

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese de três séries de compostos contendo o núcleo pirimidínico e sua avaliação farmacológica. Primeiro, foram sintetizados os compostos 4-amino-2,6-(diaril-dissubstituídos)-5-carbonitrila-pirimidínicos (**5a-h**), a partir de intermediários arilamidínicos e bisnitrílicos. Segundo, foram reduzidos os nitro-compostos (**5k-o**) às suas respectivas aminas 4-amino-2-(arilsubstituídos)-6-(*p*-amino)-5-carbonitrila-pirimidínicos (**6a-e**). A condensação das aminas com o anidrido ftálico levou à terceira série de compostos 4-amino-2-(*p*-arilsubstituídos)-5-ciano-6-{4-(*N*-ftalimidofenil)}-pirimidínicos (**7a-e**). As estruturas moleculares dos produtos foram confirmadas por métodos usuais de ressonância magnética nuclear de hidrogênios (RMN- H^1), espectrometria no infravermelho (IV), espectrometria de massas (MS) e análise elementar. Os compostos (**5a-h**) apresentaram propriedades antiinflamatórias, com intensidade percentual variando de 4,9%, para o composto menos ativo (**5e**), a 47,8% para o mais ativo. A relação Dose/Resposta destas drogas foi avaliada. Os dados obtidos tornaram possível a avaliação da Relação Quantitativa Estrutura-Atividade Biológica (QSAR). Foi possível a síntese de uma nova droga (**5i**) cuja atividade antiinflamatória prevista deveria ser maior. O modelo teórico foi confirmado experimentalmente. Os compostos **5b** e **5h** foram avaliados em testes de atividade antitumoral *in vivo* usando como droga padrão de comparação o lapachol. Os resultados mostram que os novos compostos são ativos contra dois tumores, o sarcoma 180 e o carcinoma de Erlich. O composto **5b** apresentou as melhores inibições (77,47 e 91,21%). Ensaio de atividade citotóxica foram levados a cabo utilizando células neoplásicas (NCI-H₂₉₂ e HEP₂) para avaliar a atividade *in vitro* dos compostos **7a-e** e **5b**. As drogas demonstraram baixa citotoxicidade frente às células HEP₂, sendo todas inativas contra as células NCI-H₂₉₂.

ABSTRACT

This work describes the synthesis of three series of compounds with pirimidinic ring and its pharmacological evaluations. First, the synthesis of compounds 4-amino-2,6-(diaryl-dissubstituted)-5-carbonitrile-pyrimidines (**5a-h**) were achieved starting from arylamidine and bisnitriles. Second, the nitro-compounds (**5k-o**) have been reduced to their respective amines 4-amino-2-(arilsubstituted)-6-(*p*-amino)-5-carbonitrile-pyrimidines (**6a-e**). Condensation of amines with phthalic anhydride yielded the third series of compounds 4-amino-2-(*p*-arylsubstituted)-5-cyano-6-{4-(N-phthalimidophenyl)}-pyrimidines (**7a-e**). The molecular structures of these products were confirmed by usual methods, like proton nuclear magnetic resonance (¹H-NMR), infrared spectroscopy (IR), mass spectrometry (MS) and elemental analyses. The compounds (**5a-h**) presented anti-inflammatory properties. The Dose/Response relationship of these drugs were made. The data obtained made possible the evaluation of the Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR). It was possible to synthesizes a new drug (**5i**) which is predicted to possess higher anti-inflammatory activity. The theoretical model has been confirmed experimentally. Compounds **5b** and **5h** were evaluated for antitumoral activity *in vivo* using lapachol as the standard drug. The results show that the new compounds are active against two tumors, sarcoma-180 and the Ehrlich carcinoma. Compound **5b** showed better inhibitions (77,47 and 91,21%). cytotoxical assays were carried out using neoplastic cells (NCI-H₂₉₂ and HEP₂) to evaluate *in vitro* the activity of compounds **7a-e** and **5c**. The drugs demonstrated low cytotoxicity against the HEP₂ cells. All the compounds were inactive over the NCI-H₂₉₂ cells.

