

SÍNTESE E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE IMIDAS CÍCLICAS: 3,4-DICLOROMALEIMIDAS E 3-CLORO-4-SUBSTITUÍDA-MALEIMIDAS

Adriano Defini Andricopulo, Rosendo Augusto Yunes e Ricardo José Nunes

Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Catarina - (UFSC) - 88040-900 - Florianópolis - SC

Alessandro O. S. Savi, Rogério Corrêa, Alexandre Bella Cruz e Valdir Cechinel Filho

Núcleo de Investigações Químico - Farmacêuticas (NIQFAR)/FAQFAR - Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI) - 88302-202 - Itajaí - SC.

Recebido em 9/6/97; aceito em 13/1/98

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CYCLIC IMIDES: 3,4 DICHLOROMALEIMIDES AND 3-CHLORO-4-SUBSTITUTED-MALEIMIDES. In the present study, new N-aryl and N-alkylarylcyclic imides were synthesized and their antibacterial properties against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* were evaluated by using the diffusion method. All compounds were obtained in good yield (54 - 95%) and characterized by spectral data ($^1\text{H-NMR}$, MS, IR) and elemental analysis (CHN). The biological results indicated that some compounds exert significant antibacterial effects, confirming previous studies on biological activities of cyclic imides.

Keywords: cyclic imides; antibacterial activity; cyclic imido double bond.

INTRODUÇÃO

A química medicinal tem evoluído significativamente nos últimos anos, sendo uma área de extrema importância quando se procura desenvolver novos fármacos. Neste contexto, vale ressaltar que a síntese orgânica é a principal fonte de medicamentos, correspondendo a cerca de 75 % do total de fármacos disponíveis no mercado farmacêutico¹⁻⁴. São muitas as classes de compostos orgânicos que se inserem nesta categoria, incluindo as imidas cíclicas^{5,6}.

As imidas cíclicas contêm o grupo -CO-N(R)-CO-, sendo R um hidrogênio, grupo alquila ou arila. Possuem diferentes propriedades farmacológicas, tais como sedativas, hipnóticas, anticonvulsivantes, hipotensivas, diuréticas, carcinostáticas e antimitóticas, além de outras importantes atividades biológicas, principalmente como bactericidas, fungicidas e inseticidas⁵⁻⁸.

O interesse no estudo de novas imidas cíclicas vem crescendo muito nos últimos anos, devido, principalmente às variadas e importantes atividades biológicas que estes compostos tem apresentado. Tal fato pode ser verificado através de estudos recentemente descritos na literatura⁹⁻¹³.

Em estudos anteriores realizados em nossos laboratórios, foram sintetizadas várias imidas cíclicas, análogas ao alcalóide natural filantimida (fig.1), isolado de *Phyllanthus sellowianus*¹⁴. Tais compostos exercem importantes atividades biológicas, incluindo efeitos antibacterianos¹⁵⁻¹⁷, antifúngicos^{18,19}, antiespasmódicos²⁰ e analgésicos^{21,22}.

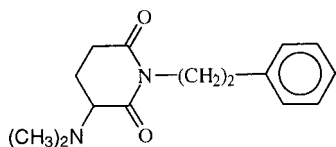


Figura 1. Estrutura molecular da filantimida.

Considerando o conhecido efeito antibacteriano de algumas imidas cíclicas, e sabendo-se que a dupla ligação no anel

imídico é o principal fator estrutural relacionado com a atividade¹⁵⁻¹⁷, procurou-se no presente estudo a síntese de novas imidas cíclicas. Desta forma, foi sintetizada uma série de 3,4-dicloro-N-arilmaleimidas. Posteriormente, através da introdução de diferentes nucleófilos na posição 4 do anel imídico, pela substituição de um átomo de cloro, com a preservação da dupla ligação no anel imídico, vários derivados 3-cloro-4-substituída-maleimidas foram preparados. Todos os compostos sintetizados foram testados contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, pelo método de difusão radial em agar.

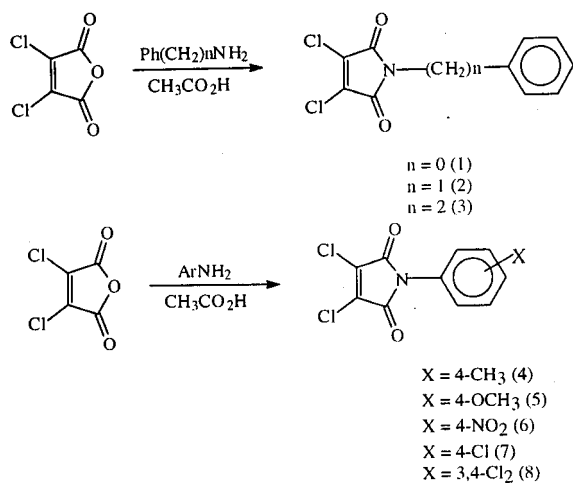
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos envolvendo imidas cíclicas tem avançado significativamente nos últimos anos, não só devido às suas importantes ações biológicas, mas também devido ao uso destas substâncias em reações de Diels-Alder^{23,24} e fotoreações²⁵. Em diversas investigações realizadas com estas substâncias em nossos laboratórios, ficou evidenciado que a dupla ligação no anel imídico representa um fator estrutural muito importante para a atividade biológica, possivelmente devido à adição de grupos sulfidril da enzima do sistema vital do microorganismo à esta dupla ligação^{15-18,26}. Esta constatação experimental levou-nos a obter diferentes compostos, com a preservação da dupla ligação no anel imídico, conforme mostram os esquemas 1 e 2.

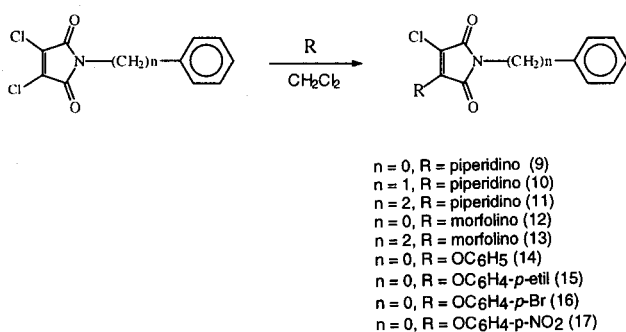
Para a síntese de 3,4-dicloro-N-aryl e N-alquilarilmaleimidas, reagiu-se anidrido-dicloromaleico com quantidades equimolares das aminas apropriadas, usando ácido acético como solvente sob refluxo. As reações são mostradas no esquema 1.

Por outro lado, as reações de dicloromaleimidas com aminas secundárias como piperidina e morfolina, ou fenóxidos, ocorrem com a substituição de um átomo de cloro, conforme indicado no esquema 2. A substituição do átomo de cloro ocorre provavelmente via um mecanismo de adição-eliminação, envolvendo um intermediário o qual perde um átomo de cloro para formar os produtos (Esquema 3).

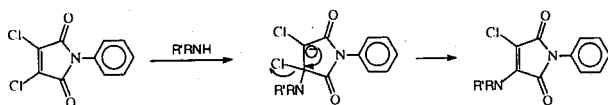
A troca de um segundo átomo de cloro por nucleófilos não foi observada nas condições experimentais estudadas. Este resultado pode ser atribuído às estruturas canônicas, sugeridas



Esquema 1.

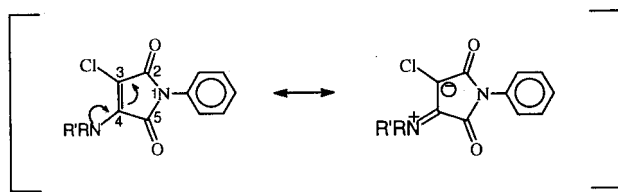


Esquema 2.



Esquema 3.

no esquema 4, que caracterizam uma elevada densidade eletrônica que torna pouco provável um ataque nucleofílico no carbono 3 do anel imídico.



Esquema 4.

Todos os compostos foram obtidos em rendimentos que variam de 54 a 95 %, sendo identificados e caracterizados através de métodos espectroscópicos usuais (IV, RMN de ¹H), espectrometria de massas (EM) e análise elementar (CHN).

A tabela 1 mostra os resultados obtidos para dicloromaleimidamidas contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, duas bactérias patogênicas^{27,28}, envolvidas em vários processos infecciosos.

Como pode ser observado, todos os compostos testados apresentaram efeito contra ambos microorganismos, cujos halos de inibição variam entre 11 e 23 mm. O composto (2) foi o mais eficaz contra *S. aureus* e *E. coli*, produzindo halos de inibição ligeiramente menores do que os antibióticos tetraciclina e ampicilina, usados como padrões para comparação, conforme tabela 1. O efeito antibacteriano demonstrado pelo composto (2) sugere que a distância entre o anel imídico e o anel aromático estabelecida por um grupo metileno, parece ser um fator estrutural importante, fato que precisa ser confirmado pela determinação da CIM. Outro dado experimental observado, foi o decréscimo dos halos de inibição com a variação dos grupos substituintes no anel aromático, sugerindo a influência de fatores eletrônicos pela introdução de grupos polares, particularmente conjugados ao sistema imídico, assim como, pela influência de fatores estéricos na interação destas moléculas com o receptor biológico.

Tabela 1. Avaliação da atividade antibacteriana de dicloromaleimidamidas pelo método de difusão em agar

Composto	n	X	Concentração (mM)	<i>E. coli</i> * (mm)	<i>S.aureus</i> * (mm)
1	0	H	82,98	13	12
2	1	H	78,43	21	23
3	2	H	74,34	16	17
4	0	4-CH ₃	78,43	15	15
5	0	4-OCH ₃	73,80	11	12
6	0	4-NO ₂	69,93	12	13
7	0	4-Cl	72,72	11	11
8	0	3,4-Cl ₂	64,72	11	12
Tetraciclina	-	-	6,76	26	22
Ampicilina	-	-	8,64	27	29

* Os valores referem-se ao diâmetro de inibição medido em mm a partir do halo de crescimento ao halo da zona de inibição. Os compostos sintetizados foram usados na concentração de 200 mg/10ml em DMSO. Tetraciclina e Ampicilina foram usadas na concentração de 30 mg/10ml.

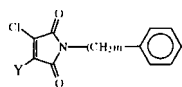
A substituição do átomo de cloro por nucleófilos nas dicloromaleimidamidas levou a uma considerável mudança no efeito biológico, conforme tabela 2. Como pode ser notado, a introdução de grupamentos não planares, como piperidino ou morfolino na posição 4 do anel imídico levou a compostos totalmente inativos (9-13), tanto contra *Staphylococcus aureus* como para *Escherichia coli*. Estes resultados confirmam e estendem estudos anteriores que mostram que a introdução de grupos como piperidino ou morfolino no anel imídico das maleimidamidas levou a compostos inativos como antibacterianos¹⁵⁻¹⁷.

Por outro lado, a introdução de sistemas rígidos, mais planares, como fenóxidos na posição 4 do anel imídico, fornecem os compostos (14-17), que apresentam ação antibacteriana comparável à apresentada pelas dicloromaleimidamidas.

Estes efeitos podem estar relacionados com os seguintes fatores:

- a planaridade da molécula, possibilitando uma melhor interação com o receptor biológico³².
- a quebra da molécula, neste caso atuando como pró-fármaco, já que o fenóxido é um bom grupo de saída, favorecendo a adição de grupos sulfidril da enzima do sistema vital do microorganismo à dupla ligação no anel imídico²⁶.

Tabela 2. Avaliação da atividade antibacteriana de 3-cloro-4-substituída-N-aryl e N-alquilarmaleimidadas pelo método de difusão em agar.



Composto	n	Y	Concentração (mM)	<i>E.coli</i> * (mm)	<i>S. aureus</i> * (mm)
9	0	piperidino	68,78	—	—
10	1	piperidino	65,62	—	—
11	2	piperidino	62,74	—	—
12	0	morfolino	68,32	—	—
13	2	morfolino	62,35	—	—
14	0	fenóxido	66,89	16	13
15	0	4-etilfenóxi	61,16	15	13
16	0	4-bromofenóxi	53,05	14	12
17	0	4-nitrofenóxi	58,13	15	13
Tetraciclina	-	-	6,76	26	22
Ampicilina	-	-	8,64	27	29

* Os valores referem-se ao diâmetro de inibição medido em mm a partir do halo de crescimento ao halo da zona de inibição. Os compostos sintetizados foram usados na concentração de 200 mg/10ml em DMSO. Tetraciclina e Ampicilina foram usadas na concentração de 30 mg/10ml.

— inativo

Analisando os resultados obtidos no presente estudo e comparando-os com estudos anteriores desenvolvidos com moléculas similares^{15,16}, sugere-se como importantes mudanças estruturais que devem ser realizadas: a substituição de átomos de cloro por outros substituintes, a mudança dos grupos carbonílicos do anel imídico e a mudança dos metilenos como grupos de ligação entre o anel imídico e o anel aromático.

PARTE EXPERIMENTAL

1. Ensaios biológicos

- Os compostos em estudo foram testados nas concentrações de 200µg/10µl em dimetilsulfóxido (DMSO).
- As bactérias utilizadas foram *Staphylococcus aureus* ITAL SFCO 001 e *Escherichia coli* ITAL ESCH 001, obtidas do ITAL (Instituto de Tecnologia de Alimentos) em Campinas - SP.
- Metodologia²⁹: O método utilizado foi o de difusão radial em agar nutriente, inoculado com as bactérias anteriormente ativadas em caldo de infusão de cérebro e coração. Posteriormente a turbidez foi corrigida através de comparação com a escala de MacFarland. Após a inoculação das bactérias, depositou-se discos de papel esterilizado e adicionou-se aos mesmos os compostos na concentração desejada, dissolvidos em DMSO. As placas foram incubadas a 37°C por 18 horas quando então foram efetuadas as leituras dos halos de inibição (em mm). Paralelamente, foram feitos controles apenas com o solvente utilizado para dissolver os compostos em estudo.

2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS:

Síntese de 3,4-dicloro-N-aryl e N-alquilarmaleimidadas (1-8)

3,4-Dicloro-N-fenilmaleimida (1)

Ao anidrido 3,4-dicloromaleico (8,4g, 50mmol) foi adicionado ácido acético glacial (80mL) e a mistura foi aquecida até refluxo. Anilina (4,8g 50mmol) foi adicionada e a mistura refluxada por mais 2 horas. Após, a mistura foi colocada sobre água e gelo (250mL). O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e recristalizado em etanol para obter o produto (9,3g), Rdt = 77%. p.f 204-205°C (lit.³⁰ p.f. 205-206°C). Análise: Calculado para C₁₀H₅Cl₂NO₂: C, 49,62; H, 2,08; N, 5,79. Encontrado: C, 49,41; H, 2,18; N, 5,76. IV(KBr) = 1732, 1664(C=O), 1620 (C=C Ar) cm⁻¹. EM = 241, 243, 245 (M⁺), 177, 87.

nado ácido acético glacial (80mL) e a mistura foi aquecida até refluxo. Anilina (4,8g 50mmol) foi adicionada e a mistura refluxada por mais 2 horas. Após, a mistura foi colocada sobre água e gelo (250mL). O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e recristalizado em etanol para obter o produto (9,3g), Rdt = 77%. p.f 204-205°C (lit.³⁰ p.f. 205-206°C). Análise: Calculado para C₁₀H₅Cl₂NO₂: C, 49,62; H, 2,08; N, 5,79. Encontrado: C, 49,41; H, 2,18; N, 5,76. IV(KBr) = 1732, 1664(C=O), 1620 (C=C Ar) cm⁻¹. EM = 241, 243, 245 (M⁺), 177, 87.

3,4-Dicloro-N-benzilmaleimida (2)

Metodologia similar ao composto (1). Rdt = 84%. p.f 108-110°C. Análise: Calculado para C₁₁H₇Cl₂NO₂: C, 51,59; H, 2,76; N, 5,47. Encontrado: C, 51,19; H, 2,84; N, 5,43. IV(KBr) = 1721, 1674 (C=O), 1622 (C=C Ar) cm⁻¹. ¹H-RMN(CDCl₃) δ: 7,36-7,31 (m, 5H, ArH), 4,73 (s, 2H, NCH₂) ppm.

3,4-Dicloro-N-fenetilmaleimida (3)

Metodologia similar ao composto (1). Rdt = 86%. p.f 126-127°C. Análise: Calculado para C₁₂H₉Cl₂NO₂: C, 53,36; H, 3,36; N, 5,19. Encontrado: C, 52,88; H, 3,23; N, 5,06. IV(KBr) = 1726, 1670 (C=O), 1618 (C=C Ar) cm⁻¹. ¹H-RMN(CDCl₃) δ: 7,31-7,20 (m, 5H, ArH), 3,83 (t, 2H, NCH₂), 2,92 (t, 2H, CH₂) ppm.

3,4-Dicloro-N-p-metilfenilmaleimida (4)

Metodologia similar ao composto (1). Rdt = 90%. p.f 190-191°C (lit.³⁰ p.f 193-194). Análise: Calculado para C₁₁H₇Cl₂NO₂: C, 51,59; H, 2,76; N, 5,47. Encontrado: C, 51,20; H, 2,59; N, 5,32. IV(KBr) = 1732, 1678 (C=O), 1632 (C=C Ar) cm⁻¹; ¹H-RMN(CDCl₃) δ: 7,27-7,18 (m, 4H, ArH), 2,39 (s, 3H, CH₃) ppm.

3,4-Dicloro-N-p-metóxiifenilmaleimida (5)

Metodologia similar ao composto (1). Rdt = 86%. p.f 205-207°C (lit.³⁰ p.f 209-210°C). Análise: Calculado para C₁₁H₇Cl₂NO₃: C, 48,56; H, 2,59; N, 5,15. Encontrado: C, 48,17; H, 2,80; N, 5,11. IV(KBr) = 1730, 1625 (C=O), 1588 (C=C Ar) cm⁻¹; ¹H-RMN(CDCl₃) δ: 7,23 (d, 2H, ArH), 6,98 (d, 2H, ArH), 3,83 (s, 3H, OCH₃) ppm.

3,4-Dicloro-N-p-nitrofenilmaleimida (6)

Metodologia similar ao composto (1). Rdt = 85%. p.f 194-196°C. Análise: Calculado para C₁₀H₄Cl₂N₂O₄: C, 41,84; H, 1,40; N, 9,76. Encontrado: C, 40,12; H, 1,31; N, 9,24. IV(KBr) = 1730, 1630 (C=O), 1594 (C=C Ar) cm⁻¹; M.S 286, 288, 300 (M⁺), 256, 184, 177, 87.

3,4-Dicloro-N-p-clorofenilmaleimida (7)

Metodologia similar ao composto (1). Rdt = 78%. p.f 213-214°C (lit.³⁰ p.f 210-216°C). Análise: Calculado para C₁₀H₄Cl₃NO₂: C, 43,44; H, 1,46; N, 5,07. Encontrado: C, 42,91; H, 1,58; N, 4,89. IV(KBr) = 1732, 1640 (C=O), 1600 (C=C Ar) cm⁻¹; EM = 275, 277, 279, 281 (M⁺), 196, 153, 87.

3,4-Dicloro-N-3,4-diclorofenilmaleimida (8)

Metodologia similar ao composto (1). Rdt = 76%. p.f 203,5-205°C. Análise: Calculado para C₁₀H₃Cl₄NO₂: C, 38,63; H, 0,97; N, 4,50. Encontrado: C, 38,50; H, 1,09; N, 4,39. IV(KBr) = 1728, 1658 (C=O), 1618(C=C Ar) cm⁻¹; EM = 309, 311, 313, 315, (M⁺), 230, 187, 124, 87.

Síntese de 3-Cloro-4-substituída-N-aril e N-alquilarmaleimidás (9-17)

3-Cloro-4-piperidino-N-fenilmaleimida (9)

3,4-Dicloro-N-fenilmaleimida (1) (2,6g, 10,5mmol) foi dissolvida em cloreto de metileno (40mL), adicionou-se piperidina (1,8g, 21mmol) e esta solução foi agitada por 2 horas a temperatura ambiente. Após, evaporou-se o solvente a vácuo e recristalizou-se o produto com etanol obtendo-se (2,4g). Rdt = 79%. p.f 127-128°C. **Análise:** Calculado para C₁₅H₁₅ClN₂O₂: C, 61,97; H, 5,20; N, 9,63. Encontrado: C, 59,94; H, 5,53; N, 9,19. ¹H-RMN(CDCl₃) δ: 7,39-7,29 (m, 5H, ArH), 3,92 [sl, 4H, N(CH₂)₂], 1,72 (sl, 6H, 3x CH₂) ppm.

3-Cloro-4-piperidino-N-benzilmaleimida (10)

Metodologia similar ao composto (9). Rdt = 78%. p.f 53-54°C. **Análise:** Calculado para C₁₆H₁₇ClN₂O₂: C, 63,05; H, 5,62; N, 9,19. Encontrado: C, 61,97; H, 5,81; N, 8,96. ¹H-RMN(CDCl₃) δ: 7,35-7,26 (m, 5H, ArH), 4,63 (s, 2H, NCH₂), 3,86 [sl, 4H, N(CH₂)₂], 1,68 (sl, 6H, 3x CH₂) ppm.

3-Cloro-4-piperidino-N-fenilmaleimida (11)

Metodologia similar ao composto (9). Rdt = 80%. p.f 92-93°C. **Análise:** Calculado para C₁₇H₁₉ClN₂O₂: C, 64,05; H, 6,01; N, 8,79. Encontrado: C, 63,27; H, 6,28; N, 8,32. ¹H-RMN(CDCl₃) δ: 7,29-7,23 (m, 5H, ArH), 3,83 [sl, 4H, N(CH₂)₂], 3,70 (t, 2H, NCH₂), 2,86 (t, 2H, ArCH₂), 1,68 (sl, 6H, 3x CH₂) ppm.

3-Cloro-4-morfolino-N-fenilmaleimida (12)

Metodologia similar ao composto (9). Rdt = 71%. p.f 160-161°C. **Análise:** Calculado para C₁₄H₁₃ClN₂O₃: C, 57,44; H, 4,48; N, 9,57. Encontrado: C, 56,29; H, 4,81; N, 9,04. ¹H-RMN(CDCl₃) δ: 7,45-7,29 (m, 5H, ArH), 4,3 [t, 4H, O(CH₂)₂], 3,82 [t, 4H, N(CH₂)₂] ppm.

3-Cloro-4-morfolino-N-fenilmaleimida (13)

Metodologia similar ao composto (9). R = 73%. p.f 104-105°C. **Análise:** Calculado para C₁₆H₁₇ClN₂O₃: C, 59,91; H, 5,34; N, 8,73. Encontrado: C, 59,70; H, 5,69; N, 8,87. ¹H-RMN(CDCl₃) δ: 7,27-7,23 (m, 5H, ArH), 3,98 [t, 4H, O(CH₂)₂], 3,79 [t, 4H, N(CH₂)₂], 3,72 (t, 2H, NCH₂), 2,91 (t, 2H, ArCH₂) ppm.

3-Cloro-4-fenóxi-N-fenilmaleimida (14)

Ao fenol (2,6g, 28mmol) e trietilamimina (2,1g, 21 mmol) foi adicionada uma solução de 3,4-dicloro-N-fenilmaleimida (1) (1,7g, 7,0 mmol) em 200mL de cloreto de metileno, e mantida sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas. Após, a mistura foi extraída com ácido clorídrico aquoso 1M (4x 25mL), com hidróxido de sódio aquoso 10% (3x 25mL) e com água (3x 25mL), seco com MgSO₄ e o solvente evaporado sob vácuo. Recristalizou-se o produto com etanol, obtendo-se (1,65g). Rdt = 79%. p.f 133-134°C (lit.³¹ p.f 132,5-133,5°C). **Análise:** Calculado para C₁₆H₁₀ClNO₃: C, 64,12; H, 3,36; N, 4,67. Encontrado: C, 64,01; H, 3,59; N, 4,49. IV(KBr) = 1725, 1658 (C=O), 1616 (C=C Ar) cm⁻¹. EM = 299, 301 (M⁺), 206 (M-OPh), 196(M-C₃ClO₂), 138 (ArNCCl)⁺, 103 (C₃ClO₂)⁺.

3-Cloro-4-(4-etilfenóxi)-N-fenilmaleimida (15)

Metodologia similar ao composto (14). R = 78%, p.f 91,5-92,5°C. **Análise:** Calculado para C₁₈H₁₄ClNO₃: C, 65,96; H,

4,31; N, 4,27. Encontrado: C, 65,75; H, 4,60; N, 4,22. IV(KBr) = 1726, 1653 (C=O), 1611(C=C Ar) cm⁻¹; EM = 327, 329 (M⁺), 224 (M⁺-C₃ClO₂), 206(M⁺-OAr), 138 (ArNCCl)⁺, 103 (C₃ClO₂)⁺; ¹H-RMN(CDCl₃) δ: 7,50-7,35 (m, 5H, ArH), 7,22 (d, 2H, ArH), 7,11 (d, 2H, ArH), 2,66(q, 2H, CH₂), 1,25 (t, 3H, CH₃) ppm.

3-Cloro-4-(4-bromofenóxi)-N-fenilmaleimida (16)

Metodologia similar ao composto (14). Rdt = 70%, p.f 115-116°C (lit.³¹ p.f 115-116,5°C). **Análise:** Calculado para C₁₆H₉BrClNO₃: C, 50,76; H, 2,40; N, 3,70. Encontrado: C, 50,60; H, 2,62; N, 3,81. IV(KBr) = 1722, 1649 (C=O), 1608 (C=C Ar) cm⁻¹; EM = 377, 379, 381 (M⁺), 274 (M⁺-C₃ClO₂), 206 (M⁺-OAr), 138 (ArNCCl)⁺, 119(ArNCO)⁺, 103 (C₃ClO₂)⁺.

3-Cloro-4-(4-nitrofenóxi)-N-fenilmaleimida (17)

Metodologia similar ao composto (14). Rdt = 54%. p.f 166-168°C. **Análise:** Calculado para C₁₆H₉ClN₂O₅: C, 55,75; H, 2,63; N, 8,13. Encontrado: C, 54,83; H, 2,96; N, 7,71. IV(KBr) = 1728, 1660 (C=O), 1614 (C=C Ar) cm⁻¹; EM = 344, 346 (M⁺), 241 (M⁺-C₃ClO₂), 138 (ArNCCl)⁺, 119 (ArNCO)⁺, 103 (C₃ClO₂)⁺.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq, CAPES e ProPPEX/UNIVALI pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Barreiro, E. J.; *Quím. Nova* **1991**, *14*, 179.
2. Montanari, C. A.; *Quím. Nova* **1995**, *18*, 56.
3. Patani, G. A.; La Voile, E. J.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147.
4. Cechinel Filho, V.; Yunes, R. A.; *Quím. Nova* **1998**, *21*, 99.
5. Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R.; *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 479.
6. Andricopulo, A. D.; Dissertação de Mestrado, UFSC, Florianópolis-SC 1996.
7. Pavlov, S.; Bogovac, M.; Arsenijevic, L.; Arsenijevic, V.; *Pharmazie* **1990**, *45*, 286.
8. Ishizumi, K.; Kojima, A.; Antoku, F.; *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2288.
9. Gam, G. T.; Jeong, J. G.; Lee, N. J.; Lee, Y. W.; Ha, C. S.; Cho, W. J.; *Journal of Applied Polymer Science* **1995**, *57*, 219.
10. Poupaert, J. H.; Hamoir, G.; Bardeaux, P.; Lambert, D.; Hémichart, J. P.; *J. Pharm. Pharmacol.* **1995**, *47*, 89.
11. Cruz, A. B.; Cruz R. C.; Cechinel Filho, V.; Junior, D. A.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; *Rev. Latinoamer. Quím.* **1996**, *25*, 10.
12. Suarez, A. I. T.; Camacho, M. A.; *Armazem. Forsch. Drug Res.* **1994**, *44*, 81.
13. Cechinel Filho, V.; Corrêa, R.; Calixto, J. B.; Nunes, R. J.; Pinheiro, T. R.; Andricopulo, A. D.; Yunes, R. A.; *Il Farmaco*, **1998**, *53*, 55.
14. Tempesta, M. S.; Corley, D. G.; Beutler, J. A.; Metral, C. J.; Yunes, R. A.; Giacomozzi, C. A.; Calixto, J. B.; *J. Nat. Prod.* **1988**, *3*, 617.
15. Cechinel Filho, V.; Cruz, A. B.; Corrêa, R.; Gonzaga, L. V.; Moretto, E.; Calixto, J. B.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; *Rev. Latinoamer. Quím.* **1994**, *23*, 116.
16. Cechinel Filho, V.; Pinheiro, T.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; Cruz, A. B.; Moretto, E.; *Il Farmaco* **1994**, *49*, 675.
17. Corrêa, R.; Rosa, P. W.; Cruz, A. B.; Savi, A. O.; Cechinel Filho, V.; Nunes, R. J.; *Pharm. Sci.* **1996**, *2*, 353.
18. Cechinel Filho, V.; Pinheiro, T.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; Queiroz, E. F.; Lima, E. O.; *Quím. Nova* **1996**, *19*, 590.

19. Nunes, R. J.; *The Chemistry & Biological Activity of Cyclic Imidobenzenesulphonyl Derivatives*. PhD Thesis. The Hatfield Polytechnic, England 1986.
20. Cechinel Filho, V.; Nunes, R. J.; Calixto, J. B.; Yunes, R. A.; *Pharm. Sci.* **1995**, *1*, 399.
21. Cechinel Filho, V.; Vaz, Z.; Calixto, J. B.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; *Pharm. Sci.* **1996**, *2*, 199.
22. Corrêa, R.; Cechinel Filho, V.; Schlemper, V.; Rosa, P. W.; Pereira, P. I.; Nunes, R. J.; *Pharm. Sci.* **1997**, *3*, 67.
23. Corrêa, R.; Dissertação de Mestrado, UFSC, Florianópolis - SC 1997.
24. Cremlyn, R.; Swinbourne, F.; Nunes, R. J.; *Phosphorous and Sulfur*, **1987**, *3*, 65.
25. Ashaf, S. A.; Hill, J.; M'Hamed, A.; Zerizer, H.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6747.
26. Torgenson, D. C.; Hensley, W. H.; Lambrecht, J. A.; *Contrib. Boyce Thompson Inst.* **1963**, *22*, 67.
27. Andriole, V. T.; *Infecções do Trato Urinário*, Ed. Interlivros, Rio de Janeiro 1987.
28. Bier, O.; *Microbiologia e Imunologia*, Ed. Melhoramentos, 24 ed., São Paulo 1985.
29. Bauer, A. W.; Kirby, W. N. M.; Sherris, J. C.; Tenckhoff, M.; *The Amer. J. Clin. Pathol.* **1966**, *45*, 493.
30. Relles, H. M.; Schluenz, R. W.; *J. Org. Chem.* **1972**, *11*, 1742.
31. Relles, H. M.; Schluenz, R. W.; *J. Org. Chem.* **1972**, *23*, 3637.
32. Patrick, G. L.; *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York 1995.