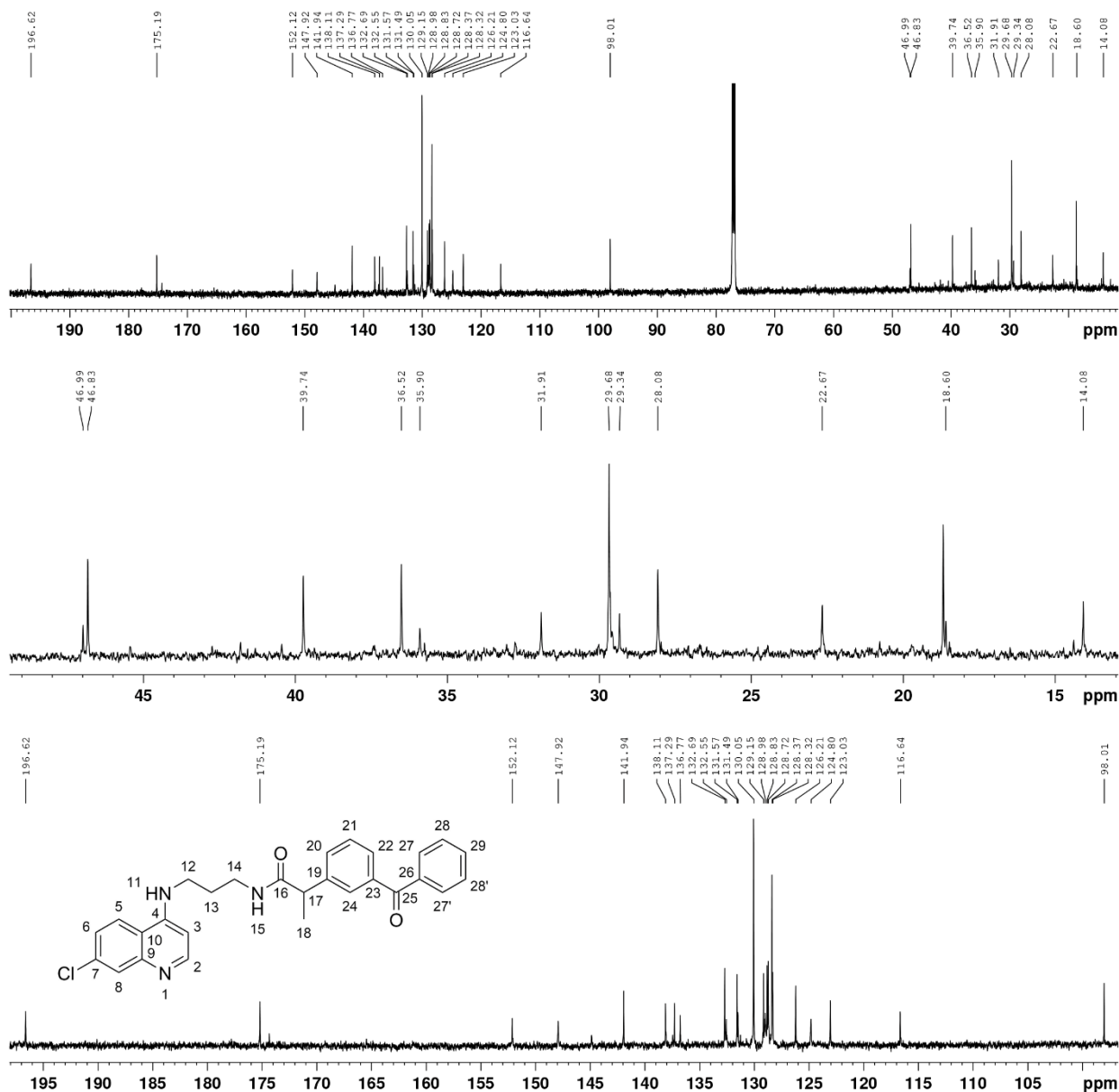
É possível notar no espectro de RMN de ^1H que a substância provavelmente foi sintetizada, contudo há uma quantidade substancial de impurezas e/ou contaminantes. Alguns sinais mostram-se característicos aos das substâncias analisadas previamente. Por exemplo, os sinais de hidrogênios aromáticos observados nos deslocamentos químicos $\delta = 6,27$ (d) e $8,27$ (d) ppm devem corresponder aos hidrogênios H3 e H2 do anel quinolínico, respectivamente. Da mesma forma, ao comparar com os espectros das outras substâncias sintetizadas, pode ser inferido, mas não de forma inequívoca, que os sinais com deslocamento $\delta = 7,31$ (d) e $8,04$ (d) ppm atribuem-se aos hidrogênios H6 e H5 do anel quinolínico, respectivamente. Inclusive, o sinal em $\delta = 7,31$ ppm mostra-se com uma leve característica de duplo duplete, observada comumente em H6. Os outros sinais de hidrogênios aromáticos encontram-se sobrepostos e com valores de integral que não corresponderiam com a quantidade total de hidrogênios aromáticos que **KDAPQ** apresenta (26). Assim, a impureza e/ou contaminação da amostra impede que estes sinais sejam atribuídos de uma forma relativamente segura.

Quando observamos a região de campo mais alto no espectro, é possível identificarmos os possíveis sinais dos hidrogênios alifáticos. Devido as suas características multiplicidades e valores de deslocamento químicos, os sinais em $\delta = 1,55$ (d) e $3,74$ (q) ppm podem ser atribuídos ao hidrogênio metílico (H18) e ao hidrogênio metínico (H17) do fragmento cetoprofeno. Já os hidrogênios metilênicos do fragmento **DAPQ**, que como observado nas substâncias anteriores apresentam-se como hidrogênios diastereotópicos, podem ser observados com suas multiplicidades indefinidas em $\delta = 1,79$ ppm (H13) e em $\delta = 3,33$ ppm (H12 e H14 sobrepostos).

Contudo, podemos ver outros sinais de hidrogênio na região de campo do espectro, como os observados em $\delta = 0,85$ (m) e $\delta = 1,25$ (sl) que integram, respectivamente, a 6 e 10 hidrogênios. Tais sinais são decorrentes de impurezas não totalmente eliminadas no processo de isolamento ou de contaminações por outras substâncias durante os procedimentos de síntese e isolamento. Ao buscar na literatura as possíveis fontes de contaminação, estes sinais podem ser designados ao hexano não totalmente removido da amostra, assim como a contaminação por algum outro hidrocarboneto linear de longa cadeia (graxa) (FULMER et al., 2010).

Mesmo constatando a impureza na amostra analisada, impossibilitando a identificação inequívoca dos hidrogênios de **KDAPQ**, foi também realizado o RMN de ^{13}C . O espectro deste pode ser observado na Figura 48, junto de suas ampliações.

Figura 48 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de KDAPQ em CDCl_3 e suas ampliações.



Fonte: Autor, 2025.

Novamente, algumas similaridades podem ser observadas com os outros híbridos sintetizados previamente e, então, atribuições podem ser feitas por comparações. Neste caso, os últimos sinais, em região de campo mais baixo, são referentes aos carbonos das carbonilas C16 ($\delta = 175,19$ ppm) e C25 ($\delta = 196,62$). No espectro, há também dois sinais de carbonos na região de aromáticos que se

sobressaem em intensidade quando comparados aos demais. Há uma grande possibilidade que estes sinais sejam referentes aos carbonos C28/C28' ($\delta = 128,37$ ppm) e C29/C29' ($\delta = 130,04$ ppm); por serem espectroscopicamente equivalentes, cada sinal representa a presença de dois carbonos.

Quando observada a região dos carbonos aromáticos, nota-se que a quantidade de sinais apresentados (21) equivale a quantidade de carbonos aromáticos em **KDAPQ**. Este fato contribui para a bem-sucedida síntese do híbrido e que a contaminação e impurezas do material se faz por substâncias nas quais não há a presença de sistemas aromáticos. Ainda assim, a identificação inequívoca dos sinais dos carbonos torna-se de difícil alcance, visto que a técnica bidimensional usada neste estudo (HSQC) apresenta uma quantidade de correlações acima do esperado na região. Ainda assim, mesmo com esta dificuldade de identificação preliminar, pode ser inferido que o primeiro sinal ($\delta = 98,01$ ppm) e o último ($\delta = 152,12$ ppm) são referentes aos carbonos C3 e C2, respectivamente.

Quando se observa a região de campo mais alto, na qual encontram-se os carbonos alifáticos, é esperado o sinal de apenas 5 carbonos de **KDAPQ**. No entanto, foram obtidos 12 sinais diferentes. Tal resultado confirma a presença de outras substâncias na amostra e impossibilita a completa elucidação do espectro. Contudo, ao compararmos com os espectros dos híbridos já caracterizados, podemos com cautela atribuir os sinais de **KDAPQ** da seguinte forma: C18 ($\delta = 18,60$ ppm), C13 ($\delta = 28,07$ ppm), C12 ($\delta = 36,51$ ppm), C14 ($\delta = 39,74$ ppm) e C17 ($\delta = 46,83$ ppm).

Ao verificar na literatura se os outros sinais presentes na região de campo mais alto realmente são decorrentes de contaminação por hexano utilizado no procedimento de isolamento e/ou de hidrocarbonetos lineares de cadeia longa, como observado no espectro de RMN de ^1H de **KDAPQ**, foram encontrados tais dados: impurezas por hexano em análises RMN de ^{13}C utilizando clorofórmio são observadas nos deslocamentos $\delta = 14,14, 22,70$ e $31,64$ ppm – sinais estes que foram observados no espectro de **KDAPQ**; já os hidrocarbonetos lineares de cadeia longa costumam apresentar sinal em $\delta = 29,76$ ppm – também observado no espectro de **KDAPQ** (FULMER et al., 2010).

Desta forma, fica evidente que a síntese do híbrido entre o cetoprofeno e **DAPQ** foi bem-sucedida e o produto planejado foi formado. Contudo, o produto não teve sucesso nas suas tentativas de isolamento, impedindo a atribuição inequívoca de

hidrogênios e carbonos nas análises por RMN. Consequentemente, as análises seguintes de caracterização por IVTF e espectroscopia de massas não puderam ser realizadas, a fim de evitar a obtenção de resultados com interferentes que prejudicassem sua discussão. Estas técnicas serão aplicadas após o completo e bem-sucedido isolamento do híbrido, assim como após a obtenção de espectros de RMN de ^1H e ^{13}C que permitam a completa atribuição dos sinais.

5.3 Avaliação *in silico* de propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas

A aplicação de ferramentas computacionais como SwissADME e OSIRIS Property Explorer oferece uma abordagem que auxilia a prever propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas, reduzindo custos e otimizando o processo de desenvolvimento de fármacos (RODRIGUES; COSTA, 2021).

Na análise através da ferramenta SwissADME, foi verificado inicialmente propriedades físico-químicas, como as estabelecidas pela Regra dos 5 de Lipinski, além da solubilidade em água ($\log S$) e área da superfície polar topológica (TPSA). Os valores obtidos podem ser observados na Tabela 18. A Regra dos 5 de Lipinski é útil para determinar se um composto químico com potencial farmacológico tem propriedades para se tornar um fármaco ativo por via oral em humanos. Para isso, o peso molecular da substância deve ser menor que 500 g/mol; o $\log P$ (lipofilicidade) deve ser menor ou igual a 5; a quantidade de doadores de ligação de hidrogênio (HBD) deve ser menor ou igual a 5; e a quantidade de aceptores de ligação de hidrogênio (HBA) deve ser menor ou igual a 10. Como todos os resultados das quatro regras são múltiplos de cinco, ela é chamada de Regra dos 5 (RO5) (LIPINSKI et al., 2012).

Lipinski propôs um limite de 500 g/mol para candidatos a fármaco pois estudos mostram que a permeabilidade de um fármaco diminui com o aumento do PM. Alinhado a isso, o PM e a depuração (*clearance*) de um fármaco também estão correlacionados de forma diretamente proporcional, e isso pode ocorrer devido a quanto maior o PM, maior o número de regiões metabolicamente reativas na molécula (KHOJASTEH; WONG; HOP, 2011). Já a quantidade de HBDs (grupamentos OH e NH) e HBAs (átomos de N e O) também são parâmetros químicos relacionados à permeabilidade e absorção de um fármaco. As ligações de hidrogênio são interações intermoleculares fortes e a sua quebra dentro de um ambiente aquoso é um processo

altamente energético. Como consequência, altos números de HBDs e HBAs são associados a baixa permeabilidade e absorção (ZEKI; MUSTAFA, 2024). Por esta razão, Lipinski estimou um número máximo para ambos os parâmetros a fim de estimar as melhores condições para um candidato a fármaco.

O quarto parâmetro proposto por Lipinski refere-se à lipofilicidade, expressa como log P, também denominado coeficiente de partição. Esse parâmetro determina a razão entre as concentrações de um composto em uma fase orgânica e uma fase aquosa, usualmente no sistema *n*-octanol/água. Compostos que apresentam valores excessivamente elevados de log P tendem a exibir baixa solubilidade aquosa, enquanto aqueles com valores muito baixos de log P enfrentam limitações na permeação das membranas lipídicas celulares. Dessa forma, um log P positivo indica que o composto possui alta lipofilicidade, o que pode favorecer a permeabilidade através das membranas celulares, a ligação a proteínas plasmáticas e a metabolização. Contudo, essa característica está associada a desvantagens, como baixa solubilidade em água e limitada tolerância no ambiente gástrico (AL MOGREN et al., 2020). Como mostrado Tabela 18, todos os compostos sintetizados encontram-se dentro do estabelecido na Regra dos 5 de Lipinski, assim como os fármacos padrões utilizados como protótipos.

Tabela 18 – Parâmetros físico-químicos previstos *in silico* para os híbridos de derivados 4-aminoquinolínicos e AINEs utilizando SwissADME.

COMPOSTO	PM (g/mol)	HBD	HBA	Log P	Log S	TPSA (Å²)	Violações a RO5
CEQ	221.69	2	2	1.45	-3.07	50.94	0
ICEQ	409.95	2	2	3.75	-5.89	54.02	0
NCEQ	433.93	2	3	3.21	-5.94	63.25	0
KCEQ	457.95	2	3	3.24	-6.13	71.09	0
DAPQ	235.71	2	2	1.72	-3.63	50.94	0
IDAPQ	423.98	2	2	3.96	-6.47	54.02	0
NDAPQ	447.96	2	3	3.42	-6.52	63.25	0
KDAPQ	471.98	2	3	3.44	-6.70	71.09	0
Cloroquina	319.87	1	2	3.20	-4.55	28.16	0
Ibuprofeno	206.28	1	2	3.13	-3.36	37.30	0
Naproxeno	230.26	1	3	2.57	-3.61	46.53	0
Cetoprofeno	254.28	1	3	2.69	-3.59	54.37	0

Fonte: Autor, 2025.

Nota: PM (peso molecular), HBD (doadores de ligação de hidrogênio), HBA (aceptores de ligação de hidrogênio), Log P (lipofilicidade), TPSA (área da superfície polar topológica), Log S (solubilidade em água), RO5 (Regra dos 5 de Lipinski).

Ademais, modelos experimentais pré-clínicos e clínicos, sejam eles *in vitro* ou *in vivo*, são difíceis de se realizar com compostos de baixa solubilidade em água, sendo um obstáculo que deve ser estudado e superado para uma maior compatibilidade entre formulação e via de administração (WU et al., 2020). Por isso, a solubilidade em água ($\log S$) também foi estimada através da ferramenta ESOL (*Estimated SOLubility*), implementada por Delaney (2004), importante no processo de desenvolvimento de fármacos. Os valores de $\log S$ sugerem que as substâncias podem apresentar comportamento insolúvel ($\log S < -10$), pouco solúvel ($\log S \geq -10$ e < -6), moderadamente solúvel ($\log S \geq -6$ e < -4), solúvel ($\log S \geq -4$ e < -2), muito solúvel ($\log S \geq -2$ e < 0) e altamente solúvel ($\log S \geq 0$). Nos resultados mostrados na Tabela 18, pode ser observado que os derivados 4-aminoquinolínicos (**CEQ** e **DAPQ**) apresentaram predição de serem solúveis em água, enquanto os híbridos **ICEQ** e **NCEQ** são sugeridos como moderadamente solúveis em água, e os híbridos **KCEQ**, **IDAPQ**, **NDAPQ** e **KDAPQ** como pouco solúveis em água. Logo, para que seja possível a realização de testes biológicos, deve-se encontrar formas eficazes que garantam a solubilização dos compostos para a obtenção de resultados confiáveis.

Já a TPSA é um parâmetro útil para compreender como uma substância pode se comportar quanto à permeabilidade passiva através das membranas celulares. Em geral, um valor de TPSA menor que 140 \AA^2 uma absorção favorável em humanos, e se este valor for excedido, então o fármaco não possui permeabilidade celular passiva (MEDEIROS et al., 2020). É possível observar que todos os compostos sintetizados obtiveram valores de TPSA variando entre $50,94\text{--}71,09 \text{ \AA}^2$, sugerindo que poderão apresentar altas taxas de absorção, assim como os fármacos padrão.

Além das propriedades físico-químicas, a ferramenta SwissADME também foi utilizada para uma avaliação *in silico* de propriedades farmacocinéticas, que estão relacionadas à absorção, distribuição, metabolismo e excreção. No desenvolvimento de novos candidatos a fármacos, essa avaliação pode ser duradoura e cara quando feita de forma experimental. Por esta razão, abordagens computacionais auxiliam na otimização da obtenção desses resultados de uma forma rápida e segura (MUKADAM; JAGDALE, 2024). No Quadro 8 podem ser encontrados os resultados desta avaliação, dispostos através dos parâmetros de absorção gastrointestinal (AGI), permeabilidade a barreira hematoencefálica (BHE) e inibição das enzimas do citocromo P450 (CYP2D6 e CYP3A4).

A via de administração de maior preferência em pacientes é a via oral, tornando esta via uma das mais importantes no desenvolvimento de fármacos. Ou seja, tende-se a buscar fármacos que sejam facilmente absorvidos pelo trato gastrointestinal (VINAROV et al., 2021). Mesmo a predição da absorção de fármacos por via oral ser uma tarefa complexa e dinâmica, a ferramenta SwissADME consegue fornecer resultados a partir do auxílio de outra ferramenta em conjunto, a BOILED-Egg (DAINA; ZOETE, 2016). Assim, foi observado que todos os compostos sintetizados são previstos com uma alta absorção pelo trato gastrointestinal, corroborando os dados apresentados das propriedades físico-químicas. Além disso, os fármacos padrões nos quais foram baseados o estudo (cloroquina e AINEs derivados do ácido propiônico) apresentam altas e rápidas taxas de absorção oral (GROSSER; SMYTH; FITZGERALD, 2018; VINETZ, 2018), sugerindo que os híbridos sintetizados podem manter essas características farmacocinéticas.

Quadro 8 – Dados das principais propriedades farmacocinéticas dos híbridos de derivados de 4-aminoquinolinas e AINEs através do SwissADME.

COMPOSTO	AGI	BHE	Inibe CYP2D6	Inibe CYP3A4
CEQ	Alta	Sim	Não	Sim
ICEQ	Alta	Sim	Sim	Sim
NCEQ	Alta	Sim	Sim	Sim
KCEQ	Alta	Não	Sim	Sim
DAPQ	Alta	Sim	Sim	Sim
IDAPQ	Alta	Sim	Sim	Sim
NDAPQ	Alta	Não	Sim	Sim
KDAPQ	Alta	Não	Sim	Sim
Cloroquina	Alta	Sim	Sim	Sim
Ibuprofeno	Alta	Sim	Não	Não
Naproxeno	Alta	Sim	Não	Não
Cetoprofeno	Alta	Sim	Não	Não

Fonte: Autor, 2025.

Nota: AGI (absorção gastrointestinal), BHE (permeabilidade a barreira hematoencefálica).

Logo após a absorção do fármaco na corrente sanguínea, ele é distribuído nos fluídos intersticiais e celulares. Como parte do processo de distribuição do fármaco, eles podem ser permeáveis a BHE, atingindo o SNC. Neste caso, deve-se entender qual o alvo desejado para o candidato a fármaco, pois se o alvo estiver no SNC, o fármaco deverá possuir a capacidade de ultrapassar a BHE. Contudo, se o alvo estiver em órgãos ou sistemas periféricos, deve-se evitar a permeabilidade a BHE a fim de

impedir efeitos colaterais indesejados (UPADHYAY, 2014). Assim, de acordo com os resultados, com exceção dos compostos **KCEQ**, **NDAPQ** e **KDAPQ**, todos os outros são previstos com capacidade de permeabilidade a BHE, sugerindo a possibilidade de efeitos biológicos no SNC.

Quando se considera os fármacos cloroquina e os AINEs derivados do ácido propiônico, esses são capazes de atravessar com facilidade a BHE (CZYRSKI, 2019; PLANTONE; KOUDRIAVTSEVA, 2018). Logo, supõe-se que a perda dessa capacidade para os compostos citados pode ser decorrente do aumento da estrutura e peso molecular, independentemente deles apresentarem outras características compatíveis, como lipofilicidade e TPSA.

Adicionalmente, no metabolismo de fármacos, as moléculas são convertidas em metabólitos inativos e mais hidrofílicos, com finalidade de serem mais eficientemente excretados do corpo. Ainda assim, alguns metabólitos podem desempenhar papel importante na atividade ou toxicidade de um fármaco. Em sua maior parte, os fármacos são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450, ou seja, a inibição deste complexo enzimático pode levar a alteração do perfil farmacocinético de vários fármacos. As duas principais isoformas responsáveis pelo metabolismo de fármacos são as enzimas CYP2D6 e a CYP3A4, correspondendo a cerca de 50% dessa atividade (ZHAO et al., 2021). De acordo com os resultados, é possível observar que todos os compostos sintetizados foram previstos com capacidade de inibição dessas duas isoformas, sugerindo uma interação que pode resultar numa diminuição da metabolização pelo fígado. No entanto, é importante compreender que esses efeitos podem também depender da dose e a capacidade de ligação a estes complexos.

É importante ressaltar que os AINEs derivados do ácido propiônicos não apresentam comportamento inibidor frente as enzimas do citocromo P450, mas a cloroquina e hidroxiclороquina são capazes de inibir a isoforma CYP2D6, enquanto seus metabólitos inibem a isoforma CYP3A4 (GROSSER; SMYTH; FITZGERALD, 2018; PALUDETTO et al., 2023). Assim, é possível que a predição de inibição dessas enzimas nos compostos sintetizados esteja relacionada ao fragmento do derivado 4-aminoquinolínico.

Já a análise realizada com a ferramenta OSIRIS Property Explorer está detalhada na Tabela 19. Nesta, é atribuída uma pontuação total para o candidato a fármaco e quando os valores são positivos indicam que o composto possui

propriedades compatíveis com o perfil de um fármaco, enquanto pontuações iguais ou inferiores a zero classificam o composto como não adequado para uso farmacológico. Essa pontuação integra parâmetros essenciais analisados através dessa ferramenta, como *drug-likeness* (similaridade à fármacos), cLogP (coeficiente de partição), logS (solubilidade), peso molecular e riscos toxicológicos em um único valor consolidado. Todos os compostos avaliados apresentaram pontuações superiores a zero, variando de 0,19 a 0,33, sugerindo seu potencial como candidatos a fármacos.

Além disso, a ferramenta foi utilizada para prever os riscos toxicológicos, considerando mutagenicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade e irritabilidade. Os níveis de toxicidade foram classificados em três categorias: risco baixo (verde), risco médio (amarelo) e risco alto (vermelho). Os resultados indicaram que os compostos apresentam baixo risco de carcinogenicidade, teratogenicidade e irritação. Contudo, foi identificado um risco alto para o efeito mutagênico em todos os compostos sintetizados. Quando investigado através da própria ferramenta a razão o potencial alto risco mutagênico, foi observado que este efeito poderia estar relacionado ao anel quinolínico, o que explica o aparecimento deste risco também para a cloroquina e não para os AINEs.

Tabela 19 – Pontuação dos candidatos a fármaco e previsão de toxicidade utilizando o OSIRIS Explorer.

COMPOSTO	Pontuação	Risco			
	Total	Mutagênico	Cancerígeno	Teratogênico	Irritante
CEQ	0,33	●	●	●	●
ICEQ	0,26	●	●	●	●
NCEQ	0,24	●	●	●	●
KCEQ	0,22	●	●	●	●
DAPQ	0,32	●	●	●	●
IDAPQ	0,23	●	●	●	●
NDAPQ	0,21	●	●	●	●
KDAPQ	0,19	●	●	●	●
Cloroquina	0,25	●	●	●	●
Ibuprofeno	0,87	●	●	●	●
Naproxeno	0,72	●	●	●	●
Cetoprofeno	0,56	●	●	●	●

Fonte: Autor, 2025.

Um estudo de Kurakami e colaboradores (2024), empregando o teste de Ames (teste de mutação reversa bacteriana), que é o padrão ouro para detectar a mutagenicidade de compostos químicos, mostrou que o anel quinolínico detém um alto potencial mutagênico. Este efeito está diretamente ligado ao anel quinolínico de forma isolada, podendo ser diminuído através da adição de grupamentos químicos no anel e ajustes de dose. Isso pode ser observado pelos resultados obtidos com a estrutura da cloroquina, que além do risco mutagênico também apresentou risco irritante, sugerindo que a modificação estrutural dos híbridos foi capaz de diminuir o último parâmetro. Assim, é importante uma avaliação do potencial tóxico *in vitro* para uma melhor compreensão desse efeito, além de verificar se a substituição dos grupamentos ligados ao anel fornece uma maior segurança, evitando-se possíveis efeitos colaterais graves.

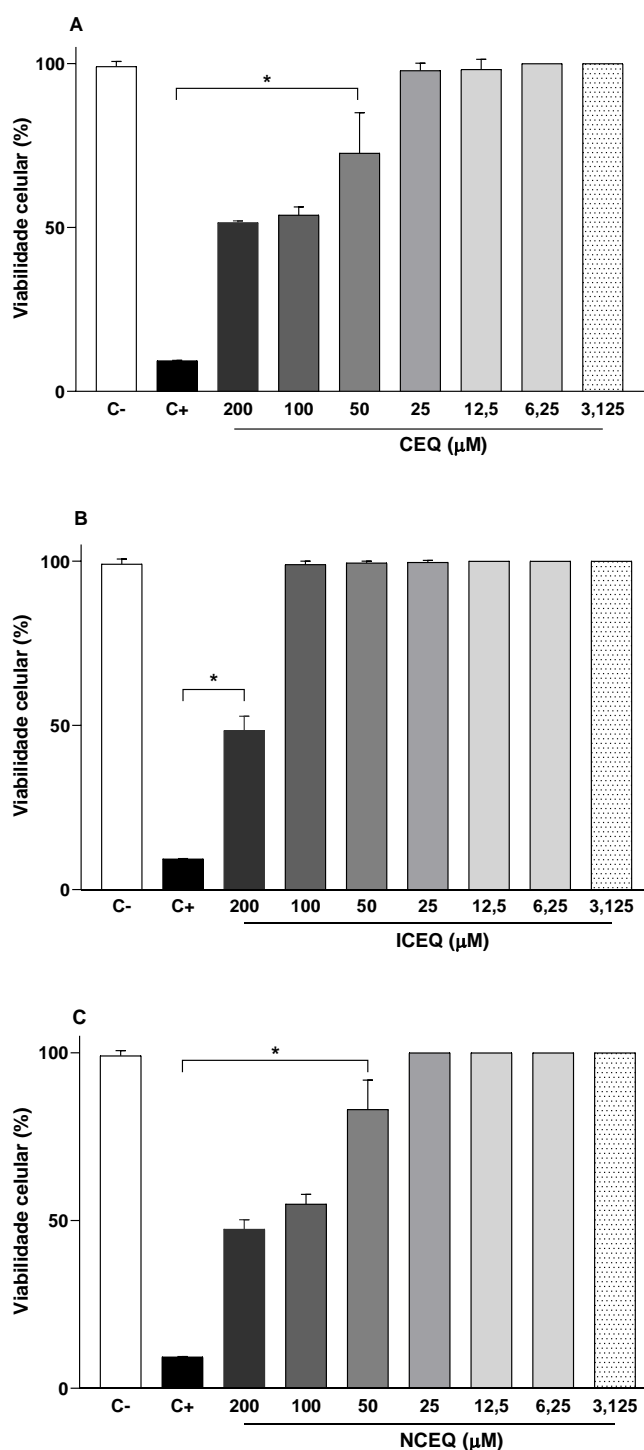
5.4 Avaliação *in vitro* do potencial anti-inflamatório

5.4.1 Ensaios de citotoxicidade

No desenvolvimento de novos candidatos a fármaco, independentemente de qual direcionamento fisiopatológico existente, é importante que os compostos tenham sua toxicidade avaliada tanto em nível celular (*in vitro*), quanto em organismos vivos (*in vivo*) (SUN et al., 2022). Com exceção de **ICEQ**, os híbridos produzidos neste estudo são estruturas não reportadas na literatura, tendo sua citotoxicidade ainda não completamente elucidada – mesmo os derivados 4-aminoquinolínicos precursores não terem sido reportados causando danos celulares (AGUIAR et al., 2018; SOLOMON et al., 2005).

Desta forma, com o objetivo de eleger concentrações não citotóxicas dos compostos teste para a realização de ensaios de atividade anti-inflamatória, o teste *in vitro* de viabilidade celular em macrófagos J774 estimulados com LPS+INF- γ foi inicialmente realizado. Foram testadas diferentes concentrações dos derivados 4-aminoquinolínicos e dos híbridos sintetizados entre estes e AINEs, **CEQ**, **ICEQ**, **NCEQ**, (Figura 49), **DAPQ**, **IDAPQ**, **NDAPQ** (Figura 50), e os padrões cloroquina, ibuprofeno e naproxeno (Figura 51). Os híbridos **KCEQ** e **KDAPQ** não foram testados biologicamente devido à dificuldade na sua obtenção em quantidade suficiente ou pureza adequada para os ensaios.

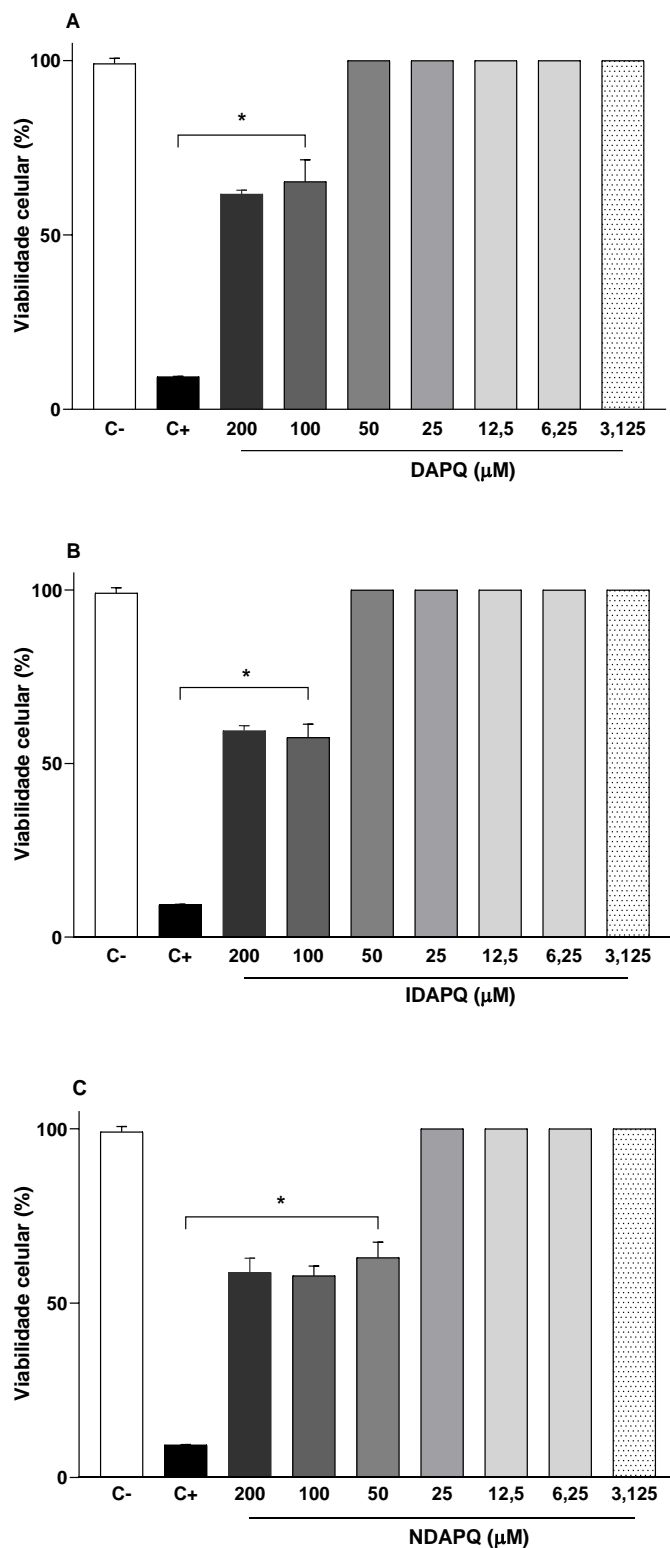
Figura 49 - Efeito da série análoga CEQ, ICEQ e NCEQ sobre a viabilidade celular de macrófagos da linhagem J774 em cultura.



Fonte: Autor, 2025.

Nota: O eixo X representa os diferentes tratamentos. O eixo Y representa o percentual de células viáveis. As culturas foram estimuladas com LPS+INF- γ e tratadas com veículo (C-; grupo controle, DMSO 5% em salina), **CEQ** (A), **ICEQ** (B) e **NCEQ** (C) em concentrações de 3,125 a 200 μM , e Tween20® (C+, 50 μL), controle positivo do teste. Dados representados por média \pm D.P., realizados em triplicatas. Os dados foram analisados por one way ANOVA com pós-teste de Tukey. * $p < 0,05$ comparado com o grupo C-.

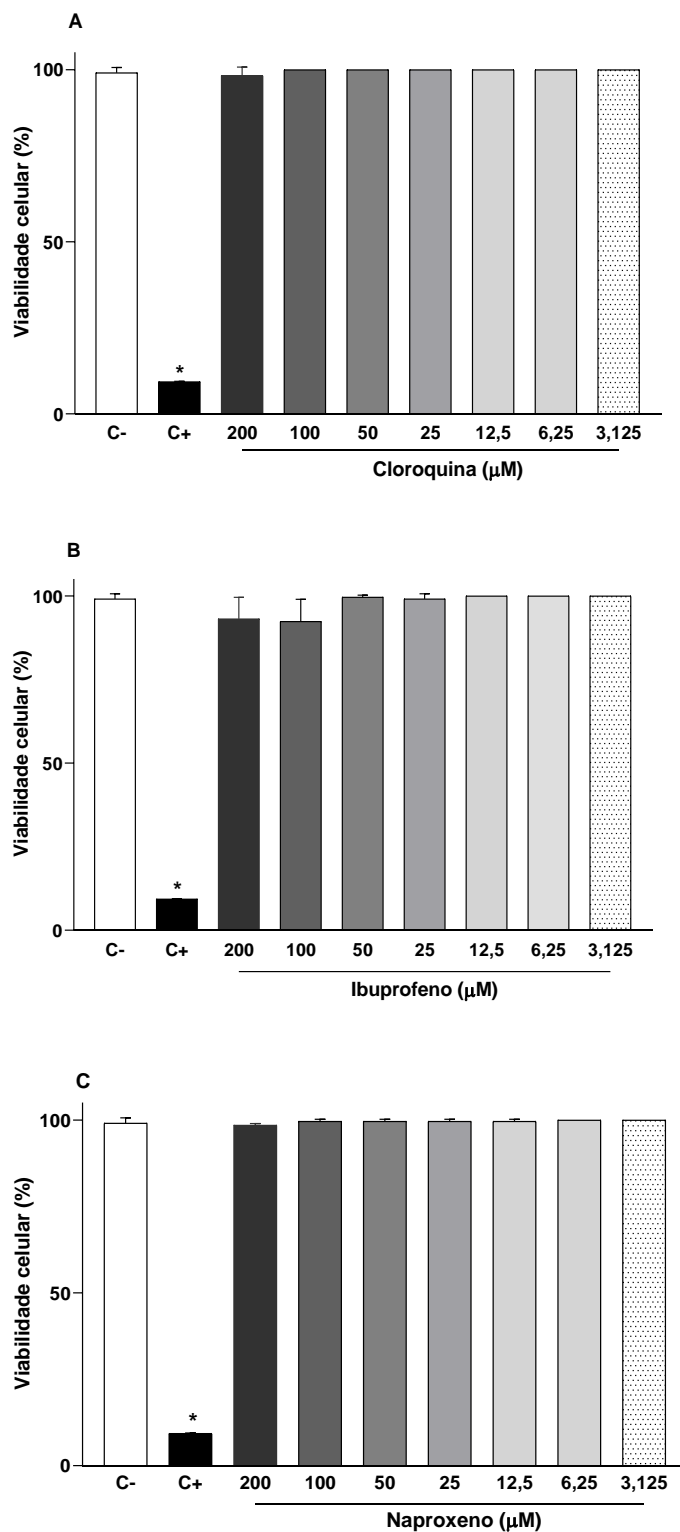
Figura 50 – Efeito da série análoga DAPQ, IDAPQ, NADPQ sobre a viabilidade celular de macrófagos da linhagem J774 em cultura.



Fonte: Autor, 2025.

Nota: O eixo X representa os diferentes tratamentos. O eixo Y representa o percentual de células viáveis. As culturas foram estimuladas com LPS+INF- γ e tratadas com veículo (C-; grupo controle, DMSO 5% em salina), **DAPQ** (A), **IDAPQ** (B) e **NADPQ** (C) em concentrações de 3,125 a 200 μM , e Tween20® (C+, 50 μL), controle positivo do teste. Dados representados por média \pm D.P., realizados em triplicatas. Os dados foram analisados por one way ANOVA com pós-teste de Tukey. * $p < 0,05$ comparado com o grupo C-.

Figura 51 – Efeito dos fármacos padrão cloroquina, ibuprofeno e naproxeno sobre a viabilidade celular de macrófagos da linhagem J774 em cultura.



Fonte: Autor, 2025.

Nota: O eixo X representa os diferentes tratamentos. O eixo Y representa o percentual de células viáveis. As culturas foram estimuladas com LPS+INF- γ e tratadas com veículo (C-; grupo controle, DMSO 5% em salina), cloroquina (A), ibuprofeno (B) e naproxeno (C) em concentrações de 3,125 a 200 μM , e Tween20® (C+, 50 μL), controle positivo do teste. Dados representados por média \pm D.P., realizados em triplicatas. Os dados foram analisados por one way ANOVA com pós-teste de Tukey. * $p < 0,05$ comparado com o grupo C-.

Os resultados para a série análoga **CEQ**, **ICEQ** e **NCEQ**, nas concentrações de 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50, 100 e 200 μM , estão representados na Figura 49. A viabilidade celular dos macrófagos foi reduzida pelo tratamento com **CEQ** e **NCEQ** em concentrações a partir de 50 μM ($p < 0,05$, Figura 49A e 49C, respectivamente). Diferentemente dos resultados observados para **ICEQ**, que apresentou baixa citotoxicidade nesse ensaio, pois reduziu a viabilidade celular apenas na concentração de 200 μM (Figura 49B). O tratamento com Tween20® (50 μL), utilizado como controle positivo no teste, reduziu a viabilidade celular da cultura de células J774 ($p < 0,05$, Figura 49).

Já a Figura 50 representa os efeitos da série análoga **DAPQ**, **IDAPQ** e **NADPQ** nas concentrações de 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50, 100 e 200 μM . Os resultados demonstraram que a viabilidade celular foi reduzida pelo tratamento com **DAPQ** e **IDAPQ** nas concentrações de 100 e 200 μM ($p < 0,05$, Figura 50A e 50C). Para o **NDAPQ** (Figura 50B), a viabilidade celular foi reduzida a partir da concentração de 50 μM . Como esperado, o tratamento com Tween20® (50 μL), utilizado como controle positivo no teste, reduziu a viabilidade celular da cultura de células J774 ($p < 0,05$, Figura 50).

Os fármacos padrão cloroquina, ibuprofeno e naproxeno, utilizados no planejamento racional de síntese das substâncias testes, também foram testados na mesma faixa de concentrações (3,125-200 μM) e na mesma linhagem celular. É possível observar que os tratamentos com os padrões, em nenhuma das concentrações testadas, reduziram a viabilidade celular dos macrófagos (Figura 51).

CEQ e **DAPQ** são derivados 4-aminoquinolínicos já descritos na literatura, com estudos pré-clínicos de toxicidade. Estudos de Silva (2019) mostraram que **CEQ** diminuiu a viabilidade de macrófagos apenas na concentração de 100 μM , apresentando concentração letal média (CL_{50}) igual a 67,4 μM . Além disso, um estudo recente do grupo de pesquisa, no qual avaliou a toxicidade aguda *in vivo* de **CEQ**, mostrou que este composto apresentou uma dose letal média (DL_{50}) de 233 mg/kg (1050 $\mu\text{mol/kg}$) em camundongos, sugerindo o nível de segurança dessa substância caso administrado por via oral (DA SILVA NETO et al., 2023)

Carmo e colaboradores (2011) também sintetizaram **CEQ** e **DAPQ** e verificaram a viabilidade celular de macrófagos expostos a esses compostos. Em seus resultados, determinaram que concentração inibitória média (IC_{50}) foi de 32,48 μM e 30,67 μM , respectivamente. Esses resultados contribuem para a compreensão do

efeito citotóxico que derivados 4-aminoquinolínicos podem apresentar em altas concentrações.

Além disso, os resultados de viabilidade celular revelaram importantes relações entre a estrutura química dos compostos e suas propriedades físico-químicas com os efeitos citotóxicos observados. A diminuição da viabilidade celular foi mais pronunciada nos híbridos **NCEQ** e **NDAPQ** em concentrações a partir de 50 μM , sugerindo que fragmento do naproxeno nestas moléculas pode estar desempenhando um papel na citotoxicidade observada. Essa similaridade estrutural também é compartilhada nos híbridos **ICEQ** e **IDAPQ**, que compartilham o fragmento do ibuprofeno e apresentam menor atividade citotóxica, com redução da viabilidade celular em concentrações mais altas (200 μM e 100 μM , respectivamente).

É importante ressaltar que, embora a estrutura química possa influenciar nesse efeito citotóxico, outras propriedades também são capazes de contribuir para as diferenças nos perfis de atividade. Isso fica mais claro quando se considera as previsões *in silico* de solubilidade em água ($\log S$). Os derivados 4-aminoquinolínicos **CEQ** e **DAPQ**, classificados como solúveis, apresentaram um perfil de citotoxicidade mais marcante em relação àqueles moderadamente solúveis (**ICEQ** e **NCEQ**). Uma maior solubilidade de um composto pode facilitar a interação com as células, aumentando a biodisponibilidade local e, conseqüentemente, a atividade biológica e/ou citotóxica (HE et al., 2024).

Por outro lado, os híbridos **IDAPQ** e **NDAPQ** foram previstos como pouco solúveis em água, devendo-se considerar que moléculas com solubilidade muito baixa também podem apresentar uma toxicidade mais pronunciada. Isso é decorrente potencial capacidade de substâncias com essa característica se acumular no organismo devido a maiores dificuldades de metabolização e eliminação (HE et al., 2024).

Adicionalmente, como observado nos resultados de riscos de toxicidade *in silico*, o anel quinolínico, presente em todos os compostos sintetizados (e no fármaco cloroquina), pode apresentar um risco mutagênico. Essa característica também pode estar contribuindo para os resultados apresentados, uma vez que a exposição das células em cultura às moléculas sintetizadas pode ter causado danos exacerbados quando em altas concentrações.

Por fim, a ausência de citotoxicidade dos fármacos padrão testados (cloroquina, ibuprofeno e naproxeno), além de esperado, pois são fármacos comercializados e

consideravelmente seguros, também ressalta a importância de possíveis ajustes estruturais que reduzam potenciais efeitos adversos nos híbridos sintetizados. É necessária uma avaliação futura desses compostos em modelos mais complexos, como culturas celulares tridimensionais ou modelos animais, para elucidar plenamente suas atividades biológicas e perfis de segurança.

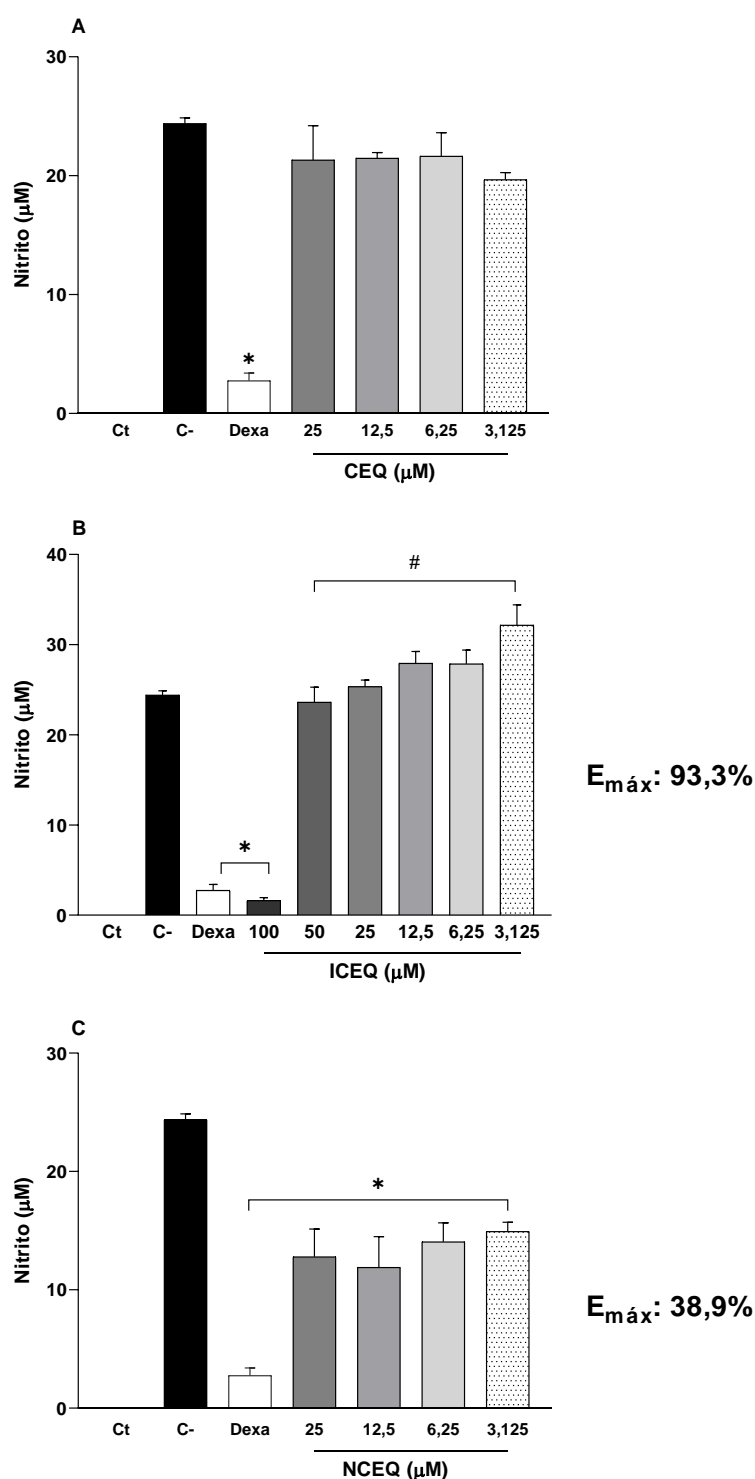
5.4.2 Avaliação de potencial anti-inflamatório: efeito sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos estimulados

Com o objetivo de avaliar a capacidade dos compostos de inibir a produção de NO por macrófagos estimulados foi realizado o teste de nitrito pelo método de Griess com o sobrenadante de cultura de macrófagos. Os macrófagos foram estimulados com LPS+INF γ e tratados com diferentes concentrações não citotóxicas dos derivados 4-aminoquinolínicos e dos híbridos destes com anti-inflamatórios não-esteroidais, **CEQ**, **ICEQ** e **NCEQ** (Figura 52); **DAPQ**, **IDAPQ** e **NDAPQ** (Figura 53); e os padrões cloroquina, ibuprofeno e naproxeno (Figura 54).

O LPS é uma endotoxina bacteriana comumente utilizadas em pesquisas para evidenciar o processo inflamatório. Células, quando expostas a esta toxina, induzem expressão de iNOS, aumentando a concentração de NO (CINELLI et al., 2020). Adicionalmente, o INF γ é capaz de estimular uma maior expressão de iNOS pelo LPS, contribuindo significativamente para o aumento da quantidade de NO (SALIM; SERSHEN; MAY, 2016).

Para a série análoga **CEQ**, **ICEQ**, **NCEQ** foram observados padrões distintos de efeito (Figura 52). O tratamento com **NCEQ** foi capaz de reduzir a produção de NO por macrófagos estimulados em todas as concentrações testadas, estatisticamente indiferentes entre elas, no qual a concentração de 3,125 μ M exibiu melhor relação concentração vs. efeito ($p < 0,05$, E_{\max} NCEQ= 38,9%; Figura 52C). Enquanto o efeito para **ICEQ** foi observado apenas na concentração de 100 μ M ($p < 0,05$, Figura 52B). O tratamento com **CEQ** na faixa de concentração testada não induziu alterações significativas sobre as concentrações de nitrito (Figura 52A). A dexametasona, por sua vez, reduziu os níveis de nitrito na cultura ($p < 0,05$, Figura 52).

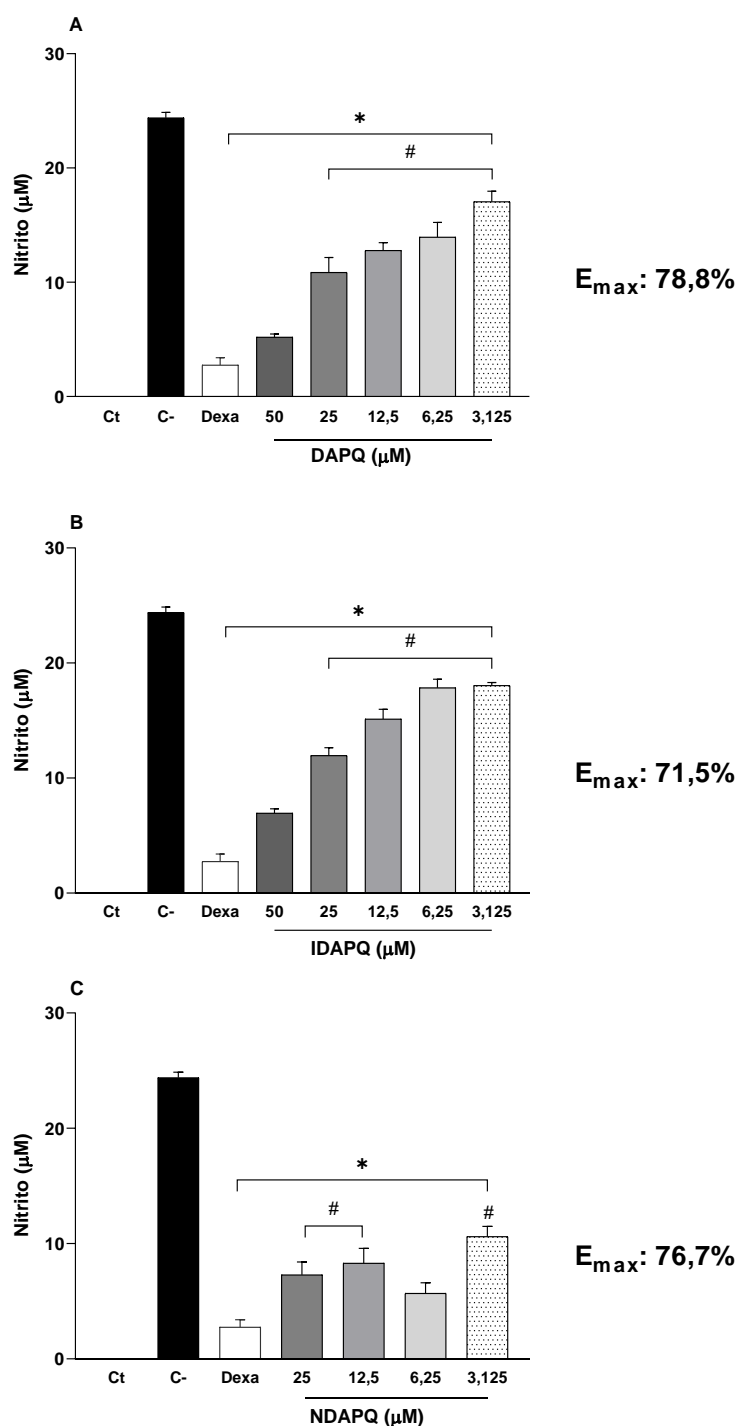
Figura 52 – Efeito da série análoga CEQ, ICEQ e NCEQ sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos J774 estimulados.



Fonte: Autor, 2025.

Nota: O eixo X representa os diferentes tratamentos. O eixo Y representa os níveis de nitrito no sobrenadante da cultura. As culturas foram estimuladas com LPS+INF- γ e tratadas com veículo (C+; grupo controle, DMSO 5% em salina), **CEQ (A)**, **ICEQ (B)** e **NCEQ (C)** em diferentes concentrações, e dexametasona (Dexa, 10 μM), fármaco de referência (50 μL). O grupo C- representa células não estimuladas e não tratadas. Dados representados por média \pm DP, realizados em triplicatas. Os dados foram analisados por one way ANOVA com pós-teste de Tukey. * $p < 0,05$ comparado com o grupo C-; # $p < 0,05$ comparado com a concentração de efeito máximo ($E_{\text{máx}}$; 100 μM para **ICEQ**).

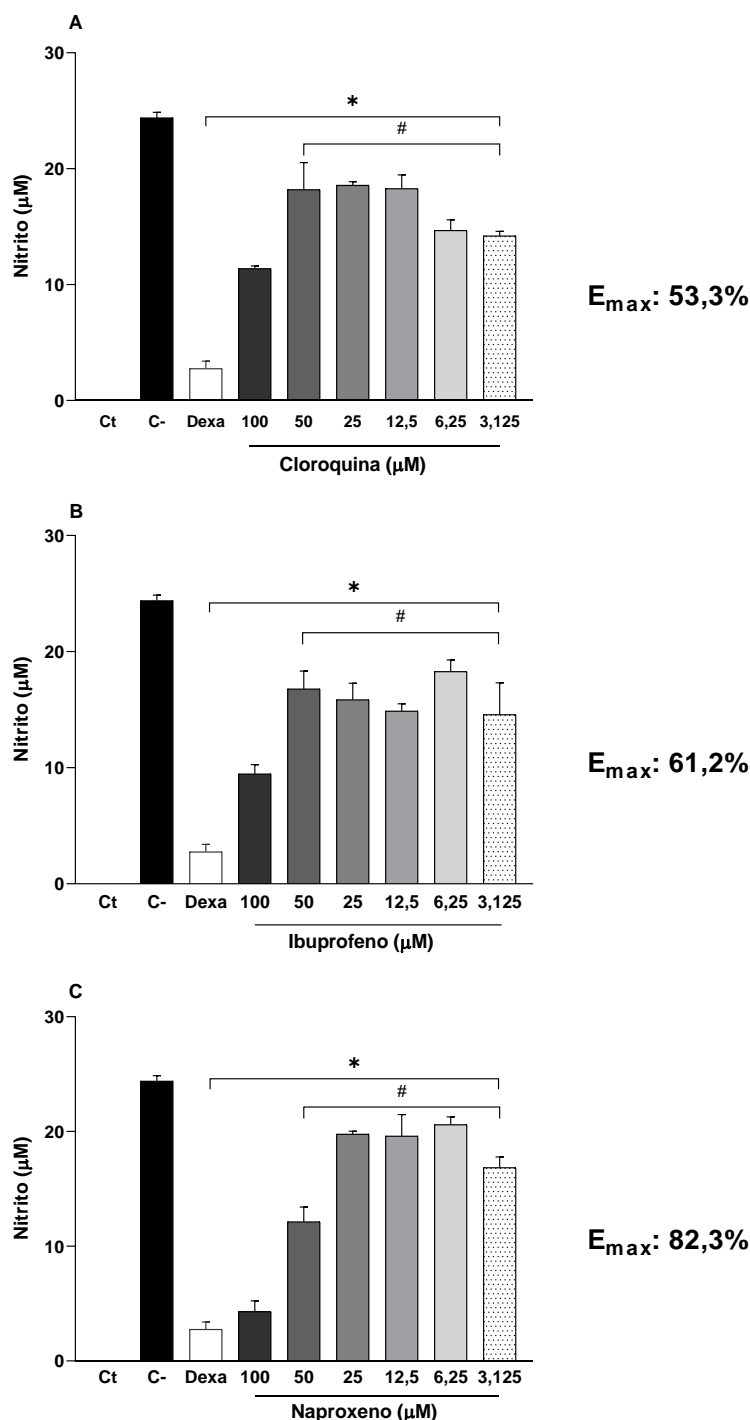
Figura 53 – Efeito da série análoga DAPQ, IDAPQ, NADPQ sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos J774 estimulados.



Fonte: Autor, 2025.

Nota: O eixo X representa os diferentes tratamentos. O eixo Y representa os níveis de nitrito no sobrenadante da cultura. As culturas foram estimuladas com LPS+INF- γ e tratadas com veículo (C+; grupo controle, DMSO 5% em salina), **DAPQ** (A), **IDAPQ** (B) e **NADPQ** (C) em diferentes concentrações, e dexametasona (Dexa, 10 μM), fármaco de referência (50 μL). O grupo C- representa células não estimuladas e não tratadas. Dados representados por média \pm DP, realizados em triplicatas. Os dados foram analisados por one way ANOVA com pós-teste de Tukey. * $p < 0,05$ comparado com o grupo C-; # $p < 0,05$ comparado com a concentração de efeito máximo (E_{max} ; 50 μM para **DAPQ** e **IDAPQ**; 6,25 μM para **NDAPQ**).

Figura 54 – Efeito dos fármacos padrão cloroquina, ibuprofeno e naproxeno sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos J774 estimulados.



Fonte: Autor, 2025.

Nota: O eixo X representa os diferentes tratamentos. O eixo Y representa os níveis de nitrato no sobrenadante da cultura. As culturas foram estimuladas com LPS+INF- γ e tratadas com veículo (C+; grupo controle, DMSO 5% em salina), cloroquina (**A**), ibuprofeno (**B**) e naproxeno (**C**) em diferentes concentrações, e dexametasona (Dexa, 10 μM), fármaco de referência (50 μL). O grupo C- representa células não estimuladas e não tratadas. Dados representados por média \pm DP, realizados em triplicatas. Os dados foram analisados por one way ANOVA com pós-teste de Tukey. * $p < 0,05$ comparado com o grupo C-; # $p < 0,05$ comparado com a concentração de efeito máximo (E_{max} ; 100 μM para todos os compostos).

A série análoga **DAPQ**, **IDAPQ**, **NADPQ** (Figura 53) foi capaz de reduzir produção de óxido nítrico por macrófagos estimulados em todas as concentrações testadas ($p < 0,05$). Para os compostos **DAPQ** e **IDAPQ**, o efeito foi concentração-dependente, melhor observado em 50 μM ($p < 0,05$; efeito máximo, $E_{\text{maxDAPQ}} = 78,7\%$; $E_{\text{maxIDAQP}} = 71,5\%$, Figura 53A e 53B). Diferentemente de **NDAQP**, para o qual a melhor relação concentração vs. efeito ocorreu em 6,250 μM ($p < 0,05$; $E_{\text{maxNDAQP}} = 76,7\%$, Figura 53C). Como esperado, a dexametasona, utilizada como fármaco de referência no teste, reduziu os níveis de nitrito na cultura ($p < 0,05$; $E_{\text{max}} = 88,7\%$, Figura 53).

Os fármacos padrão cloroquina, ibuprofeno e naproxeno também foram submetidos ao mesmo teste sob mesmas condições experimentais. É possível observar que os tratamentos com os três fármacos reduziram os níveis de nitrito em todas as concentrações testadas (3,125-100 μM) ($p < 0,05$, Figura 54). Semelhantemente para o observado com o tratamento com dexametasona ($p < 0,05$, Figura 54).

Em estudo anterior, investigou-se a potencial atividade anti-inflamatória de **CEQ** utilizando modelos murinos de nocicepção e inflamação. Os resultados indicaram que o composto, nas doses testadas (1-50 mg/kg), não apresentou capacidade significativa de atenuar as respostas nociceptiva e inflamatória (DA SILVA NETO et al., 2023). Esses achados estão em consonância com os dados obtidos no presente estudo, nos quais **CEQ** também não demonstrou eficácia em reduzir a produção de NO, sugerindo limitações no seu potencial terapêutico como anti-inflamatório.

Contudo, ao observar o comportamento de **ICEQ**, nota-se que este híbrido, sintetizado a partir de **CEQ** e ibuprofeno, foi capaz de reduzir em 93,3% a produção de NO em macrófagos estimulados. Apesar dessa alta redução, ela foi observada apenas na concentração de 100 μM , enquanto as outras concentrações testadas mantiveram a quantidade produção de NO ou a aumentaram. Com isso, pode-se inferir que alterações estruturais em derivados 4-aminoquinolínicos, como na produção deste híbrido, foi capaz de conferir uma possível atividade biológica.

Não obstante, a avaliação do perfil de segurança de um composto pode ser realizada por meio da determinação de seu índice terapêutico. Este índice é definido como a razão entre a menor dose que induz toxicidade significativa e a menor dose capaz de produzir o efeito terapêutico desejado. De modo geral, compostos que

apresentam um índice terapêutico igual ou superior a 10 são considerados seguros, enquanto valores inferiores indicam uma margem terapêutica estreita e, portanto, maior risco de efeitos adversos (TAMARGO; LE HEUZEY; MABO, 2015). Dessa forma, devido à proximidade da dose efetiva de **ICEQ** (100 μ M) com a dose em que foram observados sinais citotóxicos (200 μ M), infere-se que esse composto pode apresentar um baixo índice terapêutico.

Estudos prévios investigaram o potencial anti-inflamatório de **ICEQ**, demonstrando sua capacidade de modular mediadores inflamatórios críticos. Em particular, este híbrido reduziu significativamente os níveis de IL-1 β , uma citocina pró-inflamatória amplamente associada à amplificação de respostas inflamatórias, em macrófagos estimulados por LPS. O efeito foi observado de maneira consistente em todas as concentrações avaliadas (0,3 a 3 μ M) (DA SILVA NETO et al., 2022). Estes resultados indicam que há espaço para a realização de modificações estruturais estratégicas com o objetivo de otimizar tanto a atividade biológica quanto o perfil de segurança dos híbridos propostos.

Tal modificação estrutural pode ser observada, por exemplo, em **NCEQ**, em que foi inserido o fragmento de naproxeno e apresentou capacidade de diminuição da produção de NO em todas as concentrações testadas. Inclusive, ao observar que não há diferenças estatisticamente significantes entre as concentrações, é possível inferir que concentrações mais baixas também são capazes de induzir o mesmo efeito – consequentemente, concentrações mais seguras. Contudo, por **NCEQ** apresentar o menor valor de E_{max} (38,9%) dentre todos os híbridos testados e **ICEQ** apresentar atividade apenas em altas concentrações, pode-se considerar que o tamanho da cadeia do conector entre o anel quinolínico e o fragmento dos AINEs inseridos desempenha papel importante.

Este papel relacionado ao tamanho do conector pode ser observado na Figura 53, na qual é mostrado o resultado dos híbridos com 1 carbono a mais entre o anel quinolínico e o fragmento de ibuprofeno ou naproxeno (**DAPQ**, **IDAPQ** e **NDAPQ**). Assim, pode-se inferir que o aumento da cadeia do conector entre os fragmentos farmacofóricos dos híbridos foi capaz de oferecer um melhor potencial anti-inflamatório. É importante enfatizar que, mesmo o efeito máximo do derivado 4-aminoquinolínico **DAPQ** (78,7%) ser maior que o do híbrido **NDAPQ** (76,7%), este primeiro foi obtido numa concentração de 50 μ M, enquanto o último foi obtido numa

concentração de 6,250 μ M. Isso sugere a possibilidade de uma maior potência na atividade dos híbridos sintetizados com o fragmento naproxeno.

No tocante aos fármacos padrão, a cloroquina exibiu o menor efeito na redução da produção de NO, seguida pelo ibuprofeno e, finalmente, pelo naproxeno, que apresentou o maior efeito anti-inflamatório. Da mesma forma, entre os híbridos avaliados, aqueles contendo fragmentos do naproxeno (**NCEQ** e **NDAPQ**) foram mais eficazes na inibição da produção de NO do que os compostos de suas séries análogas hibridizados com o ibuprofeno (**ICEQ** e **IDAPQ**, respectivamente). Isso destaca o impacto das variações estruturais nos resultados obtidos, sugerindo que o naproxeno confere propriedades mais favoráveis à atividade anti-inflamatória nos híbridos.

A análise comparativa entre os compostos sintetizados e os fármacos padrão revelou outras observações significativas sobre o potencial anti-inflamatório das substâncias. Em termos gerais, os híbridos sintetizados a partir de **CEQ** apresentaram um potencial anti-inflamatório inferior aos fármacos padrão, enquanto os híbridos sintetizados a partir do **DAPQ** demonstraram atividade superior quando comparados aos mesmos padrões.

Todavia, é indiscutível que os valores de efeito máximo de **DAPQ** e os híbridos **IDAPQ** e **NDAPQ** apresentaram um efeito máximo superior à cloroquina e ibuprofeno, enquanto esse efeito máximo foi inferior ao observado com o naproxeno. Contudo, destaca-se que o efeito máximo observado para esta série foi alcançado em concentrações significativamente inferiores às necessárias para o naproxeno ($E_{max} = 82,3\%$; 100 μ M). Em especial, o híbrido **NDAPQ**, que teve seu efeito máximo (76,7%) na concentração de 6,250 μ M, sugerindo uma maior eficácia em comparação aos demais compostos. Adicionalmente, observa-se que os resultados das diferentes concentrações de **NDAPQ** estão em uma faixa de 56,5-76,7%, sugerindo um potencial anti-inflamatório em concentrações ainda menores, tornando este o candidato a fármaco mais promissor entre os compostos sintetizados.

Além disso, os resultados de **NDAPQ** ao longo de diferentes concentrações mantiveram-se em uma faixa de 56,5-76,7%, indicando um potencial anti-inflamatório consistente mesmo em concentrações reduzidas. Essa estabilidade no desempenho, aliada à alta eficácia em concentrações mais baixas, posiciona **NDAPQ** como o candidato a fármaco mais promissor entre os híbridos investigados, reforçando seu valor como ponto de partida para estudos futuros de otimização estrutural e desenvolvimento pré-clínico.

Na Tabela 20 estão dispostos os valores em porcentagem de efeito máximo dos compostos estudados sobre a produção de NO por macrófagos J774 estimulados.

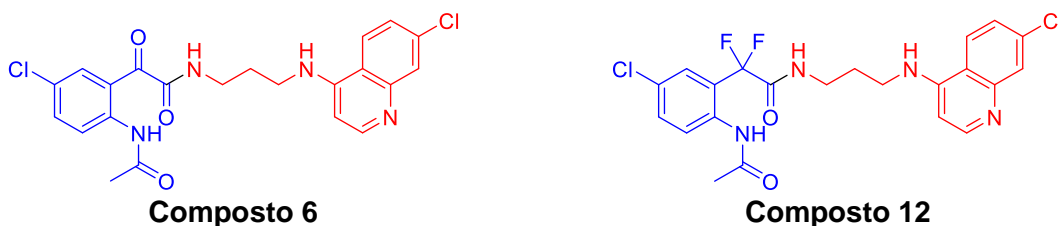
Tabela 20 – Efeito máximo em porcentagem (%) dos compostos estudados sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos J774 estimulados.

Composto	E _{max} (%)	Composto	E _{max} (%)
ICEQ	93,3	Cloroquina	53,3
NCEQ	38,9	Ibuprofeno	61,2
DAPQ	78,8	Naproxeno	82,3
IDAPQ	71,5	Dexametasona	88,7
NDAPQ	76,7		

Fonte: Autor, 2025.

É reportada na literatura a síntese de híbridos com potencial anti-inflamatório. Boechat e colaboradores (2020) empregaram a estratégia de hibridização molecular ao combinar derivados 4-aminoquinolínicos com fragmentos bioisósteros do grupo farmacofórico ácido fenilacético, presente em alguns AINES (como os proprionatos e o diclofenaco). Os compostos foram avaliados quanto à capacidade de reduzir mediadores inflamatórios, como NO e TNF- α , induzidos por LPS, resultando em alguns dos híbridos sintetizados (Figura 55) exibindo potencial anti-inflamatório significativo. Interessantemente, os compostos que induziram uma menor produção de NO e TNF- α detinham, entre os grupos farmacofóricos, um conector com 3 carbonos, similar aos híbridos sintetizados a partir de **DAPQ**. Isso reforça a evidência de que o espaçamento entre os fragmentos farmacofóricos nos híbridos de com o anel quinolínico exerce um papel fundamental na modulação da atividade biológica, possivelmente ao influenciar as interações moleculares específicas com os alvos envolvidos nos processos inflamatórios.

Figura 55 – Estrutura química dos híbridos derivados de 4-aminoquinolínicos sintetizados por Boechat e colaboradores (2020) com maior potencial anti-inflamatório.

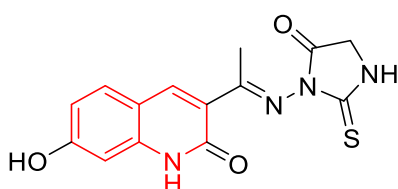


Fonte: Adaptado de Boechat et al., 2020.

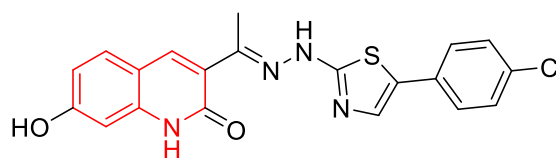
Nota: Em vermelho, destaca-se o fragmento farmacofórico do núcleo quinolínico com estrutura similar a **DAPQ**. Em azul, destaca-se o fragmento bioisótero do farmacóforo ácido fenilacético.

Em estudo recente de Aldhahrani e colaboradores (2025), foi conduzido o planejamento e a síntese de uma série de híbridos contendo o núcleo quinolínico com diferentes substituintes na posição 3 do anel, incluindo fragmentos de tiossemicarbazona, imidazolina e tiazol. Esses compostos foram avaliados quanto à sua capacidade de inibir a produção do TNF- α . Entre os híbridos sintetizados, destacou-se compostos (Figura 56) que demonstraram efetividade comparável ao celecoxibe, um inibidor seletivo da COX-2, fármaco padrão utilizado nos testes. Esse resultado não apenas corrobora o potencial anti-inflamatório do núcleo quinolínico, mas também sugere que híbridos produzidos com esse grupo farmacofórico possuem potencial terapêutico relevante.

Figura 56 – Híbridos contendo o anel quinolínico sintetizados por Aldhahrani e colaboradores (2025) com maior potencial anti-inflamatório.



Composto 5



Composto 6

Fonte: Adaptado de Aldhahrani et al., 2025.

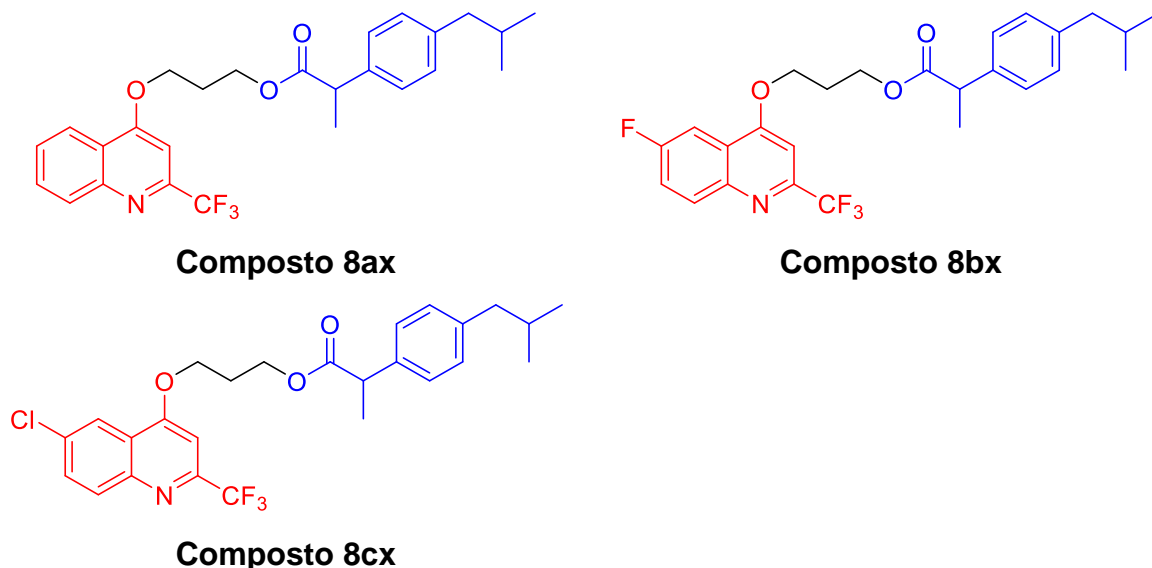
Nota: Em vermelho, destaca-se o anel quinonlínico.

Ghanim e colaboradores (2022) idealizaram uma estratégia de hibridização semelhante à deste estudo. Foram sintetizados híbridos entre derivados quinolínicos substituídos nas posições 1 e 4 por um conector ligado ao ibuprofeno, esta última produzindo compostos similares a **ICEQ** e **IDAPQ**. Também investigaram a contribuição de diferentes tamanhos de conectores que os grupos farmacofóricos e diferentes substituintes na posição 6 do anel quinolínico. Os compostos que exibiram maior potencial anti-inflamatório podem ser observados na Figura 57.

Esses compostos foram capazes de reduzir a resposta nociceptiva e anti-inflamatória, na dose de 10 mg/kg, em níveis equivalentes ou superiores ao do ibuprofeno no ensaio de contorção abdominal em camundongos (**8ax/bx/cx**: 88,8-98,3% de redução; ibuprofeno: 58,5% de redução) e no ensaio de edema de pata induzido por carragenina em ratos (**8ax/bx/cx**: 96,2-105,1% de potência; ibuprofeno: 97,4% de potência). Além disso, os híbridos mencionados apresentaram um índice de

seletividade para COX-2 superior ao ibuprofeno, enquanto **8bx** e **8cx** não mostraram tendência a efeitos gastrointestinais (úlceras) (GHANIM et al., 2022).

Figura 57– Estrutura química dos híbridos entre derivados quinolínicos e ibuprofeno sintetizados por Ghanim e colaboradores (2022) com potencial anti-inflamatório.



Fonte: Adaptado de Ghanim et al., 2022.

Adicionalmente, em estudos com estes compostos *in vitro* na concentração de 40 µg/mL, verificou-se que eles também foram capazes de reduzir significativamente a quantidade NO produzido (**8ax** e **8cx**), assim como puderam avaliar que todos os três híbridos promissores foram capazes de reduzir significativamente o nível de expressão de iNOS, TNF-α e IL-6 (mediados pró-inflamatórios) (GHANIM et al., 2022).

Assim, esse estudo contribui de forma significativa para os achados na presente pesquisa, demonstrando que os híbridos sintetizados possuem potencial anti-inflamatório caso sejam avaliados em ensaios mais aprofundados para as atividades idealizadas. Ademais, é importante ressaltar que os compostos produzidos por Ghanim e colaboradores (2022) que apresentaram maior potencial anti-inflamatório possuíam um conector com uma cadeia formada por 3 carbonos, similar ao observado neste estudo com **DA PQ**, **NDAPQ** e **IDAPQ**, corroborando a ideia da contribuição na atividade biológica a partir de um tamanho de conector ideal.

Dessa forma, os resultados apresentados evidenciam o potencial dos derivados quinolínicos, inclusive na forma de híbridos moleculares (**ICEQ**, **NCEQ**, **NDAPQ** e **IDAPQ**), como candidatos promissores para o desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatórios. A partir dos ensaios *in vitro*, foi observado que os híbridos **ICEQ** e

NCEQ apresentaram um potencial anti-inflamatório inferior aos fármacos padrões testados, enquanto os híbridos **IDAPQ** e **NDAPQ** apresentaram um melhor desempenho anti-inflamatório. Nesse contexto, **NDAPQ** se destacou como o híbrido mais promissor devido a uma maior eficácia na diminuição da produção de NO, sugerindo a possibilidade de uma maior potência e apresentação de atividade mesmo em concentrações mais baixas.

Os dados obtidos nesta pesquisa corroboram estudos prévios que destacam a relevância desse grupo farmacofórico na modulação de respostas inflamatórias, fortalecendo a viabilidade de estratégias baseadas em hibridização molecular para otimização de atividade biológica. Contudo, é imperativo que estudos futuros sejam conduzidos para ampliar a caracterização farmacológica dos híbridos sintetizados. Tais investigações devem incluir a avaliação de sua influência sobre outros mediadores inflamatórios, bem como estudos adicionais que explorem propriedades farmacocinéticas e potenciais efeitos adversos. Esses esforços são essenciais para consolidar o perfil de segurança e eficácia dos compostos e, conseqüentemente, avançar no desenvolvimento de moléculas como novos candidatos a fármacos anti-inflamatórios.

6 CONCLUSÃO

A hibridização entre 4-aminoquinolínicos (**CEQ** e **DAPQ**) e AINES (ibuprofeno, naproxeno e cetoprofeno), por meio das estratégias sintéticas adotadas, mostrou-se adequada. Foram produzidos 6 híbridos, **ICEQ**, **NCEQ**, **KCEQ**, **IDAPQ**, **NDAPQ** e **KDAPQ**, os quais, em maioria, foram quimicamente caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas e suas estruturas foram confirmadas de acordo com os esqueletos preditos no planejamento racional.

Resultados *in silico* dos híbridos sintetizados mostraram que estes não violam a regra dos 5 de Lipinski, demonstrando fármaco-semelhança (*drug-likeness*), ao mesmo tempo que são previstos com alta absorção gastrointestinal, moderada a baixa solubilidade em água, além da capacidade de penetração BHE e inibição de enzimas do citocromo P450. Junto a isto, também foi previsto um possível risco mutagênico associado ao anel quinolínico.

A partir dos ensaios biológicos, observou-se que a maioria dos compostos de ambas as séries homólogas apresentaram viabilidade celular em concentrações a partir de 50 µM. A série de compostos **DAPQ**, **IDAPQ** e **NDAPQ** inibiram significativamente a produção de NO por macrófagos estimulados indicando potencial anti-inflamatório. Assim, do ponto de vista farmacológico e na perspectiva de planejamento de fármacos anti-inflamatórios, além do perfil de eficácia e citotoxicidade, os compostos mais promissores são os híbridos derivados de **DAPQ**, em especial **NDPAQ** devido a sua maior eficácia nos resultados apresentados.

7 PERSPECTIVAS

As perspectivas para o desenvolvimento desta pesquisa incluem a otimização das metodologias de síntese, com o objetivo de alcançar rendimentos mais elevados na produção dos híbridos. A eficiência na síntese contribuiria para a obtenção de maiores quantidades de produto, redução de custos e aumento na aplicabilidade dos compostos em estudos subsequentes. A modificação de parâmetros como temperatura, tempo de reação, concentração de reagentes e o uso de catalisadores podem contribuir na metodologia sintética, visando um processo mais robusto e escalável.

Além disso, a melhoria nas técnicas de purificação é fundamental para garantir que os compostos sintetizados sejam obtidos de forma mais pura, em especial **KDAPQ**, híbrido não possível de purificar em tempo hábil para a finalização deste estudo e que pode apresentar substancial potencial anti-inflamatório, similar aos híbridos de sua série análoga. A utilização de técnicas mais aprimoradas, como cromatografia em coluna, poderá permitir a obtenção de substâncias com maior pureza, facilita a caracterização estrutural de forma detalhada e irá assegurar a reprodutibilidade dos resultados experimentais.

Outra perspectiva relevante envolve a investigação de possíveis modificações estruturais para a produção de novos compostos híbridos. A introdução de substituintes ou modificações nos fragmentos dos compostos pode levar à identificação de novos análogos com propriedades melhoradas, ampliando o espectro de eficácia dos compostos.

Por fim, a realização de testes *in vitro* utilizando uma gama mais ampla de mediadores pró-inflamatórios (por ex., TNF- α e interleucinas) será essencial para confirmar o potencial anti-inflamatório dos compostos sintetizados. Com base nos resultados desses testes, será possível realizar testes pré-clínicos *in vivo* em modelos animais, como o teste de nocicepção induzida por formalina (para uma triagem dos efeitos anti-nociceptivo e anti-inflamatório), em seguida de ensaios de edema de pata e ensaios artríticos, a fim de investigar com uma maior profundidade a atividade anti-inflamatória dos compostos. Essas perspectivas têm o potencial de avançar significativamente na área de fármacos anti-inflamatórios, avançando o campo da farmacologia experimental e química medicinal.

REFERÊNCIAS

ABDULKHALEQ, L. A. et al. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. **Veterinary World**, v. 11, n. 5, p. 627–635, maio 2018.

AGUIAR, A. C. C. et al. Chloroquine analogs as antimalarial candidates with potent in vitro and in vivo activity. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 8, n. 3, p. 459–464, dez. 2018.

AHMAD, N. M. Quinolines. In: LI, J. J.; GRIBBLE, G. W. (Eds.). . **Palladium in Heterocyclic Chemistry: A guide for the synthetic chemist**. 2. ed. [s.l.] Elsevier, 2006. p. 658.

AL-SHAMMARY, F. J.; MIAN, N. A. A.; MIAN, M. S. Naproxen. In: **Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients**. [s.l.: s.n.]. v. 21p. 345–373.

AL MOGREN, M. M. et al. Molecular structure, drug likeness and QSAR modeling of 1,2-diazole derivatives as inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase. **Journal of King Saud University - Science**, v. 32, n. 4, p. 2301–2310, jun. 2020.

ALDHAHRANI, A. et al. In Vitro biological evaluation of some hybrid molecules bearing 2-quinoline as anti-inflammatory and anti-cancer agents. **Journal of Molecular Structure**, v. 1326, p. 141060, abr. 2025.

ALMEIDA, M. M. F. DE S. **Síntese de Novos Derivados Aminoquinolínicos com Potencial Atividade Antimalárica**. [s.l.] Universidade Federal de Alagoas, 2014.

AREND, W. P.; FIRESTEIN, G. S. Pre-rheumatoid arthritis: Predisposition and transition to clinical synovitis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 8, n. 10, p. 573–586, 21 out. 2012.

BACILIERI, M.; MORO, S. Ligand-Based Drug Design Methodologies in Drug Discovery Process: An Overview. **Current Drug Discovery Technologies**, v. 3, n. 3, p. 155–165, 1 set. 2007.

BHAT, H. R. et al. Development of 4-aminoquinoline-1,3,5-triazine conjugates as potent antibacterial agent through facile synthetic route. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 10, p. 5056–5065, 6 out. 2013.

BOECHAT, N. et al. New compounds hybrids 1H-1,2,3-triazole-quinoline against plasmodium falciparum. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 84, n. 3, p. 325–332, 5 set. 2014.

BOECHAT, N. et al. Antimalarial and anti-inflammatory activities of new chloroquine and primaquine hybrids: Targeting the blockade of malaria parasite transmission. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 24, p. 115832, dez. 2020.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

BUCKLEY, C. D. et al. The resolution of inflammation. **Nature reviews. Immunology**, v. 13, n. 1, p. 59–66, 30 jan. 2013.

BURMESTER, G. R. et al. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases-past, present and future. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 13, n. 7, p. 443–448, 15 jul. 2017.

CARMO, A. M. L. et al. Synthesis of 4-aminoquinoline analogues and their platinum(II) complexes as new antileishmanial and antitubercular agents. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 65, n. 3, p. 204–209, jun. 2011.

CASAGRANDE, M. et al. Synthesis, antimalarial activity, and cellular toxicity of new arylpyrrolylaminoquinolines. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 18, p. 6625–6633, set. 2010.

CHANDRASEKHARAN, N. V. et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 21, p. 13926–13931, 15 out. 2002.

CINELLI, M. A. et al. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. **Medicinal Research Reviews**, v. 40, n. 1, p. 158–189, 13 jan. 2020.

CZYRSKI, A. Determination of the Lipophilicity of Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, and Flurbiprofen with Thin-Layer Chromatography. **Journal of Chemistry**, v. 2019, p. 1–6, 6 jan. 2019.

DA SILVA NETO, G. J. et al. Dual quinoline-hybrid compounds with antimalarial activity against *Plasmodium falciparum* parasites. **New Journal of Chemistry**, v. 46, n. 14, p. 6502–6518, 2022.

DA SILVA NETO, G. J. et al. Evaluation of the biological activity of different 4-aminoquinolines for the development of new drugs against painful and inflammatory disorders. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, v. 9, p. 100115, dez. 2023.

DAINA, A.; MICHELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 42717, 3 mar. 2017.

DAINA, A.; ZOETE, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. **ChemMedChem**, v. 11, n. 11, p. 1117–1121, 6 jun. 2016.

DE MENESES SANTOS, R. et al. Synthesis and evaluation of the anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of 4-aminoquinoline derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 15, p. 4390–4396, ago. 2015.

DE SÁ, I. M. Chloroquine resistance and the search for antimalarial drugs from the 1960s to 1980s. **Historia, Ciências, Saúde - Manguinhos**, v. 18, n. 2, p. 407–430, jun. 2011.

DECKER, M. Hybrid molecules incorporating natural products: applications in cancer therapy, neurodegenerative disorders and beyond. **Current medicinal chemistry**, v. 18, n. 10, p. 1464–75, 2011.

DECKER, M. **Design of Hybrid Molecules for Drug Development**. [s.l.] Elsevier Science, 2017.

DELANEY, J. S. ESOL: Estimating aqueous solubility directly from molecular structure. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 44, n. 3, p. 1000–1005, 1 maio 2004.

DINARELLO, C. A. Anti-inflammatory Agents: Present and Future. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 935–950, mar. 2010.

DOYNO, C.; SOBIERAJ, D. M.; BAKER, W. L. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. **Clinical Toxicology**, v. 59, n. 1, p. 12–23, 2 jan. 2021.

DUGGAN, K. C. et al. Molecular basis for cyclooxygenase inhibition by the non-steroidal anti-inflammatory drug naproxen. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 45, p. 34950–34959, nov. 2010.

ESPÍRITO-SANTO, R. F. et al. The anti-inflammatory and immunomodulatory potential of braylin: Pharmacological properties and mechanisms by in silico, in vitro and in vivo approaches. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, p. e0179174, 8 jun. 2017.

FERRER, M. D. et al. Cyclooxygenase-2 Inhibitors as a Therapeutic Target in Inflammatory Diseases. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 18, p. 3225–3241, 2 set. 2018.

FRADELOS, E.; FRADELOU, G.; KASIDI, E. Pain: Aspects and treatment in Greek antiquity. **Journal of Medical Sciences and Public Health**, v. 2, n. 2, p. 29–36, 2014.

FRANÇA, T. C. C.; DOS SANTOS, M. G.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: Aspectos históricos e quimioterapia. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 1271–1278, 2008.

FULMER, G. R. et al. NMR chemical shifts of trace impurities: Common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. **Organometallics**, v. 29, n. 9, p. 2176–2179, 10 maio 2010.

GAO, Q.; YANG, L.; ZHU, Y. Pharmacophore Based Drug Design Approach as a Practical Process in Drug Discovery. **Current Computer Aided-Drug Design**, v. 6, n. 1, p. 37–49, 1 mar. 2010.

GARRIGUES, S.; GALLIGNANI, M.; DE LA GUARDIA, M. FIA-FT-IR determination of ibuprofen in pharmaceuticals. **Talanta**, v. 40, n. 1, p. 89–93, jan. 1993.

GHANIM, A. M. et al. Design and synthesis of ibuprofen-quinoline conjugates as potential anti-inflammatory and analgesic drug candidates. **Bioorganic Chemistry**, v. 119, p. 105557, fev. 2022.

GHORAB, M. M.; AL-SAID, M. S.; ARAFA, R. K. Design, Synthesis and Potential Anti-Proliferative Activity of Some Novel 4-Aminoquinoline Derivatives. **Acta Pharmaceutica**, v. 64, n. 3, p. 285–297, 1 set. 2014.

GORKA, A. P.; DE DIOS, A.; ROEPE, P. D. Quinoline drug-heme interactions and implications for antimalarial cytostatic versus cytocidal activities. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 13, p. 5231–5246, 11 jul. 2013.

GREEN, L. C. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. **Analytical Biochemistry**, v. 126, n. 1, p. 131–138, out. 1982.

GROSSER, T.; SMYTH, E. M.; FITZGERALD, G. A. Pharmacotherapy of Inflammation, Fever, Pain, and Gout. In: BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. (Eds.). **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 13. ed. New York: McGraw Hill, 2018. p. 685–709.

GRYZŁO, B.; KULIG, K. Quinoline – a Promising Fragment in the Search for New Antimalarials. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 332–344, abr. 2014.

HE, Z. et al. Innovative medicinal chemistry strategies for enhancing drug solubility. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 279, p. 116842, dez. 2024.

HU, C. et al. A 4-aminoquinoline derivative that markedly sensitizes tumor cell killing by Akt inhibitors with a minimum cytotoxicity to non-cancer cells. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 705–709, fev. 2010.

JENSEN, M.; MEHLHORN, H. Seventy-five years of Resochin® in the fight against malaria. **Parasitology Research**, v. 105, n. 3, p. 609–627, 11 ago. 2009.

JIANG, H. et al. Connection between Osteoarthritis and Nitric Oxide: From Pathophysiology to Therapeutic Target. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1683, 9 fev. 2023.

KASHMIRA, P. et al. Design, Synthesis and In Vitro Release Studies of Co-Drugs for Rheumatoid Arthritis. **Inflammation & allergy drug targets**, v. 14, n. 1, p. 47–52, 2015.

KHAZAN, M.; HDAYATI, M. The Role of Nitric Oxide in Health and Diseases. **Scimetr**, v. 3, n. 1, 8 dez. 2014.

KHOJASTEH, S. C.; WONG, H.; HOP, C. E. C. A. ADME Properties and Their Dependence on Physicochemical Properties. In: **Drug Metabolism and Pharmacokinetics Quick Guide**. New York, NY: Springer New York, 2011. p. 165–181.

KIRSCH, P. et al. Concepts and core principles of fragment-based drug design. **Molecules**, v. 24, n. 23, p. 4309, 26 nov. 2019.

KONSTANTINOVIĆ, J. et al. Novel Aminoquinoline Derivatives Significantly Reduce Parasite Load in Leishmania infantum Infected Mice. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 9, n. 7, p. 629–634, 12 jul. 2018.

KRENSKY, A. M.; AZIZI, J. R.; HAFFLER, D. A. Immunosuppressants and Tolerogens. In: BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. (Eds.). . **Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 13. ed. New York: McGraw Hill, 2018. p. 637–653.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2015.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Cyclooxygenase-2 inhibitors nonsteroid anti-inflammatory drugs: Current issues. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 4, p. 498–512, jul. 2002.

KURAKAMI, M. et al. Structure-mutagenicity relationships on quinoline and indole analogues in the Ames test. **Genes and Environment**, v. 46, n. 1, p. 23, 14 nov. 2024.

LAU, C. S. et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 18, n. 7, p. 685–713, set. 2015.

LAVETI, D. et al. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: A review. **Inflammation and Allergy - Drug Targets**, v. 12, n. 5, p. 349–361, 1 set. 2013.

LEGGIO, A. et al. One-pot synthesis of amides from carboxylic acids activated using thionyl chloride. **RSC Advances**, v. 6, n. 41, p. 34468–34475, 2016.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. SUPPL., p. 4–17, dez. 2012.

LOMBARD, M. C. et al. Synthesis, in vitro antimalarial and cytotoxicity of artemisinin-aminoquinoline hybrids. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 6, p. 1683–1686, mar. 2011.

MALMSTRÖM, V.; CATRINA, A. I.; KLARESKOG, L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: From triggering to targeting. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 1, p. 60–75, 5 jan. 2017.

MEDEIROS, H. I. R. DE et al. Planejamento racional de um candidato a fármaco: estudos in silico, síntese e elucidação estrutural. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e77391110605, 3 dez. 2020.

MERZ, K. M.; RINGE, D.; REYNOLDS, C. H. **Drug Design: Structure- and Ligand-Based Approaches**. 1. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.

MEUNIER, B. Hybrid molecules with a dual mode of action: Dream or reality? **Accounts of Chemical Research**, v. 41, n. 1, p. 69–77, jan. 2008.

MEUNIER, B. Towards Antimalarial Hybrid Drugs. In: **Polypharmacology in Drug Discovery**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2012. p. 423–439.

MORETTO, B.; PILOTO, J. A. DA R. Tratamento da artrite reumatoide com cloroquina: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical**

Research, v. 7, n. 3, p. 46–51, 2014.

MUKADAM, M. M.; JAGDALE, D. M. In silico ADME/T Prediction of Steroidal Chalcone derivatives using Swiss ADME and OSIRIS explorer. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 17, n. 2, p. 843–848, 20 fev. 2024.

MUKHERJEE, S.; PAL, M. Medicinal Chemistry of Quinolines As Emerging Anti-inflammatory Agents: An Overview. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 35, p. 4386–4410, 31 out. 2013.

NAM, B. S. et al. Aminoquinoline derivatives with antiproliferative activity against melanoma cell line. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 13, p. 3517–3520, jul. 2009.

NASEF, N. A.; MEHTA, S.; FERGUSON, L. R. Susceptibility to chronic inflammation: an update. **Archives of Toxicology**, v. 91, n. 3, p. 1131–1141, 27 mar. 2017.

NETEA, M. G. et al. A guiding map for inflammation. **Nature Immunology**, v. 18, n. 8, p. 826–831, 1 ago. 2017.

OH, I. et al. Spectroscopic characterization of ibuprofen/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 175, n. 2, p. 215–223, dez. 1998.

OPRETZKA, L. C. F. et al. Natural chromones as potential anti-inflammatory agents: Pharmacological properties and related mechanisms. **International Immunopharmacology**, v. 72, p. 31–39, jul. 2019.

ORAY, M. et al. Long-term side effects of glucocorticoids. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 15, n. 4, p. 457–465, 2 abr. 2016.

ORLANDO, B. J.; LUCIDO, M. J.; MALKOWSKI, M. G. The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2. **Journal of Structural Biology**, v. 189, n. 1, p. 62–66, jan. 2015.

PACHER, P.; BECKMAN, J. S.; LIAUDET, L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. **Physiological Reviews**, v. 87, n. 1, p. 315–424, jan. 2007.

PALUDETTO, M. N. et al. Hydroxychloroquine is Metabolized by Cytochrome P450 2D6, 3A4, and 2C8, and Inhibits Cytochrome P450 2D6, while its Metabolites also Inhibit Cytochrome P450 3A in vitro. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 51, n. 3, p. 293–305, mar. 2023.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 4. ed. [s.l.] Cengage Learning, 2010.

PENG, Y.-S. et al. Chondroitin sulfate-based anti-inflammatory macromolecular prodrugs. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 29, n. 1, p. 60–69, set. 2006.

PEREIRA, D. et al. Safety, efficacy and pharmacokinetic evaluations of a new coated chloroquine tablet in a single-arm open-label non-comparative trial in Brazil: A step

towards a user-friendly malaria vivax treatment. **Malaria Journal**, v. 15, n. 1, p. 477, 17 dez. 2016.

PINZ, M. P. et al. 7-Chloro-4-phenylsulfonyl quinoline, a new antinociceptive and anti-inflammatory molecule: Structural improvement of a quinoline derivate with pharmacological activity. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 90, p. 72–77, nov. 2017.

PLANTONE, D.; KOUDRIAVTSEVA, T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. **Clinical Drug Investigation**, v. 38, n. 8, p. 653–671, 8 ago. 2018.

RICCIOTTI, E.; FITZGERALD, G. A. Prostaglandins and inflammation. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 31, n. 5, p. 986–1000, maio 2011.

RITTER, H. P.; RANG, M. M.; DALE, J. M. **Rang e Dale Farmacologia**. [s.l.] Elsevier Editora Ltda., 2012.

RODRIGUES, J. S. DA M.; COSTA, E. D. Previsão in silico ADME/T de novos inibidores potenciais contra o vírus da dengue. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e53010414459, 21 abr. 2021.

RUDRAPAL, M.; CHETIA, D.; PRAKASH, A. Synthesis, antimalarial-, and antibacterial activity evaluation of some new 4-aminoquinoline derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 8, p. 3703–3711, 1 ago. 2013.

SALIM, T.; SERSHEN, C. L.; MAY, E. E. Investigating the role of TNF- α and IFN- γ activation on the dynamics of iNOS gene expression in lps stimulated macrophages. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, p. e0153289, 8 jun. 2016.

SANDER, T. **OSIRIS Property Explorer**. Disponível em: <<https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>>. Acesso em: 14 jan. 2024.

SARKAR, P. K. et al. Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs (DMARDs). **Bangladesh Journal of Child Health**, v. 42, n. 2, p. 79–85, 31 jul. 2018.

SCHETT, G.; NEURATH, M. F. Resolution of chronic inflammatory disease: universal and tissue-specific concepts. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 3261, 2018.

SHEN, J. Impaired neurotransmitter release in Alzheimer's and Parkinson's diseases. **Neurodegenerative Diseases**, v. 7, n. 1–3, p. 80–83, 2010.

SILVA, C. M. S. et al. Effects of aerobic and resistance training of long duration on pro- and anti-inflammatory cytokines in rats. **Revista Andaluza de Medicina del Deporte**, v. 10, n. 4, p. 170–175, dez. 2017.

SILVA, S. M. A. DA. **Avaliação da atividade antinociceptiva e anti-inflamatória de novos derivados sintéticos de 4-aminoquinolina**. [s.l.] Universidade Federal de Alagoas, 2019.

SINGH, S.; MALIK, B. K.; SHARMA, D. K. Molecular drug targets and structure

based drug design: A holistic approach. **Bioinformation**, v. 1, n. 8, p. 314–320, 2 dez. 2006.

SMITH, C. R.; BABU, T. V. R. Catalytic asymmetric synthesis using feedstocks: An enantioselective route to 2-arylpropionic acids and 1-arylethyl amines via hydrovinylation of vinyl arenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 8, p. 3066–3072, 17 abr. 2009.

SMYTH, E. M.; GROSSER, T.; FITZGERALD, G. A. Lipid-Derived Autacoids: Eicosanoids and Platelet-Activating Factor. In: BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDA, R.; KNOLLMANN, B. C. (Eds.). **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 13. ed. New York: McGraw Hill, 2018. p. 674–684.

SOLIMAN, A. M.; BARREDA, D. R. Acute Inflammation in Tissue Healing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 641, 30 dez. 2023.

SOLOMON, V. R. et al. Design and synthesis of new antimalarial agents from 4-aminoquinoline. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 6, p. 2157–2165, mar. 2005.

STEINER, G. Auto-antibodies and autoreactive T-cells in rheumatoid arthritis: Pathogenetic players and diagnostic tools. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 32, n. 1, p. 23–35, fev. 2007.

STRAUB, R. H.; SCHRADIN, C. Chronic inflammatory systemic diseases – an evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. **Evolution, Medicine, and Public Health**, p. eow001, 27 jan. 2016.

SUN, D. et al. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 12, n. 7, p. 3049–3062, jul. 2022.

TAMARGO, J.; LE HEUZEY, J. Y.; MABO, P. Narrow therapeutic index drugs: A clinical pharmacological consideration to flecainide. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 5, p. 549–567, 15 maio 2015.

TOCHE, R. B. et al. Synthesis of novel benzo[h][1,6]naphthyridine derivatives from 4-aminoquinoline and cyclic β -ketoester. **Tetrahedron**, v. 66, n. 27–28, p. 5204–5211, jul. 2010.

UPADHYAY, R. K. Drug delivery systems, CNS protection, and the blood brain barrier. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–37, 2014.

USHA, T. et al. Recent Updates on Computer-aided Drug Discovery: Time for a Paradigm Shift. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 30, p. 3296–3307, 9 fev. 2018.

VIEGAS-JUNIOR, C.; BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 17, p. 1829–1852, 1 jul. 2007.

VIEIRA WANDERLEY, P. L.; TORTELLI VELOSO, C. E.; VIEIRA MONÇÃO, T. Tratamento de malária recorrente em gestante com cloroquina e repercussões na

Região de Rorainópolis- RR. **Saúde Coletiva (Barueri)**, v. 11, n. 68, p. 7433–7440, 4 out. 2021.

VINAROV, Z. et al. Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 162, p. 105812, jul. 2021.

VINETZ, J. M. Chemotherapy of Malaria. In: BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. (Eds.). . **Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 13. ed. New York: McGraw Hill, 2018. p. 969–986.

WOLBER, G. et al. Molecule-pharmacophore superpositioning and pattern matching in computational drug design. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 1–2, p. 23–29, jan. 2008.

WU, F. et al. Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, 11 set. 2020.

XUE, H. et al. Review of drug repositioning approaches and resources. **International Journal of Biological Sciences**, v. 14, n. 10, p. 1232–1244, 2018.

YAM, M. F. et al. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 8, p. 2164, 24 jul. 2018.

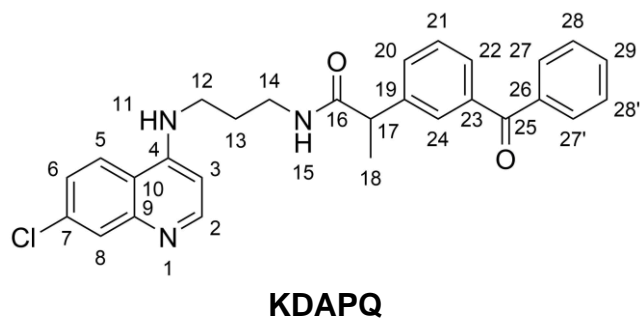
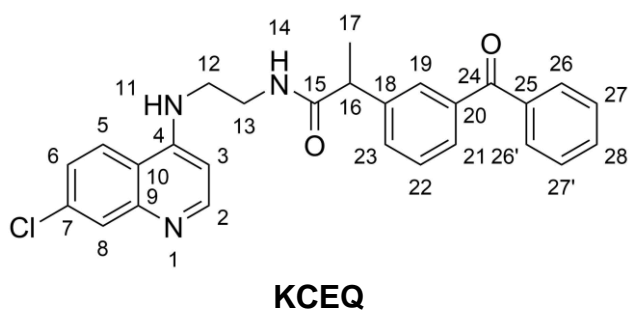
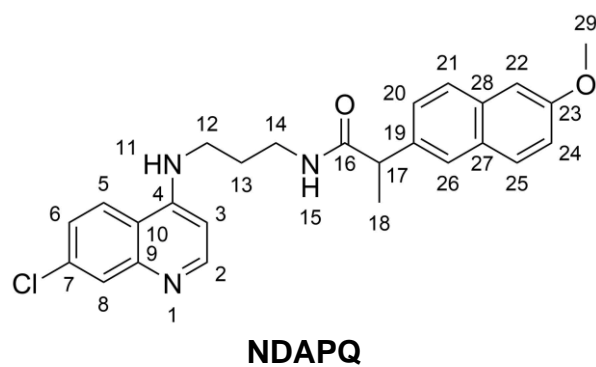
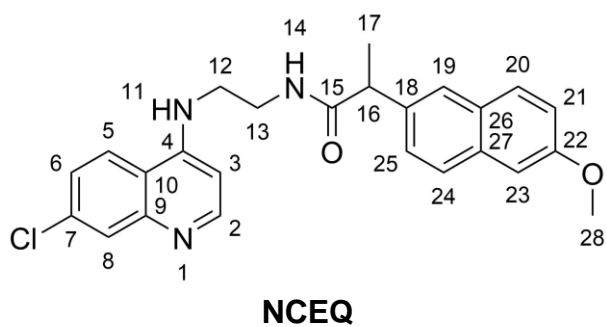
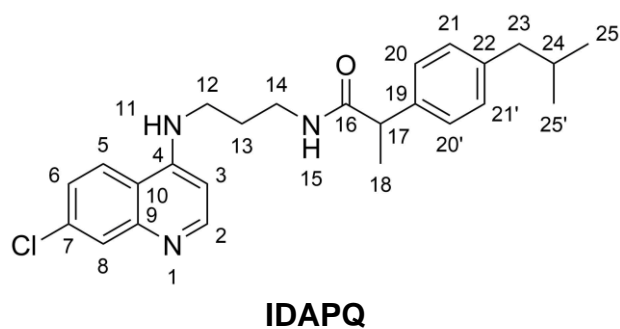
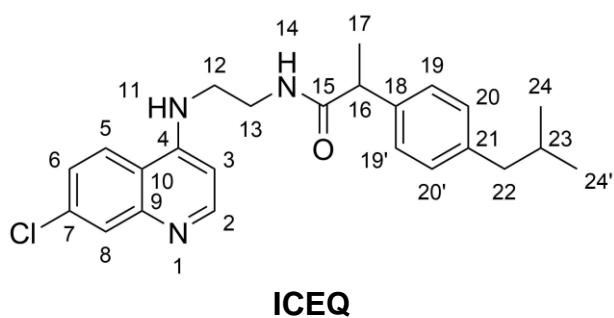
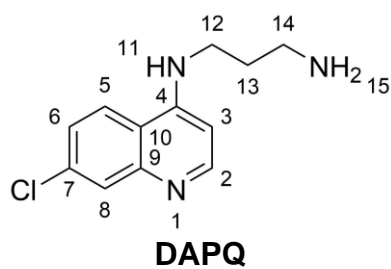
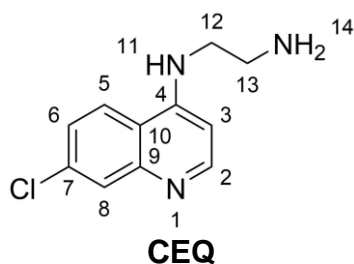
ZARGHI, A. et al. Synthesis and biological evaluation of new 4-carboxyl quinoline derivatives as cyclooxygenase-2 inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 14, p. 5312–5317, jul. 2009.

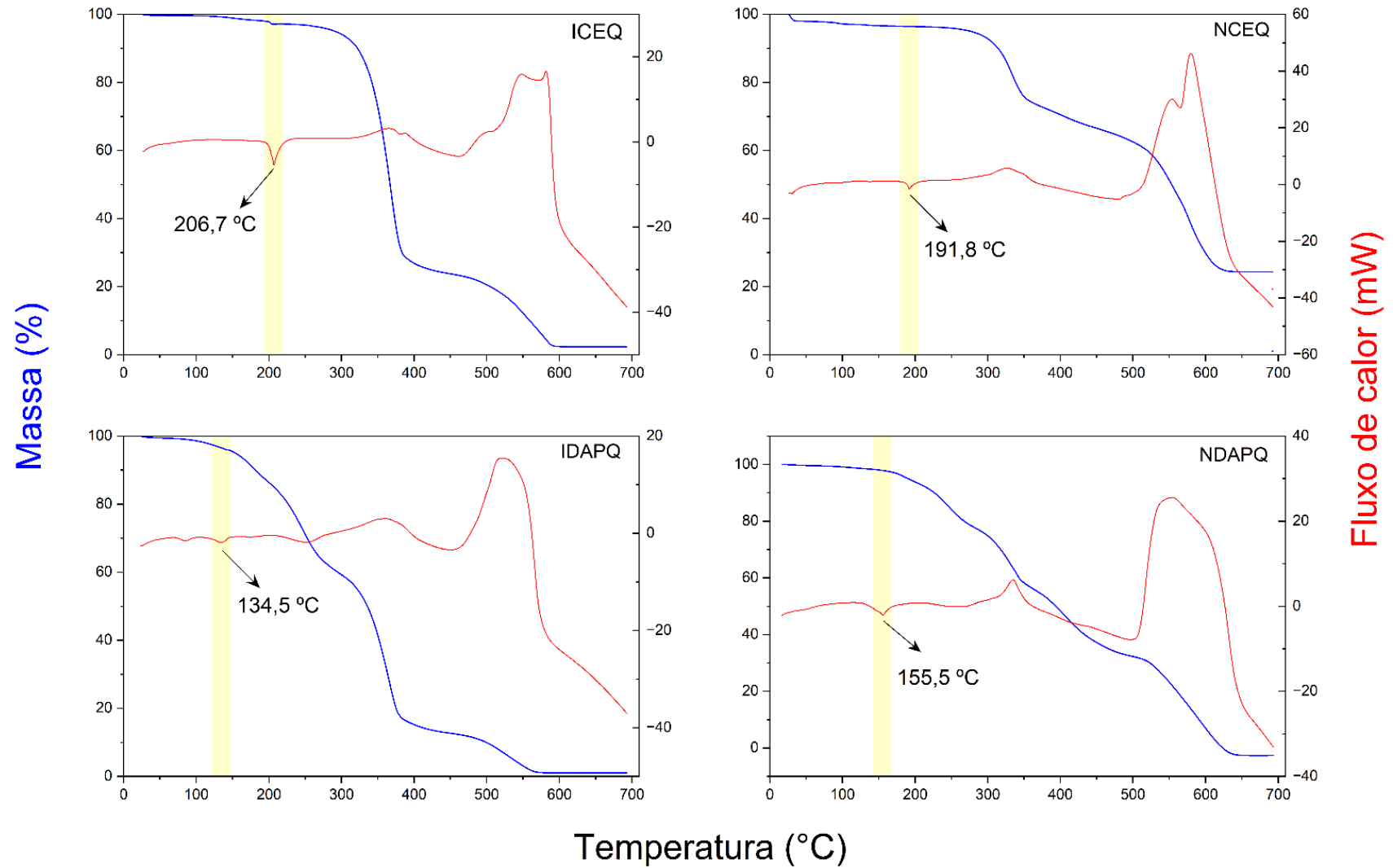
ZEKI, N. M.; MUSTAFA, Y. F. Digital alchemy: Exploring the pharmacokinetic and toxicity profiles of selected coumarin-heterocycle hybrids. **Results in Chemistry**, v. 10, p. 101754, ago. 2024.

ZHAO, M. et al. Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 12808, 26 nov. 2021.

APÊNDICES

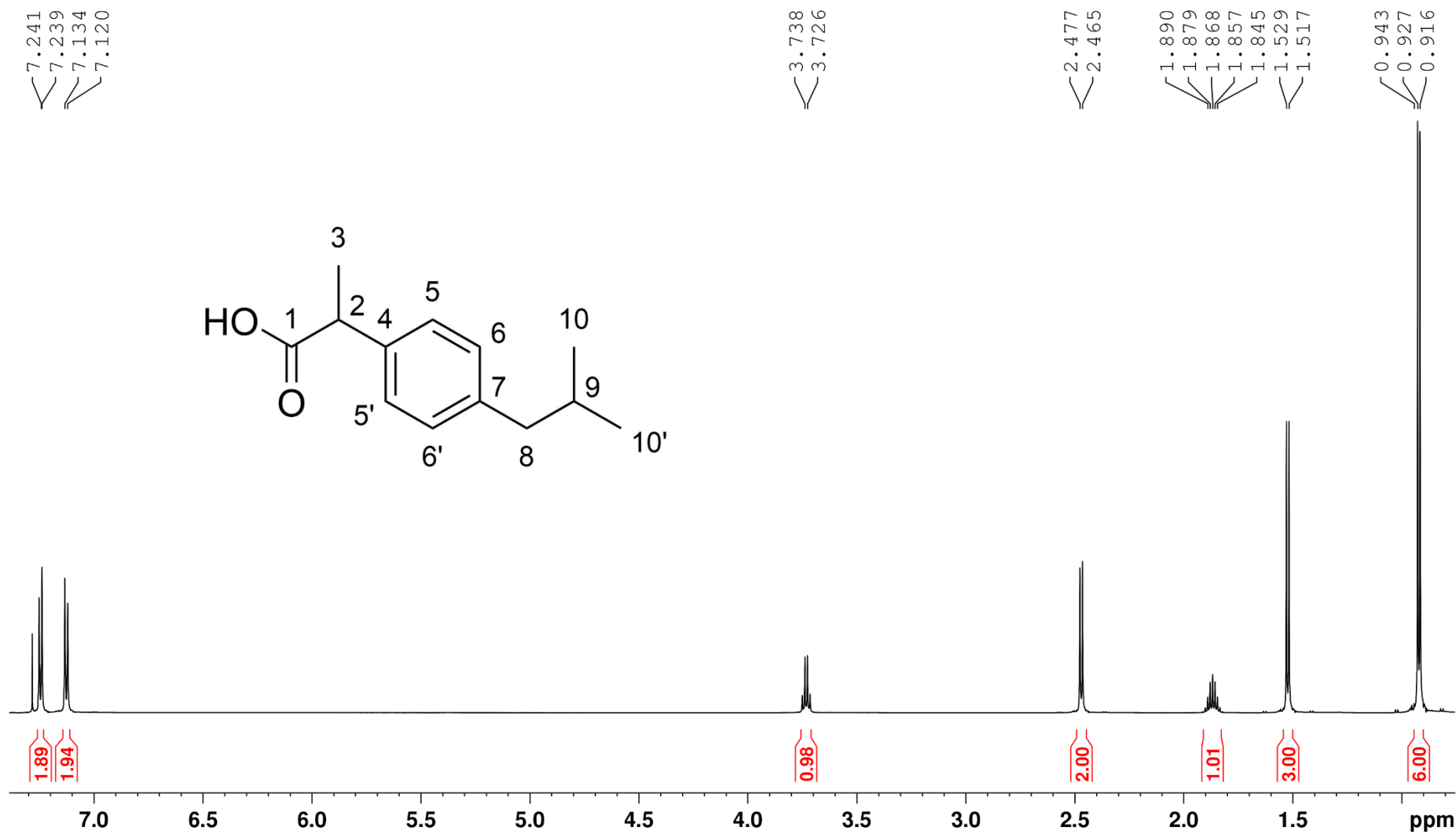
Apêndice A – Estruturas químicas dos derivados 4-aminoquinolínicos e dos híbridos sintetizados.



Apêndice B – Termograma dos híbridos ICEQ, NCEQ, IDAPQ e NDAPQ.

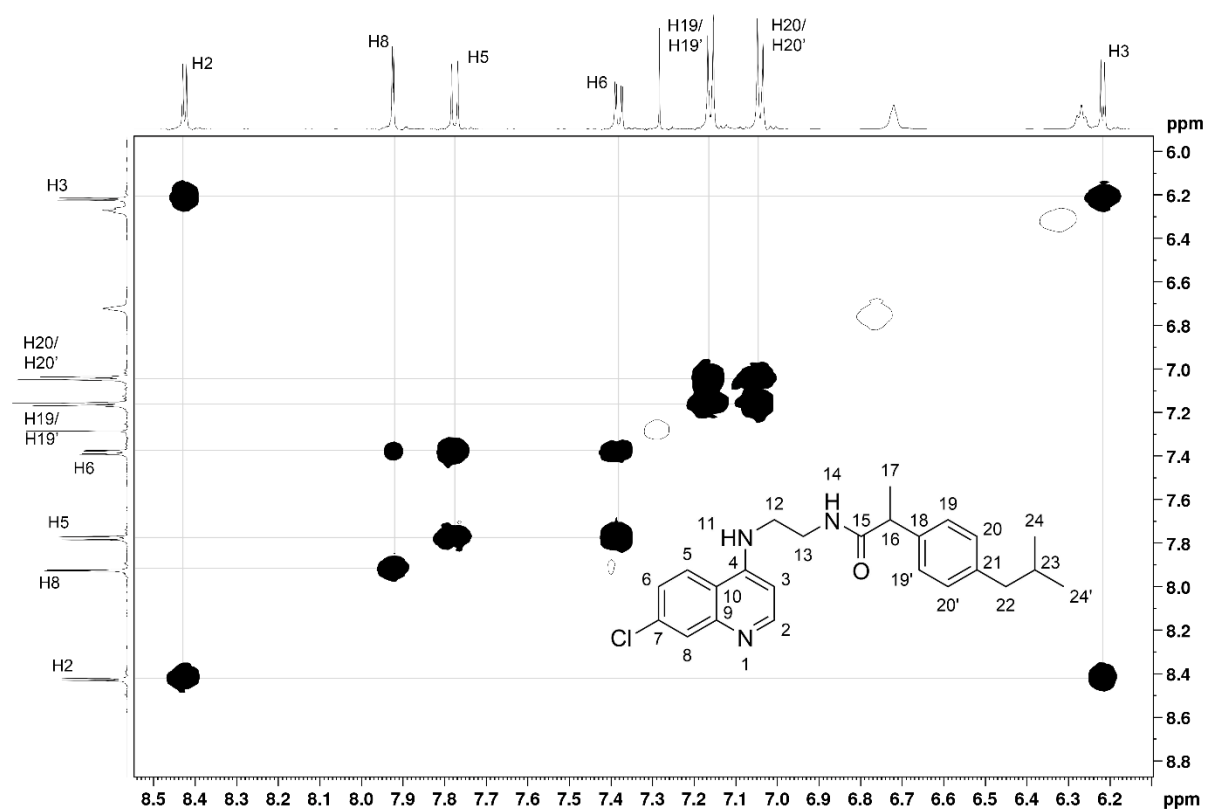
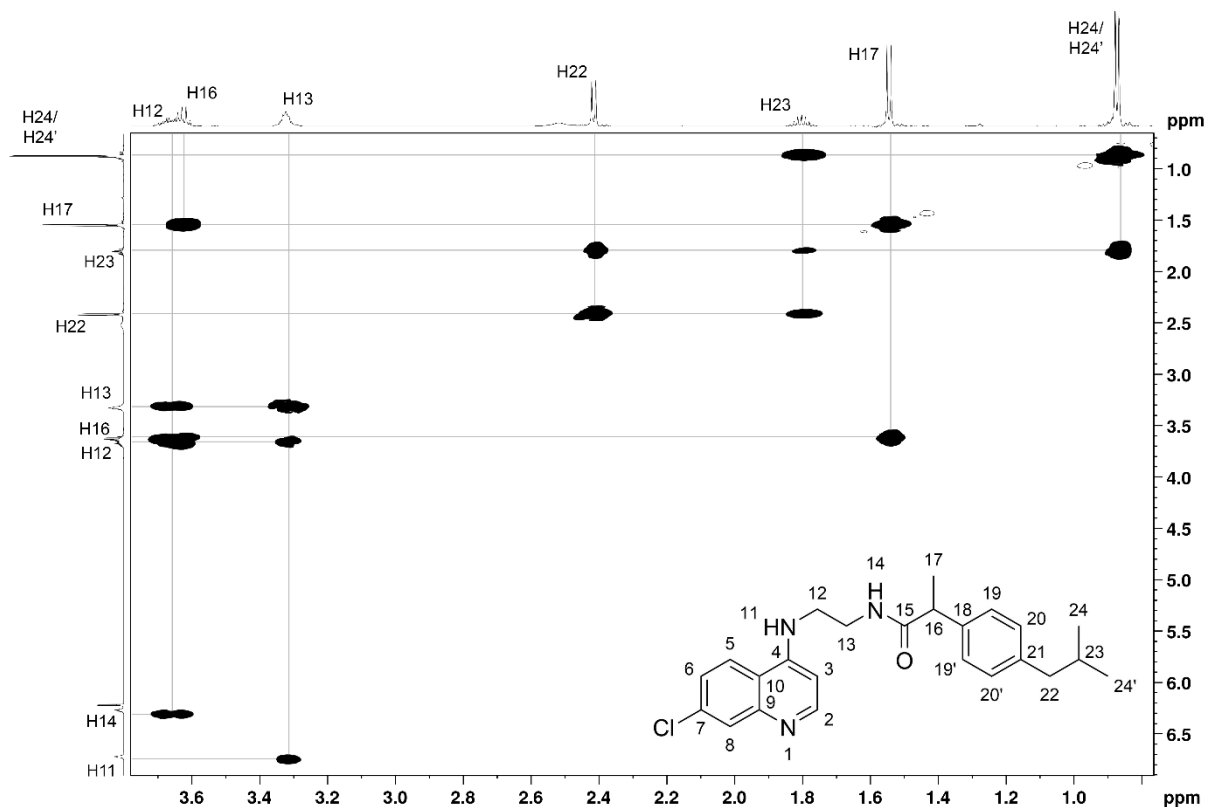
Fonte: Autor, 2025.

Apêndice C – Espectro de RMN de ^1H do ibuprofeno em CDCl_3 .



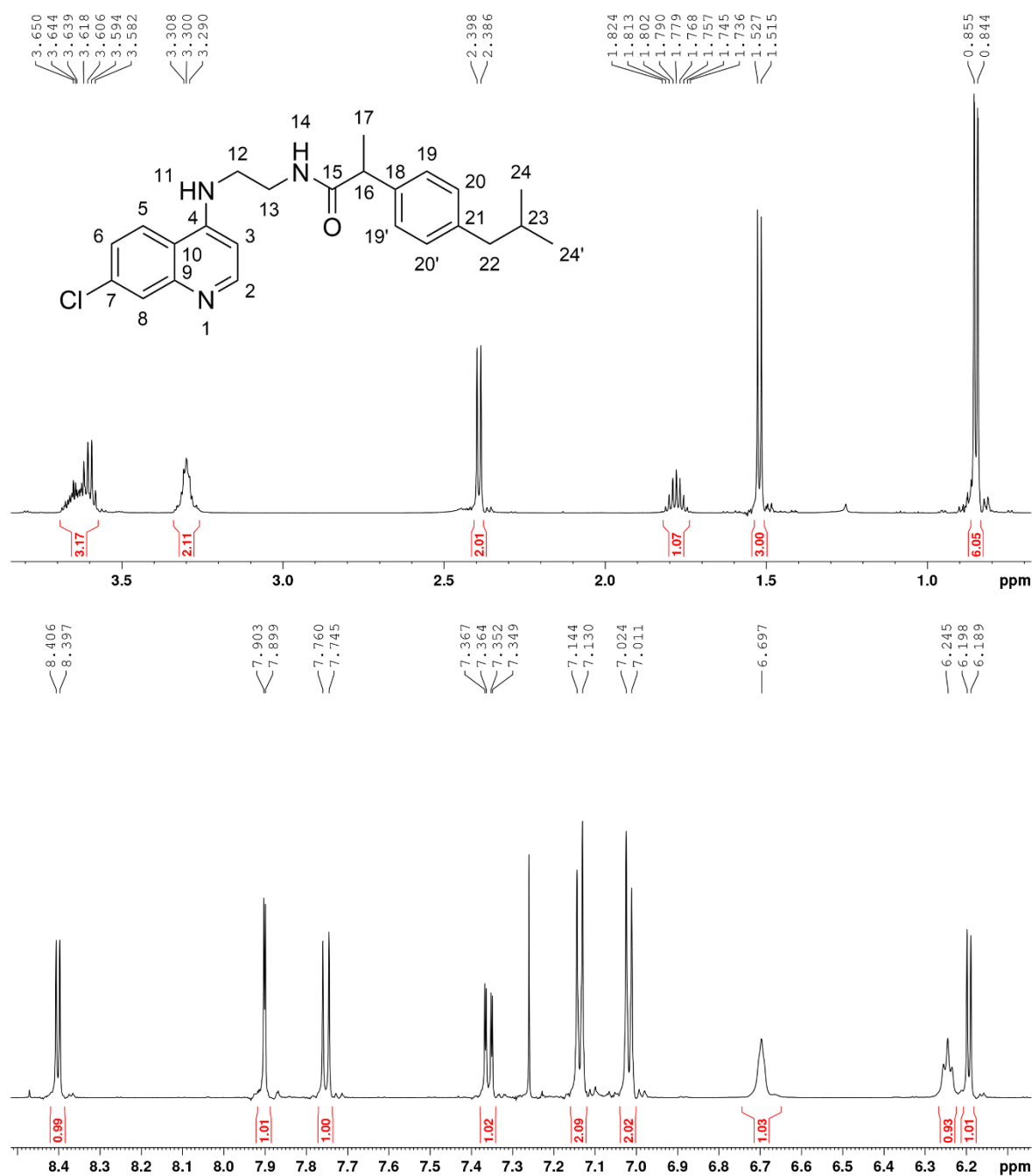
Fonte: Autor, 2025.

Apêndice D – Mapa de correlação ^1H - ^1H (COSY) da ICEQ em CDCl_3 .



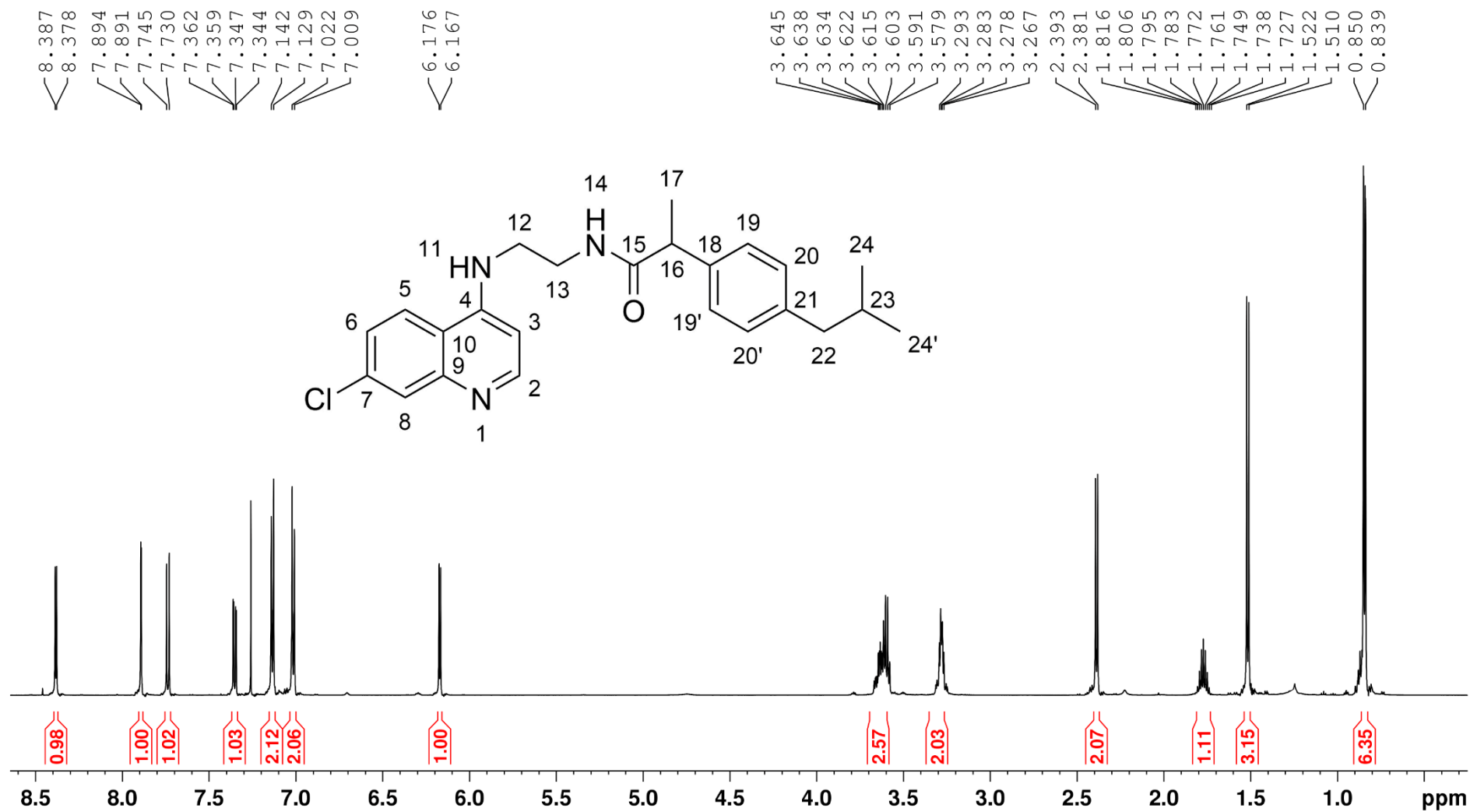
Fonte: Autor, 2025.

Apêndice E – Ampliações do espectro de RMN de ^1H do ICEQ em CDCl_3 .

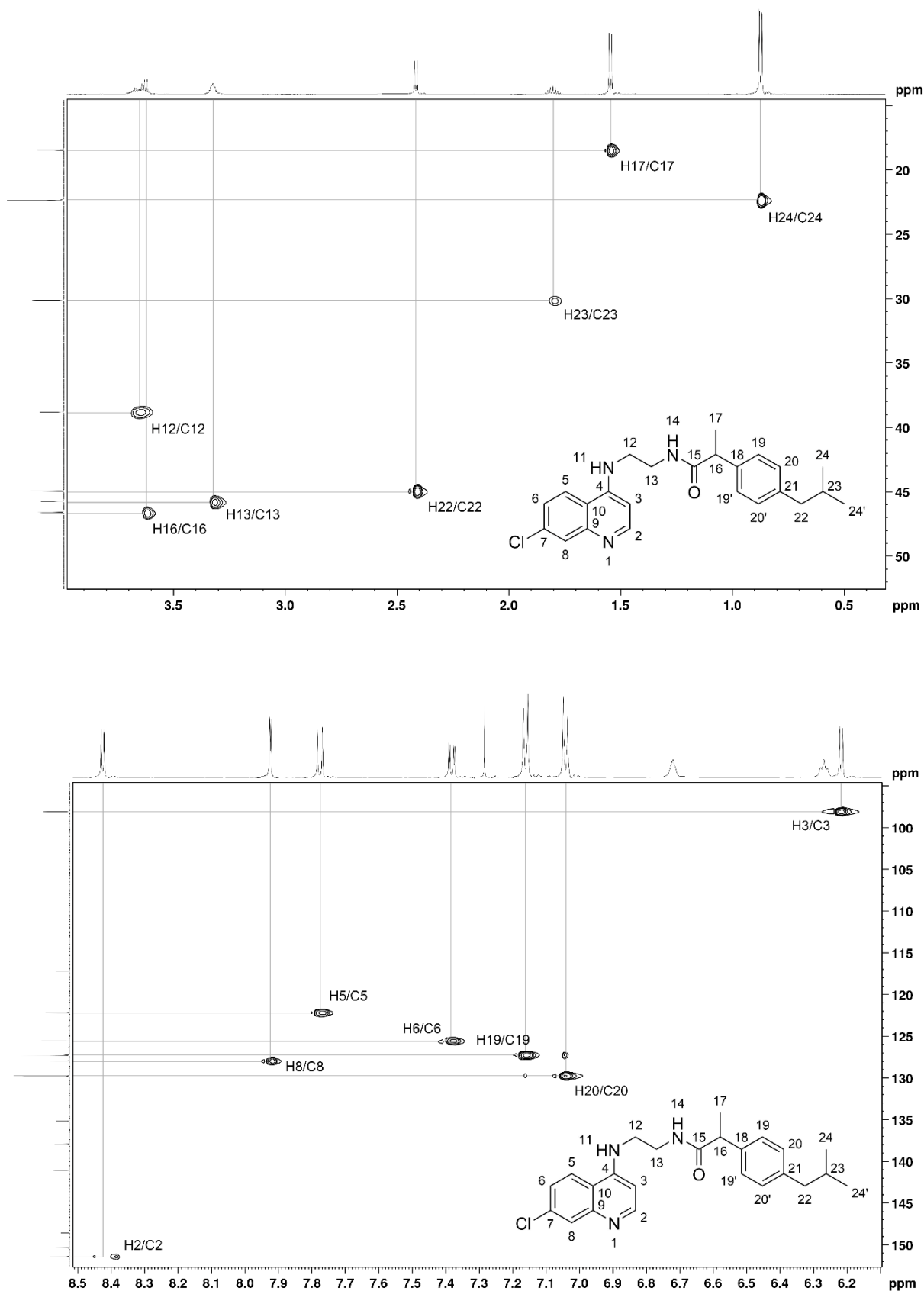


Fonte: Autor, 2025.

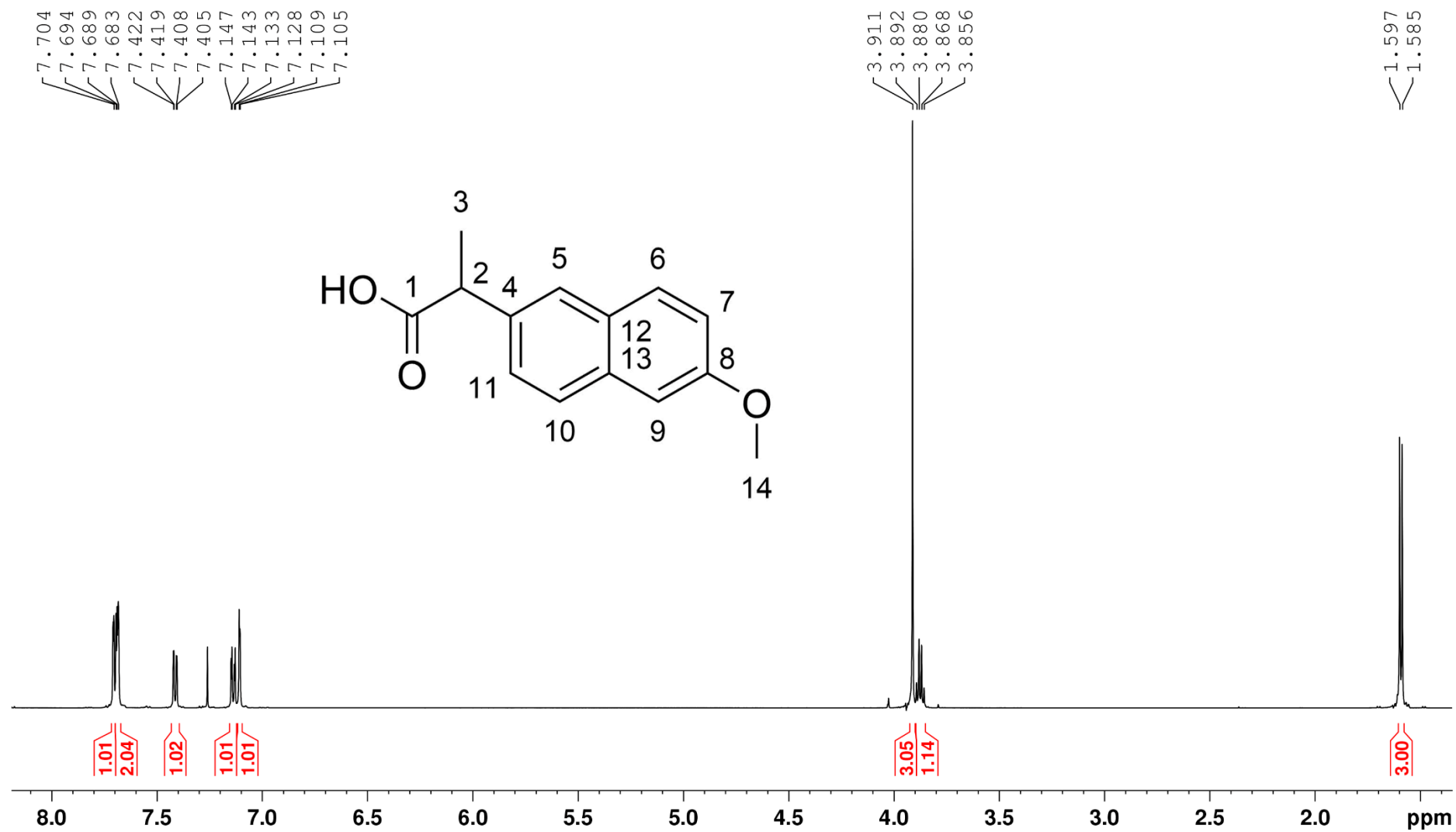
Apêndice F – Espectro de RMN de ^1H da ICEQ em CDCl_3 com adição de D_2O .



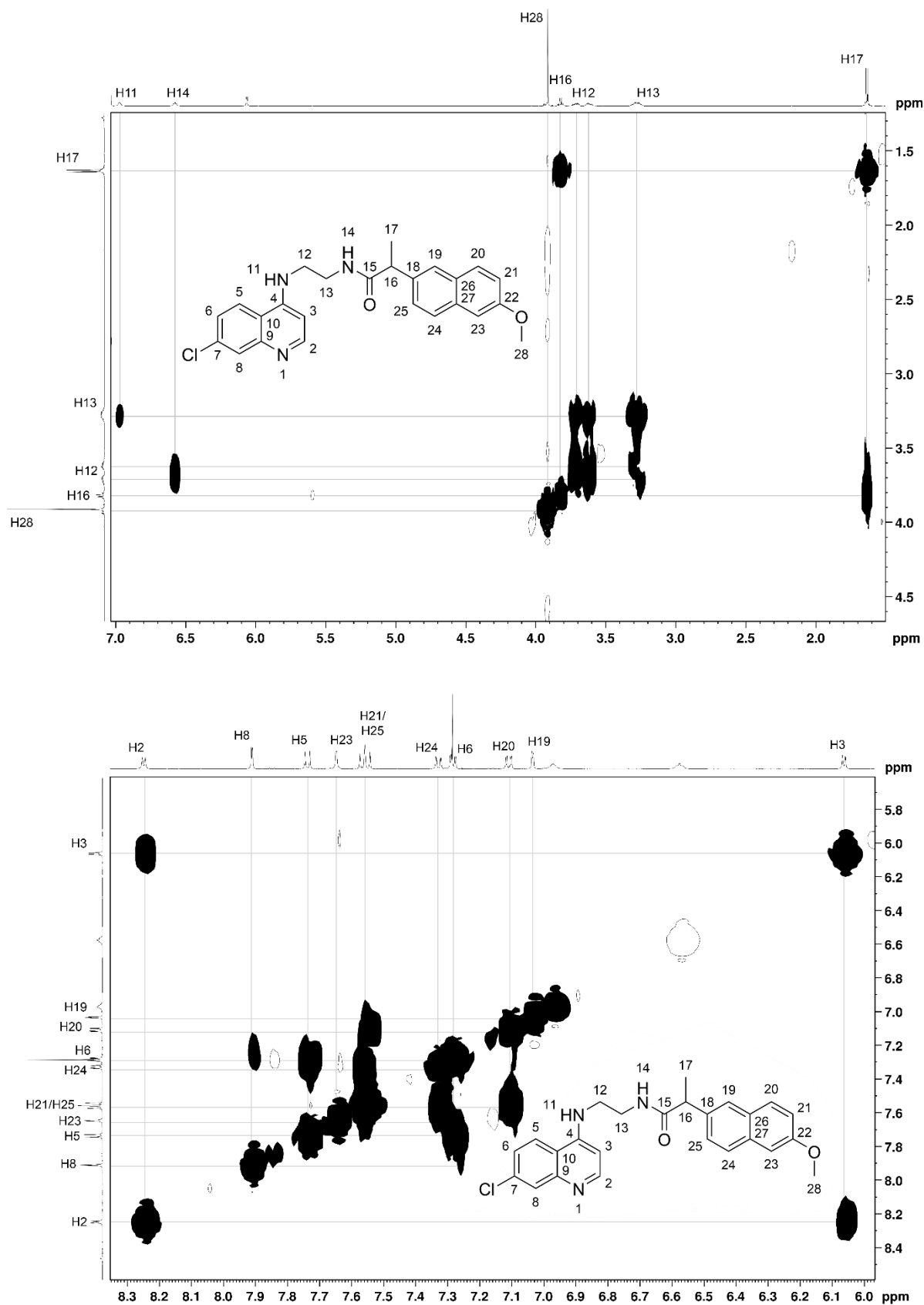
Apêndice G – Mapa de correlação ^1H - ^{13}C (HSQC) da ICEQ em CDCl_3 .



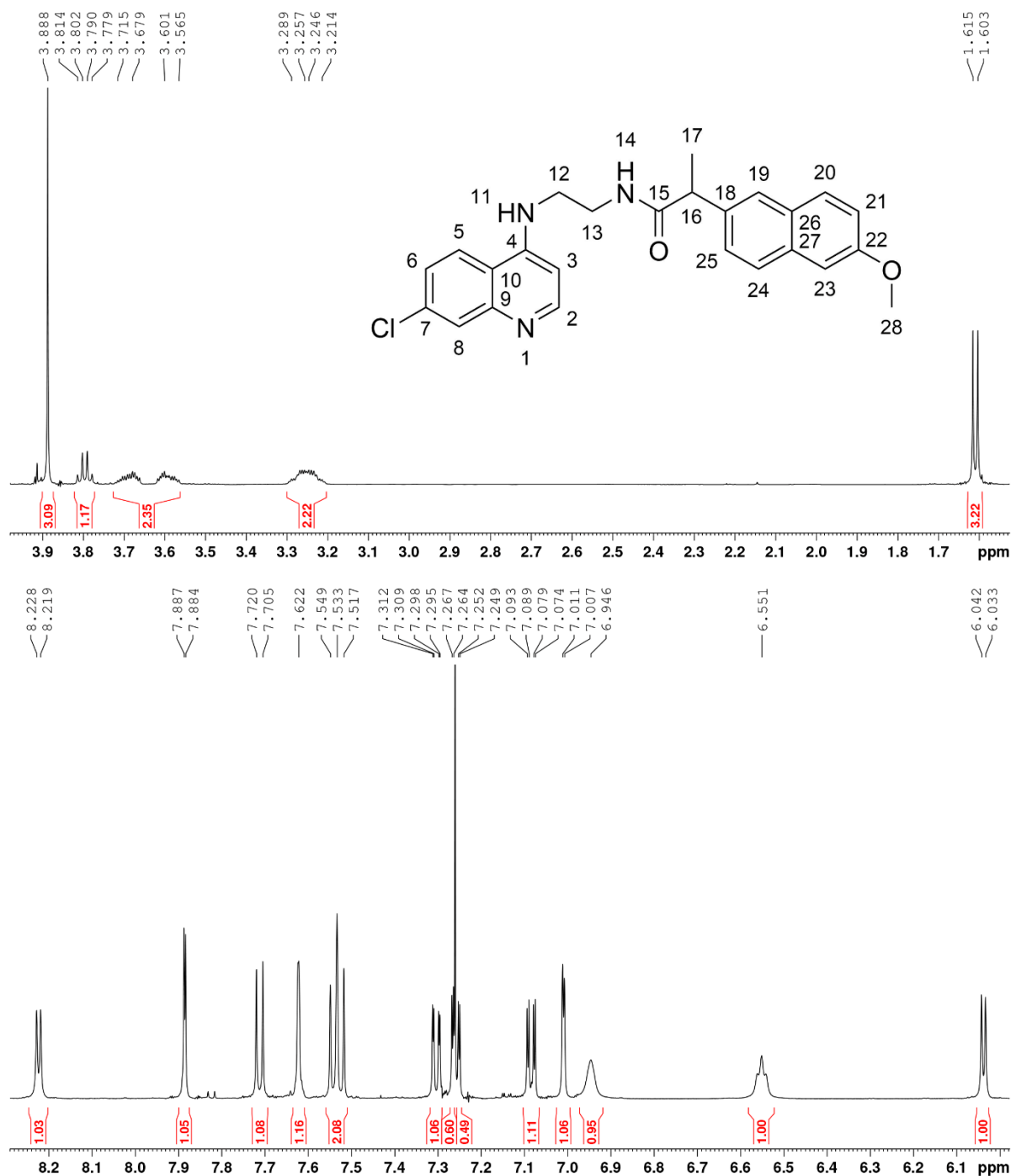
Fonte: Autor, 2025.

Apêndice H – Espectro de RMN de ^1H do naproxeno em CDCl_3 .

Apêndice I – Mapa de correlação ^1H - ^1H (COSY) da NCEQ em CDCl_3 .

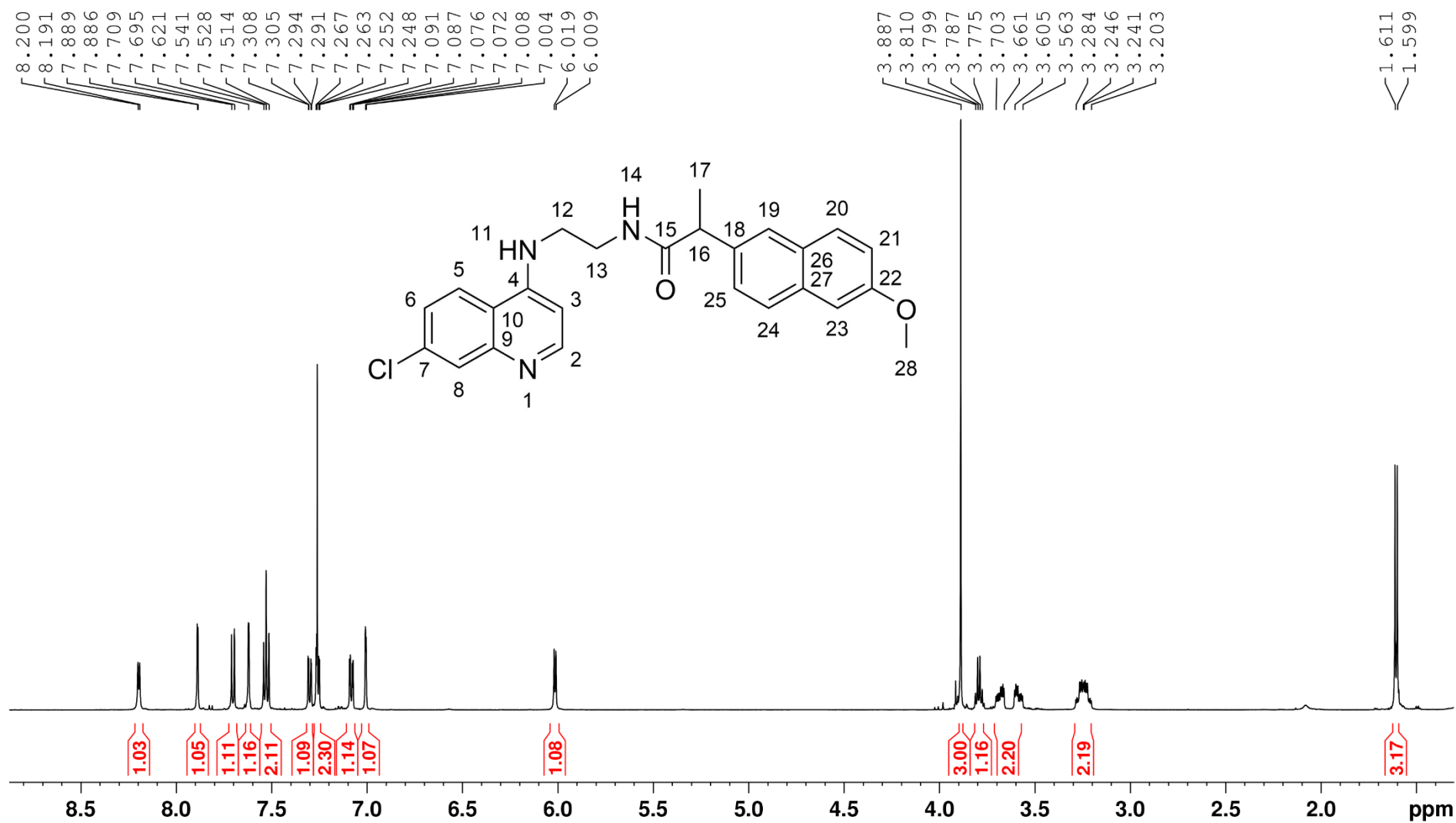


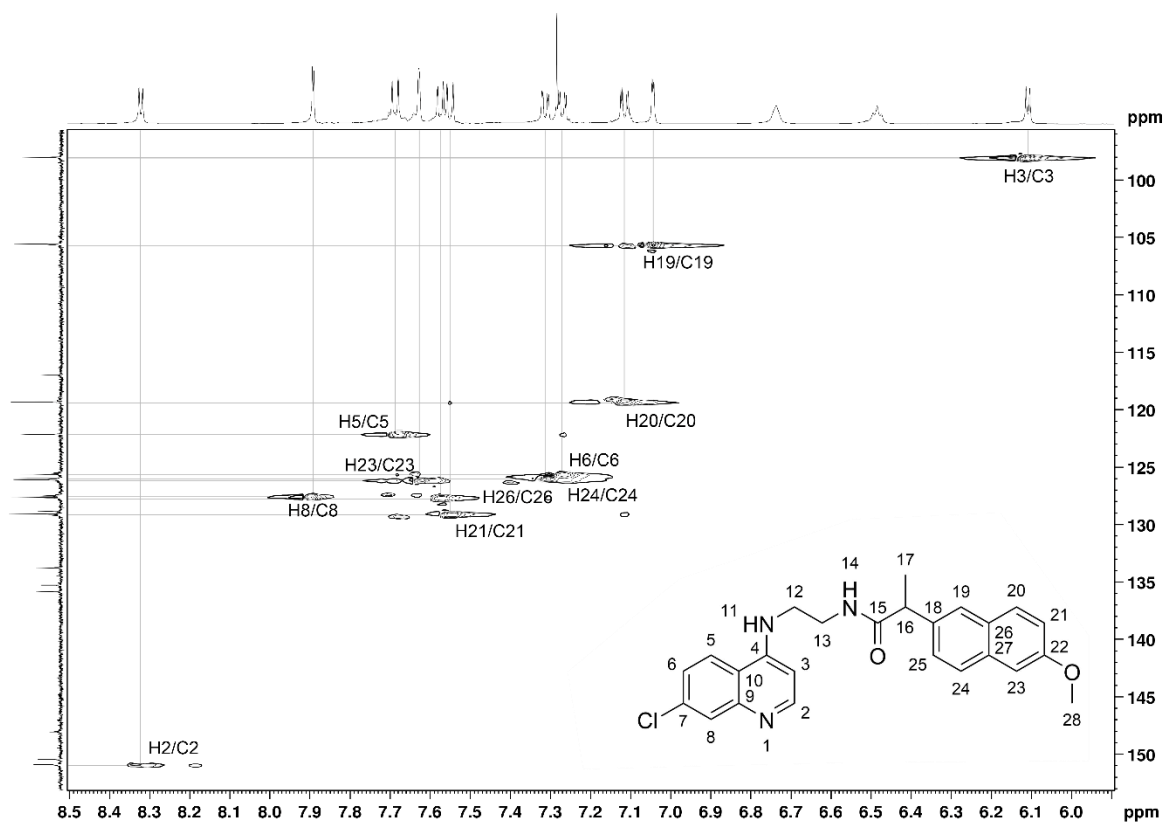
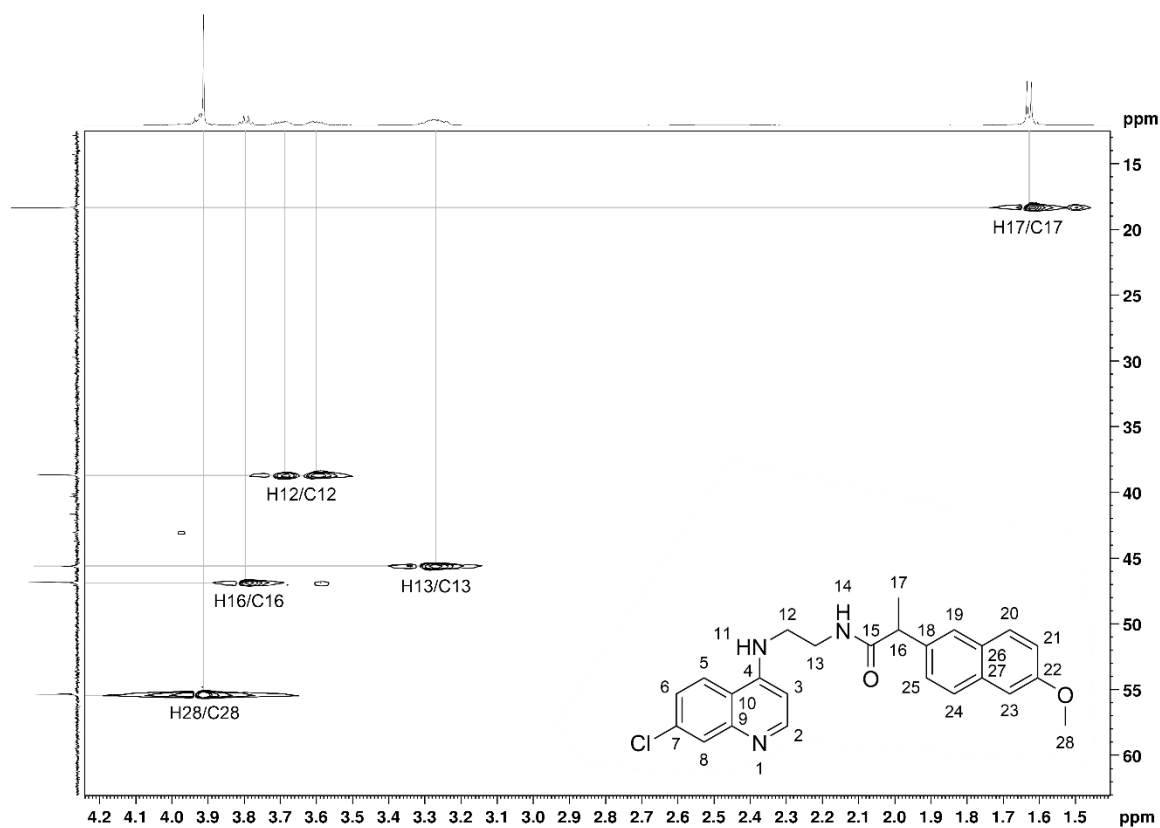
Apêndice J – Ampliações do espectro de RMN de ^1H de NCEQ em CDCl_3 .



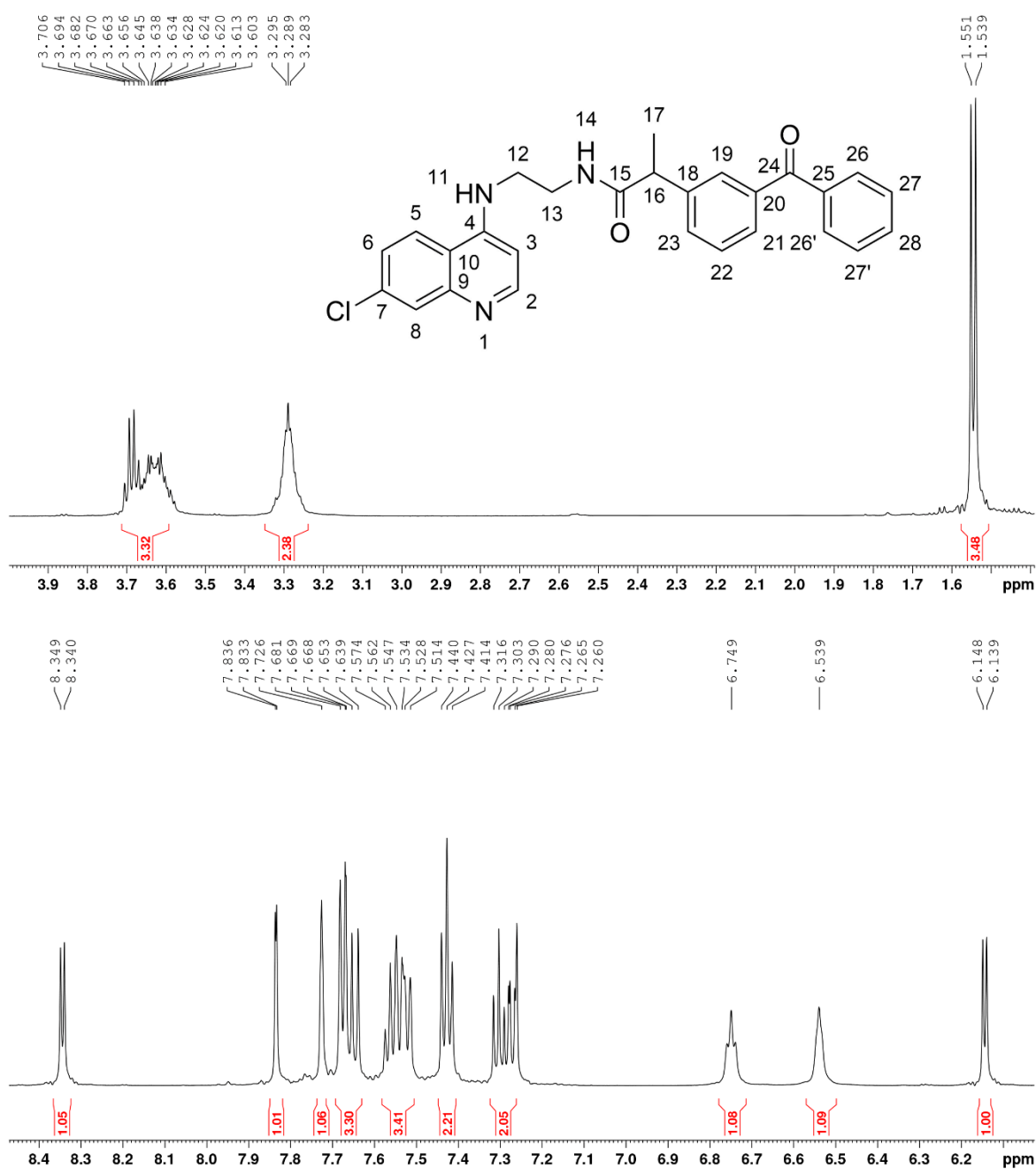
Fonte: Autor, 2025.

Apêndice K – Espectro de RMN de ^1H da NCEQ em CDCl_3 com adição de D_2O .



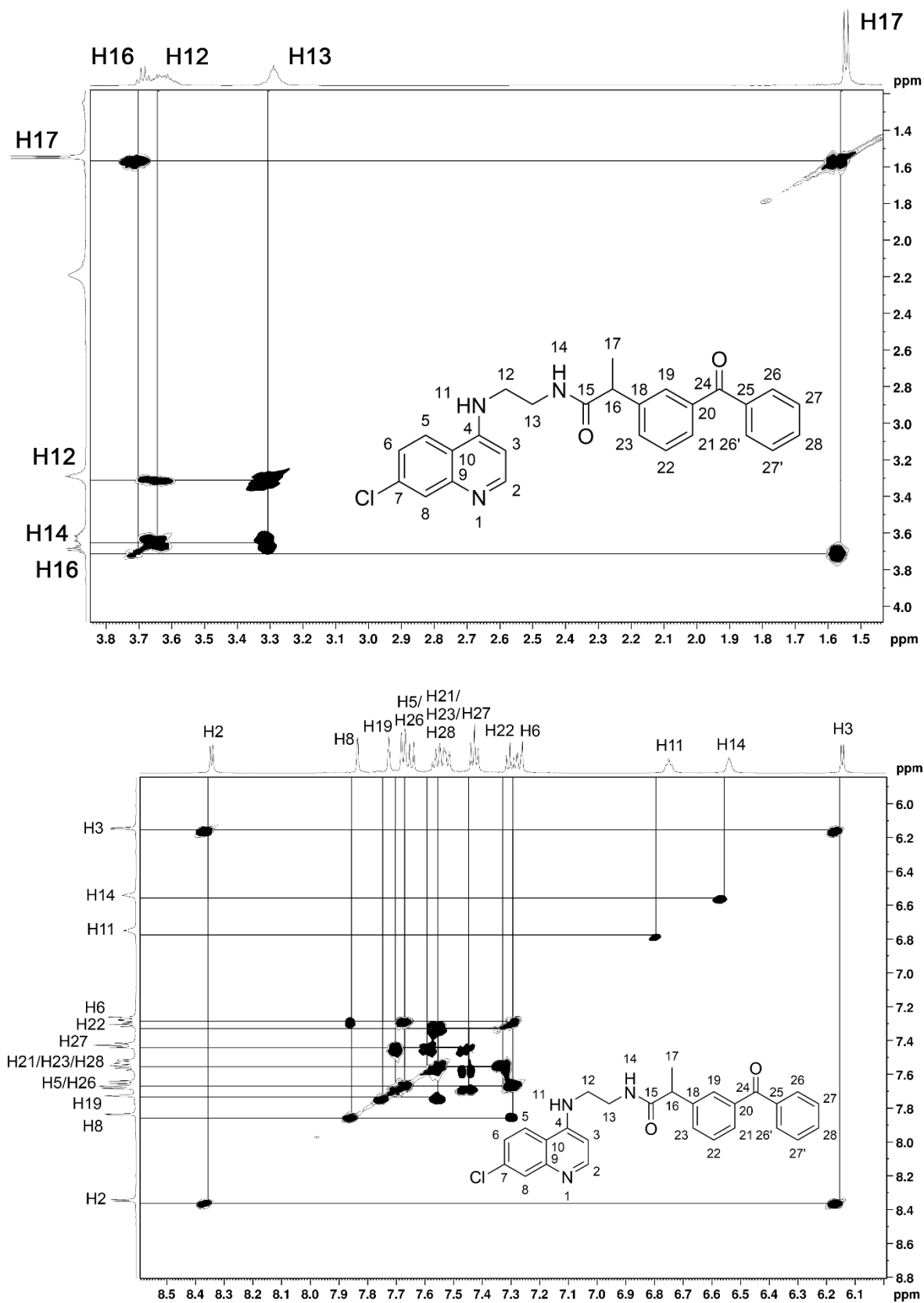
Apêndice L – Mapa de correlação ^1H - ^{13}C (HSQC) da NCEQ em CDCl_3 .

Apêndice M – Ampliações do espectro de RMN de ^1H de KCEQ em CDCl_3 .



Fonte: Autor, 2025.

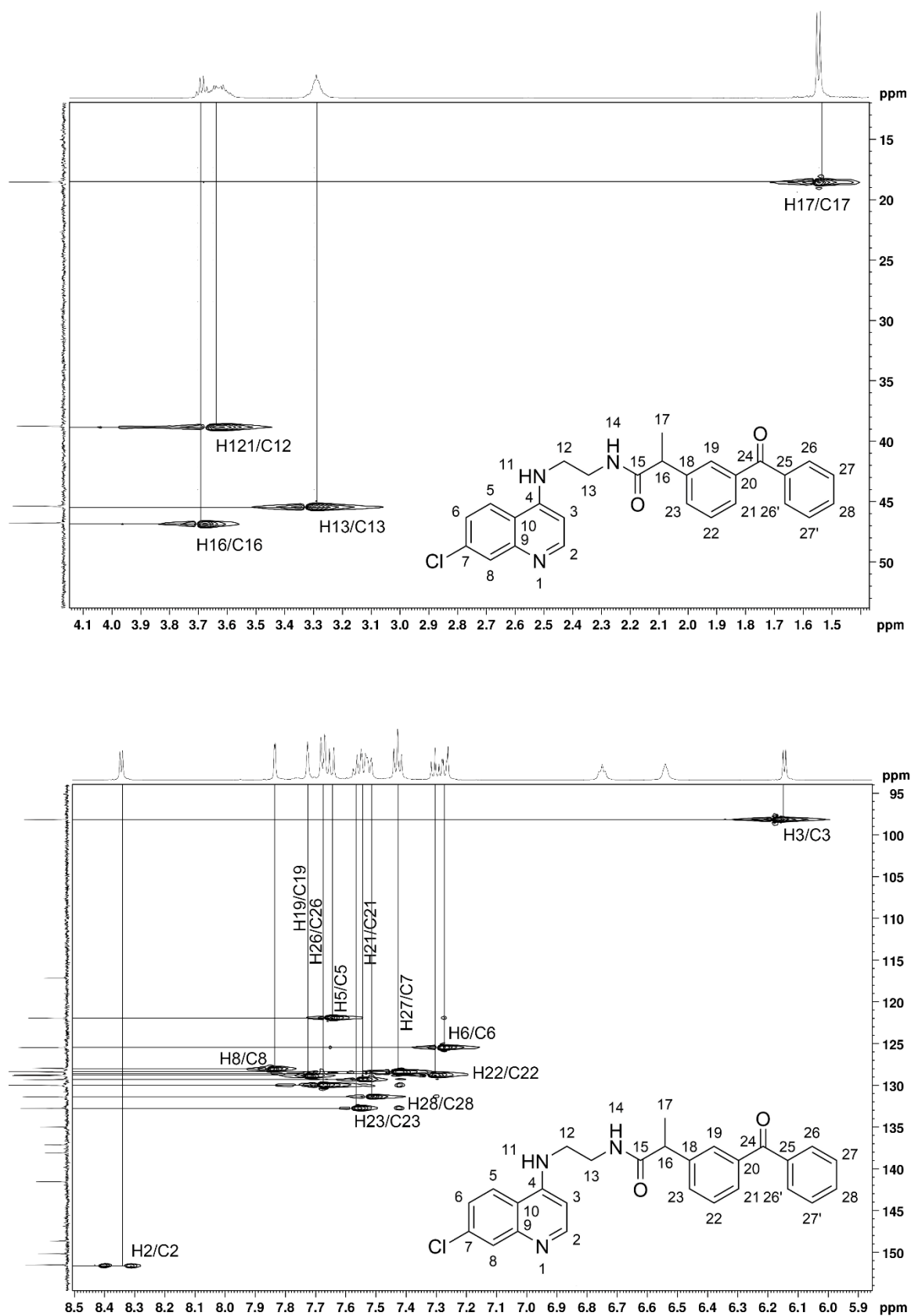
Apêndice N – Mapa de correlação ^1H - ^1H (COSY) da KCEQ em CDCl_3 .



Fonte: Autor, 2025.

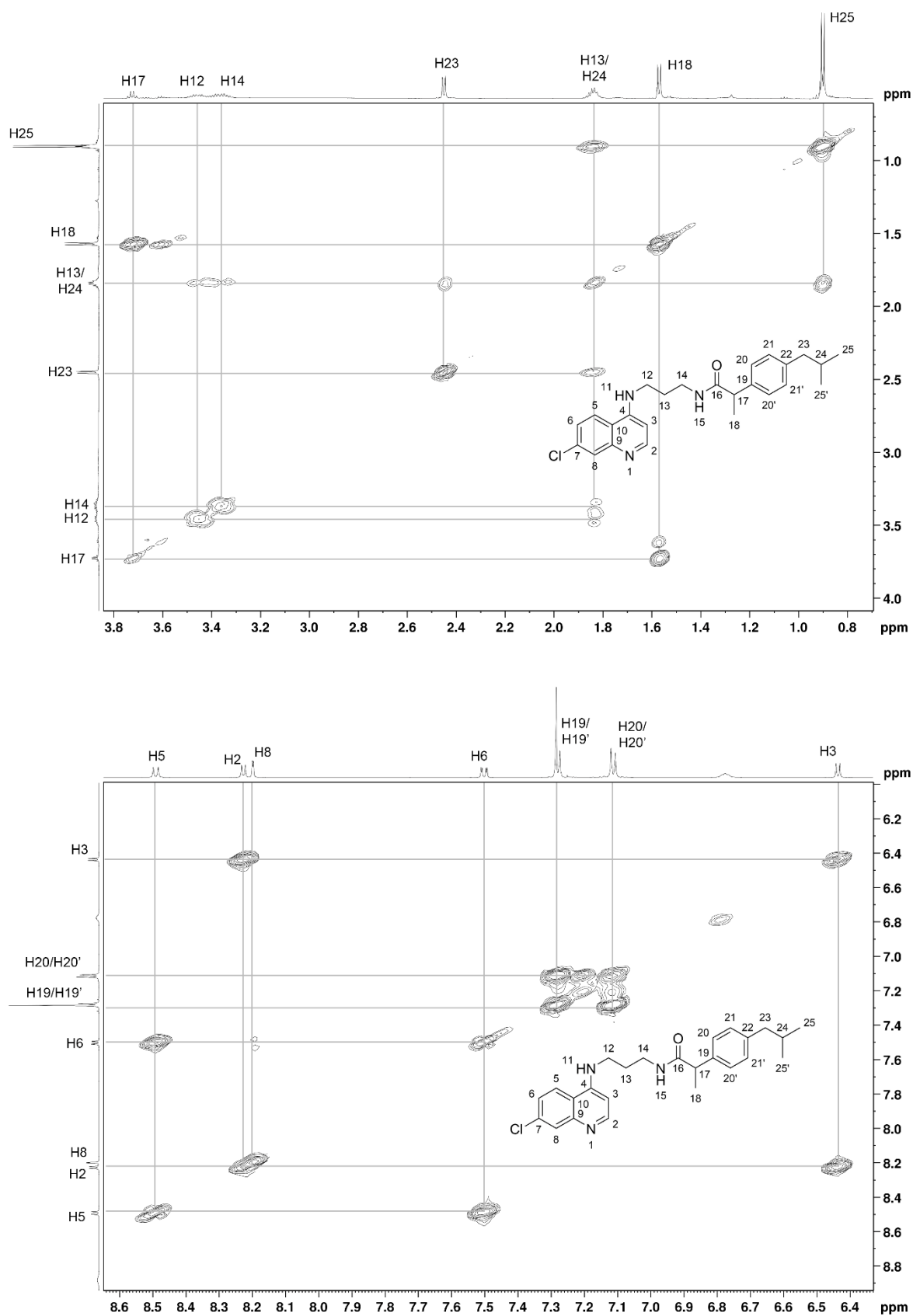
Apêndice O – Espectro de RMN de ^1H do cetoprofeno em CDCl_3 .

Apêndice P – Mapa de correlação ^1H - ^{13}C (HSQC) da KCEQ em CDCl_3 .

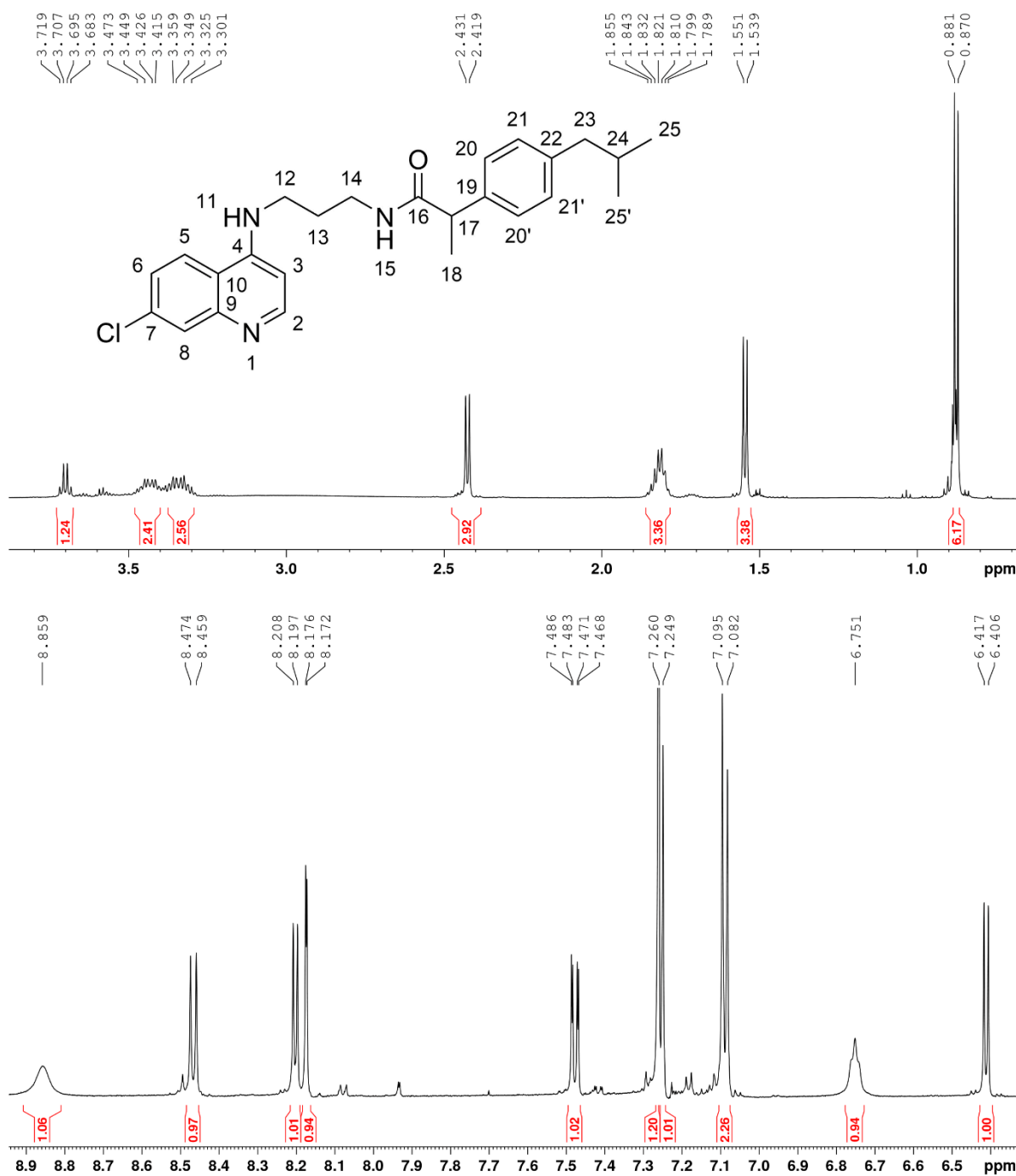


Fonte: Autor, 2025.

Apêndice Q – Mapa de correlação ^1H - ^1H (COSY) da IDAPQ em CDCl_3 .

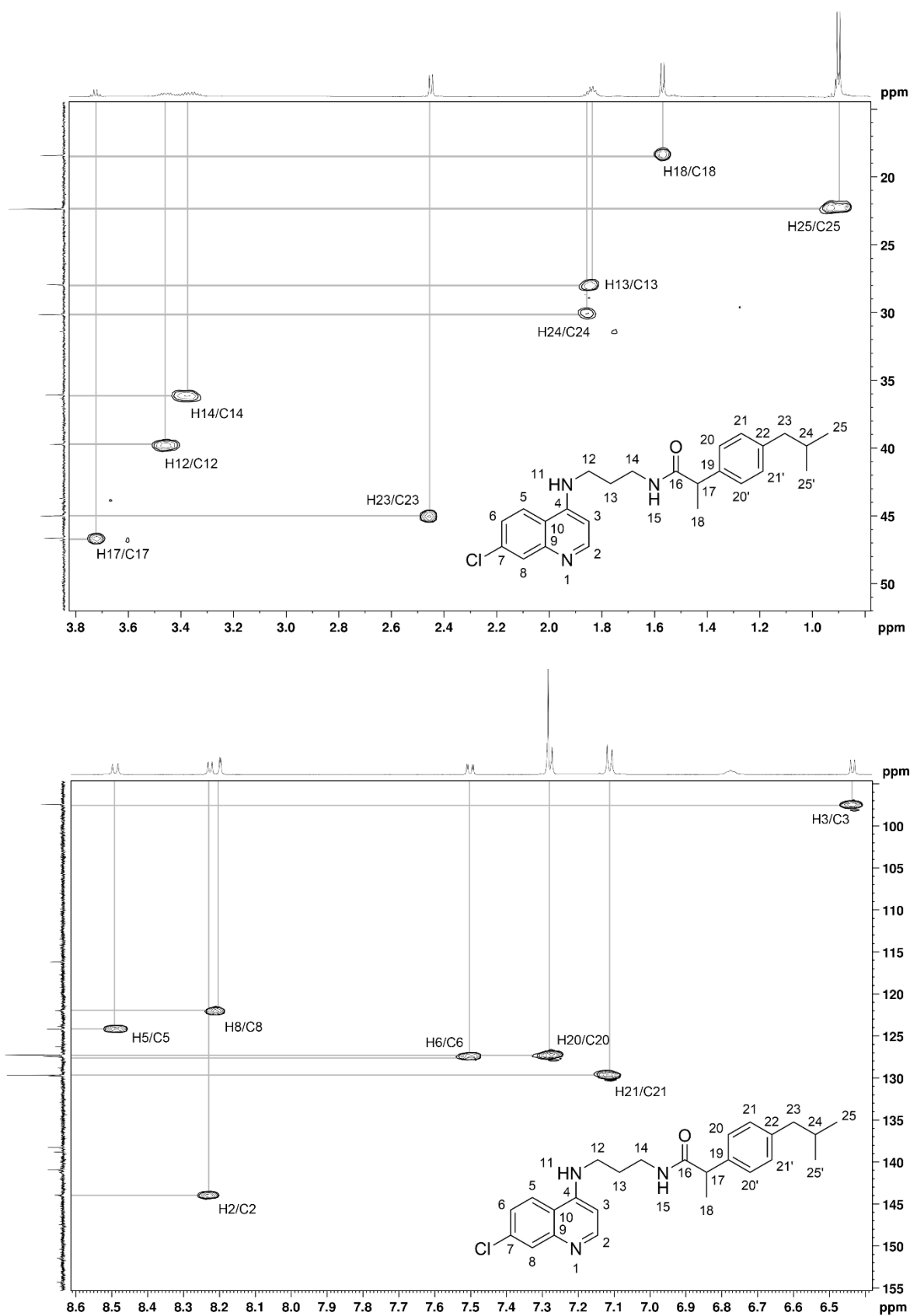


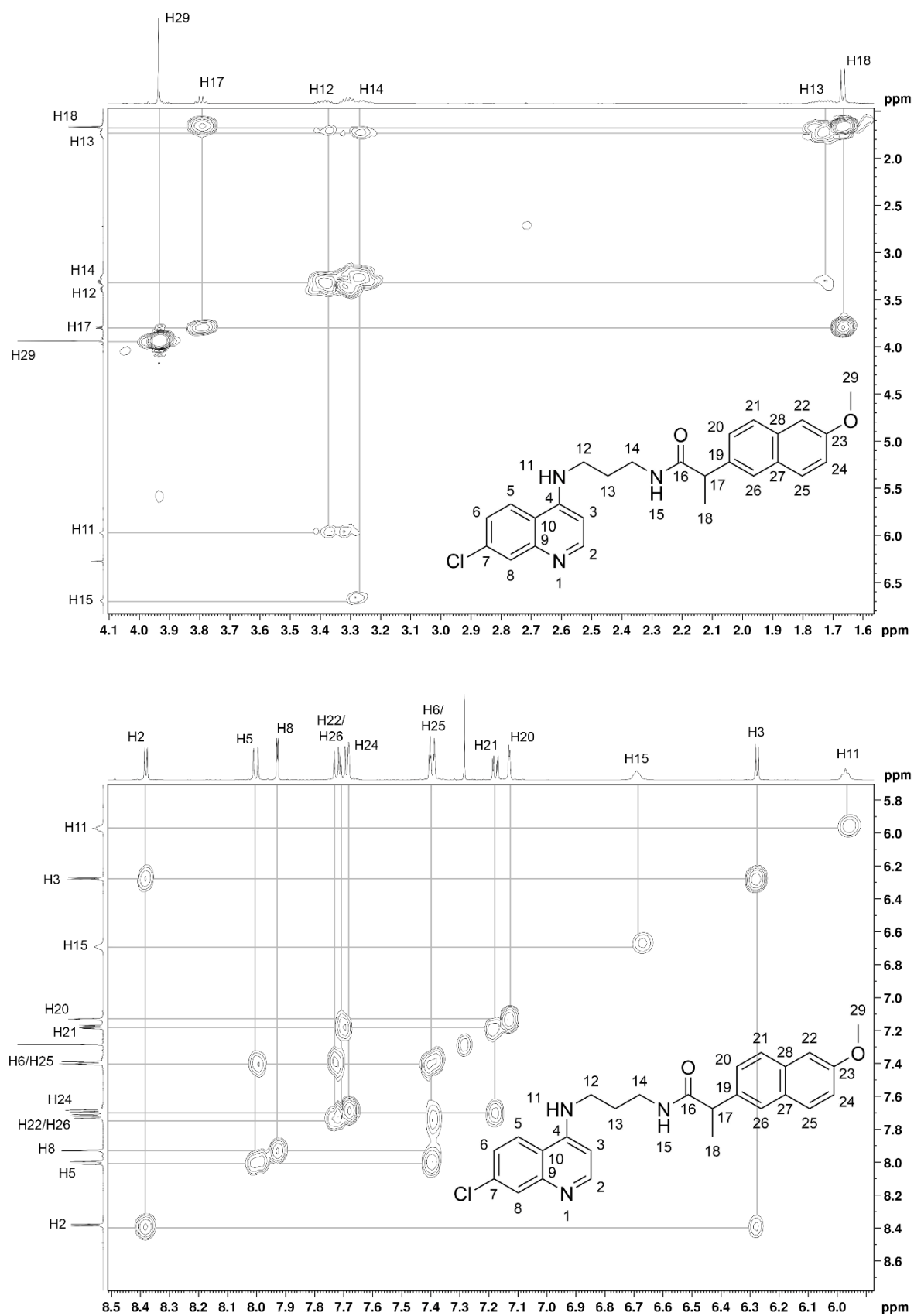
Apêndice R – Ampliações do espectro de RMN de ^1H de IDAPQ em CDCl_3 .



Fonte: Autor, 2025.

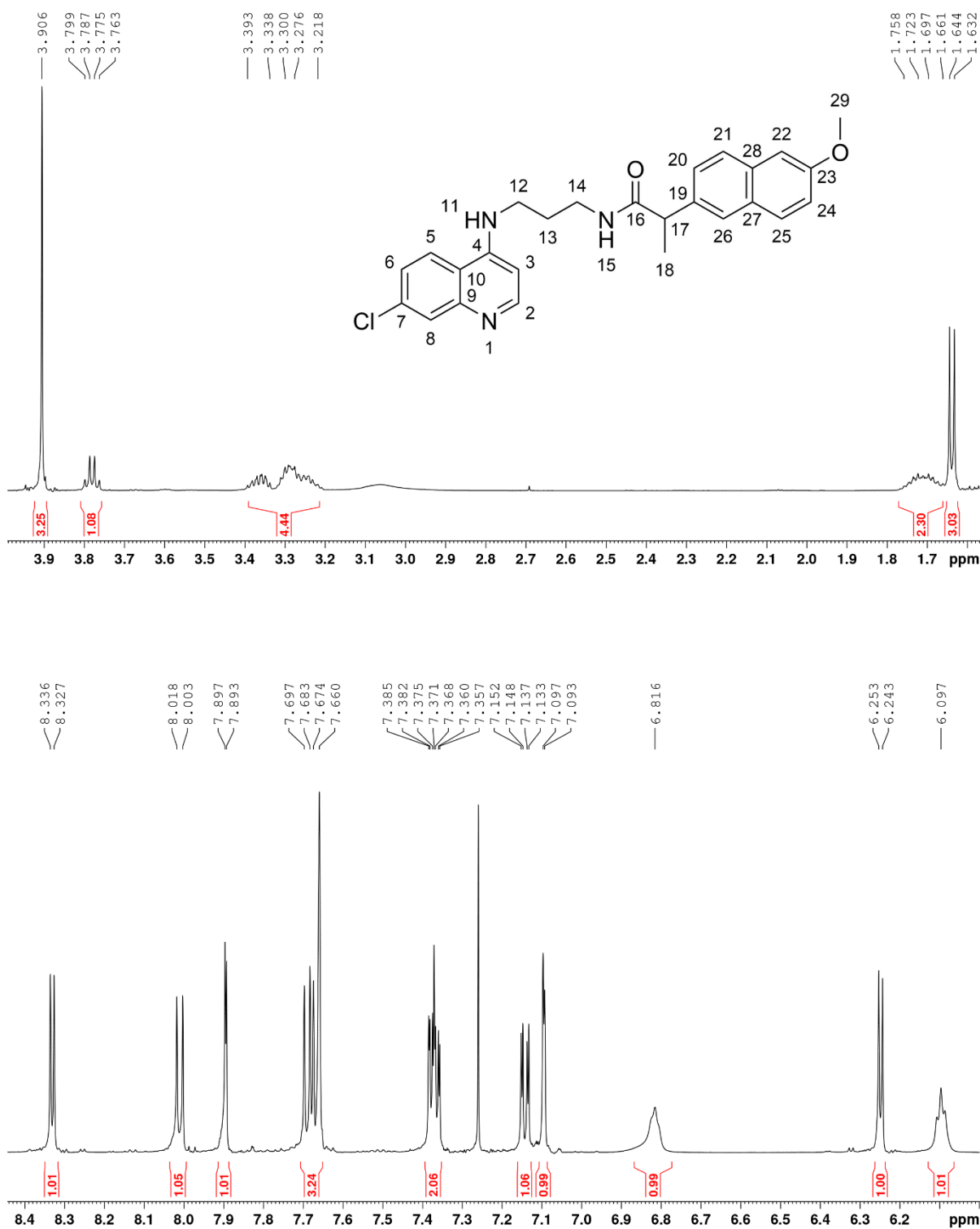
Apêndice S – Mapa de correlação ^1H - ^{13}C (HSQC) da IDAPQ em CDCl_3 .



Apêndice T – Mapa de correlação ^1H - ^1H (COSY) da NDAPQ em CDCl_3 .

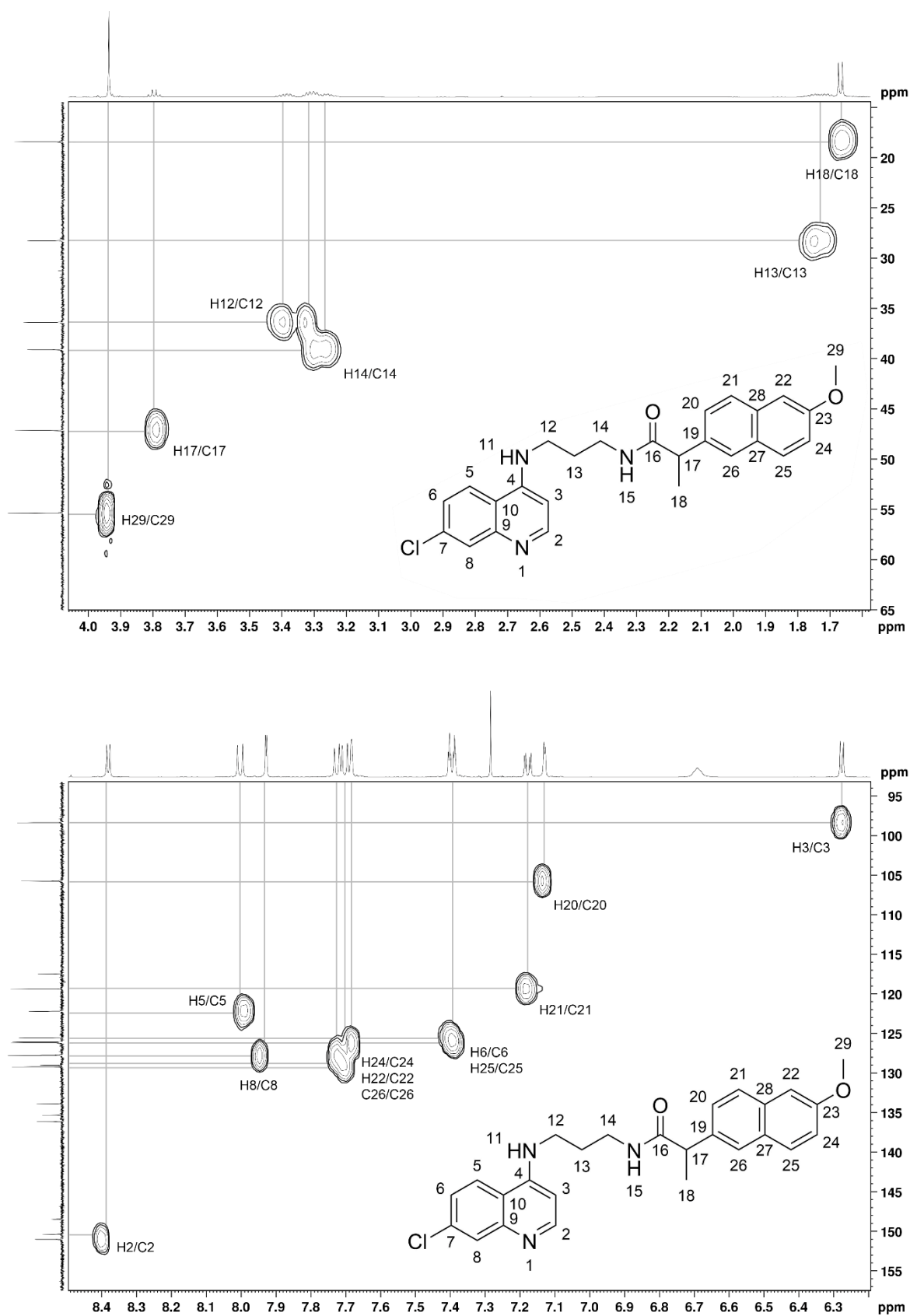
Fonte: Autor, 2025.

Apêndice U – Ampliações do espectro de RMN de ^1H de NDAPQ em CDCl_3 .



Fonte: Autor, 2025.

Apêndice V – Mapa de correlação ^1H - ^{13}C (HSQC) da NDAPQ em CDCl_3 .



Fonte: Autor, 2025.