



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE
NOVOS 3,4-DI-HIDRO-2,6-DIARIL-4-OXO-PIRIMIDINA-5-
CARBONITRILAS**

FRANCISCO JAIME BEZERRA MENDONÇA JUNIOR

RECIFE - PE

Março, 2003

FRANCISCO JAIME BEZERRA MENDONÇA JUNIOR

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE NOVOS 3,4-DIHIDRO-2,6-DIARIL-4-OXO-PIRIMIDINA-5-CARBONITRILAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Síntese e Planejamento de Fármacos

ORIENTADOR: Prof^o. Dr. **Sebastião José de Melo**

Recife

2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

REITOR:

Prof.^o. Dr. Mozart Neves Ramos

VICE-REITOR:

Prof.^o. Dr. Geraldo José Marques Pereira

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof.^o. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof.^o. Dr. Paulo Roberto Freire Cunha

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE:

Prof.^o. Dr. José Thadeu Pinheiro

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS:

Prof.^a. Silvana Cabral Maggi

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS:**

Prof.^o. Dr. Davi Pereira de Santana

Ao meu pai, Francisco Jaime Bezerra
Mendonça que sempre serviu de exemplo de
vida para mim.

AGRADECIMENTOS

Especialmente a minha família, em primeiro lugar ao meu pai, por sempre ter me dado possibilidades de estudar e ter me guiado desde o início pelos longos caminhos do mundo científico e a minha mãe e irmã, que também sempre me incentivaram e me orientaram nos outros âmbitos de minha vida.

Ao prof. Dr. Sebastião José de Melo por ter aceitado me orientar e com extrema paciência e dedicação ter compartilhado uma pequena parte de seus conhecimentos.

Aos membros mais antigos do laboratório, Peter Skywalker, Ana Paula (APY) e Lea, pelo apoio, companherismo e por terem estado comigo me acompanhado durante a realização da parte experimental.

Aos professores Dr. Alexandre Góes e Dr. Antônio Rodolfo de Faria por além de terem contribuído de maneira expressiva para o desenvolvimento científico dessa dissertação, pelo incentivo e apoio, se mostraram como pessoas com quem sempre se pode contar.

Ao Prof. Dr. Bogdan Doboszewski, pelas grandes contribuições à nível acadêmico.

À professora Dr^a Janete Magali Araújo e ao acadêmico Paulo, pela orientação e realização dos testes microbiológicos.

A doutoranda Késia Peixoto e ao Prof. Dr. Carlos Roque por terem viabilizado a realização dos espectros de massa de alta resolução nas dependências da UNICAMP.

À central Analítica do DQF/UFPE e seus técnicos: Ricardo, Eliete e Érida, pela realização das análises espectrométricas de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio dos compostos sintetizados.

Aos Professores Dr. Haroudo Sátiro, Dra. Elba Lúcia e Dra. Miracy Muniz.

Aos demais professores dos Departamentos de Ciências Farmacêuticas e Antibióticos, pelo acréscimo de conhecimento.

Ao coordenador do programa de pós-graduação do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Prof. Dr. Davi Pereira de Santana.

À Sra. Iguaci, secretária do mestrado, por ter me aturado todo esse tempo e sempre me acolhido com atenção.

A minha ex-namorada Synthia, que com todo o carinho e paciência, me deu apoio e agüentou-me durante grande parte da minha formação acadêmica, principalmente nos momentos onde se precisava de maior tranqüilidade e cabeça fria.

Aos colegas, que se estivessem por aqui estariam compartilhando comigo esse momento: Fernando Malagueño, Karina Randau e Felixsandra.

Aos meus companheiros de mestrado e de longas datas Tereza Raquel, Valdere(Z) e Rosiel, que sempre me acompanharam desde os tempos remotos da minha formação acadêmica e científica.

A todos os demais colegas de Mestrado.

Á todos os demais amigos do Ex-Labsinfa, Fabiana, Janaína, Nádia, Tarcilo, Patrícia, Erik Ramo, Gustavo, Renata Fischer, Luciene e Késia.

Aos demais colegas e amigos, Diogo, Lamartine, Danilo, Janaína-CE, Souza Júnior (pituca), Junior-CE, Felipe (Kiko), Thiago (Peruca), Deborah, Luciana, Flávia, por todos os excelentes momentos que passamos juntos e dessa forma terem permitido que essa dissertação tivesse sido mais amena.

Ao CNPq, pela concessão da bolsa de estudo.

Não há alegria maior do que você estar fazendo as coisas que você gosta, cercado por pessoas que você gosta e sentir-se gostado e admirado por essas mesmas pessoas.

SUMÁRIO

Página

LISTA DE SIMBOLOGIAS E ABREVIACÕES**LISTA DE FIGURAS****LISTAS DE ESQUEMAS****RESUMO****ABSTRACT**

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	1
1.1.1 - ASPECTOS GERAIS.....	2
1.1.2 - ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE.....	6
1.1.3 - FENÔMENO DE DIMERIZAÇÃO.....	20
1.1.4 - FENÔMENO DE TAUTOMERISMO.....	22
1.1.5 - ATIVIDADES BIOLÓGICAS.....	25
OBJETIVOS.....	33
ARTIGOS.....	35
CONCLUSÕES.....	42
PERSPECTIVAS.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
ANEXOS.....	54

LISTA DE SIMBOLOGIAS E ABREVIACÕES

Δ	:	Aquecimento
Ac₂O	:	Anidrido acético
AcOH	:	Ácido acético
Boc	:	Tert-butiloxicarbonila
CAN	:	Nitrato Cérico Amoniacal
DABOs	:	4-(3H)-pirimidinonas-2,6-disubstituídas
DL₅₀	:	Dose Letal para 50% dos animais
DMF	:	Dimetilformamida
DMSO	:	Dimetil-sulfóxido
DMSO-d₆	:	Dimetilsulfóxido deuterado
Et₃N	:	Trietilamina
EtOH	:	Etanol
EtONa	:	Etóxido de sódio
IV	:	Espectrometria de infravermelho
Log P	:	Parâmetro de lipofilicidade
MeOH	:	Metanol
MeONa	:	Metóxido de sódio
MS	:	Espectrometria de massas.
MSA	:	Ácido metano sulfônico
NaHMDS	:	Amina sódica do bis(trimetilsilil)
P.F.	:	Ponto de fusão
Pi	:	Piperidina
PPA	:	Ácido polifosfórico
RMN¹H	:	Espectrometria de ressonância magnética nuclear de hidrogênio
S-DABOs	:	4-(3H)-pirimidinonas 2,5,6-trisubstituídas
SPS	:	Síntese em fase sólida
T.a.	:	Temperatura ambiente
TFA	:	Ácido trifluoroacético
THF	:	Tetrahidrofurano

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 : Estrutura das bases nitrogenadas.....	2
Figura 2 : Estrutura da Clorofila.....	3
Figura 3 : Estrutura de aminoácidos e vitaminas.....	3
Figura 4 : Estrutura geral de Pirimidinas e Pirimidinonas.....	5
Figura 5 : Estrutura geral de 2-Amino-4-pirimidinonas e pirimidinocrown éteres.....	21
Figura 6 : Dímeros cíclicos de 4-(3H)-pirimidinonas estabilizados por ligações de hidrogênio intermoleculares.....	21
Figura 7 : Dimerização 6-R-2-butilureidopirimidin-4-onas através de sistema DDAA...	22
Figura 8 : Formas tautoméricas de diversos heterocíclicos.....	23
Figura 9 : Equilíbrio químico entre as formas tautoméricas ceto-enol.....	23
Figura 10 : Estruturas monoméricas das formas tautoméricas lactima e lactâmicas.....	24
Figura 11 : Estrutura geral de DABOs e S-DABOs.....	26
Figura 12 : Estrutura geral de derivados 6-oxiranyl-metil-4-(3H)-pirimidinonas.....	26
Figura 13 : N-1 substituídos 5-halo-2-(1H)-pirimidinonas.....	28
Figura 14 : Antihistamínicos H ₁	29
Figura 15 : Antihistamínicos H ₂	29
Figura 16 : Estrutura geral de pirimidinonas com atividade herbicida.....	30
Figura 17 : Estruturas de pirimidinonas com atividades analgésicas e antiinflamatórias....	30
Figura 18 : Antagonistas seletivos da angiotensina II.....	32

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1 : Síntese de Pinner.....	6
Esquema 2 : Síntese de pirimidinonas a partir do ácido dicarboxílico acetona dietil éster	7
Esquema 3 : Condensação de arilamidinas com β - ceto éster-benzociclohepteno.....	7
Esquema 4 : Pirimidinonas condensadas a outros heterocíclicos.....	8
Esquema 5 : Obtenção de pirimidinonas através da condensação de intermediários de Michael com amidinas.....	8
Esquema 6 : Síntese de pirimidinonas condensadas a outros heterociclos via ciclocondensação de intermediários de Michael.....	9
Esquema 7 : Obtenção de 4-(3H)-pirimidinonas via ciclização regioseletiva de amidinas com cetenos diacetais e ditioacetais ou compostos alcóximetilênicos.....	10
Esquema 8 : Obtenção do ácido-1,6-dihidro-6-oxo-2-fenil pirimidino-5-carboxílico....	10
Esquema 9 : Síntese de 5-fluoro-4-pirimidinonas e bispirimidinonas.....	11
Esquema10 : Obtenção de 2-cloro pirimidinonas.....	11
Esquema11 : Obtenção de 2-R-5-etil-6-hidróxi-3-propargil-4-(3H)-pirimidinonas.....	12
Esquema12 : Obtenção da 2-(4-clorofenil)-4-oxo-6-fenil-3,4-dihidropirimidina-5-carbonitrila.....	12
Esquema13 : Obtenção de pirimidinonas a partir de pirimidinas.....	13
Esquema14 : Obtenção de pirimidinonas através de reação de ciclização.....	13
Esquema15 : Obtenção de dissubstituídas-7H-piroló-[2,3-d]-pirimidin-4-(3H)-onas.....	13
Esquema16 : Síntese de pirimidinonas via reação de cicloadição.....	14
Esquema17 : Obtenção de DABOs 2,6-disubstituídas-4-(3H)pirimidinonas usando SPS.	15
Esquema18 : Obtenção de S-DABOs-5-substituídos por ácidos carboxílicos através de SPS.....	16
Esquema19 : Síntese de pirimidinonas via reações de efeito dominó.....	17
Esquema20 : Obtenção do 5-ciano-4-hidróxi-2,6-diaril pirimidina.....	17
Esquema21 : Outra via de obtenção do 5-ciano-4-hidróxi-2,6-diaril pirimidina.....	18
Esquema22 : Síntese de tiazolidino-[3,2-a]-pirimidinonas.....	18
Esquema23 : Obtenção de pirimidinonas através da reação de Biginelli.....	19
Esquema24 : Síntese de 4-amino-2,6-diarilpirimidina-5-carbonitrilas.....	19

RESUMO

Compostos heterocíclicos do tipo pirimidinona são reconhecidos na terapêutica pela enorme riqueza de seu potencial farmacológico. Diversas atividades como: antiviral, antitumoral, antiinflamatórias, anticonvulsivantes, indutoras de interferon, antihistamínicas, antibióticas e herbicidas, entre outras, são extensamente relatadas na literatura. Numerosas reações de heterociclização que permitem a obtenção dessa classe de compostos são igualmente reconhecidas.

Baseado nessa diversidade de atividades e do conhecimento prévio de inúmeras viabilidades sintéticas, unido à nossa contínua busca para o desenvolvimento de pirimidinonas biologicamente mais ativas, vislumbramos a possibilidade de obtenção de novos derivados 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas, através de pequenas modificações de metodologias anteriores a fim de testar suas possíveis propriedades farmacológicas.

O método empregado para obtenção dos novos derivados pirimidinônicos, consistiu na reação de heterociclização produzida pela condensação de cloridratos de arilamidinas com benzilidenos derivados do cianoacetato de etila em meio metanólico sob ação da trietilamina.

As arilamidinas foram preparados em duas etapas a partir de nitrilas aromáticas, sendo a primeira etapa a síntese de sais de iminoéteres por reação de nitrilas sob ação do etanol anidro e ácido clorídrico como catalisador. Em seguida esses sais são submetidos à ação da amônia. Do outro lado, temos a síntese dos benzilidenos derivados do cianoacetato de etila (intermediário de Michael), que foram obtidos através de reação de condensação de Knoevenagel entre aldeídos aromáticos e cianoacetato de etila, utilizando um catalisador básico (Et_3N).

Os 6 (seis) novos compostos sintetizados através dessa metodologia adaptada foram depois de devidamente purificados e caracterizados quanto as suas propriedades físico-químicas obtidos com bons rendimentos e tiveram suas estruturas completamente elucidadas pelos métodos usuais de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN^1H), infravermelho (IV) e espectrometria de massas de alta resolução.

Os testes preliminares realizados, tendo em vista a avaliação das propriedades antimicrobianas dos compostos sintetizados, não demonstraram atividades promissoras, apenas sendo pouco ativos frente ao microorganismo *Bacillus subtilis*.

ABSTRACT

Heterocyclic compounds of pyrimidinones type are known in therapeutics for their enormous variety of pharmacological potential. Several activities such as: Antiviral, Antitumor, antiinflammatory, anticonvulsivant, interferon inductives, antihistaminic, antibiotics and herbicides among others extensively related in pharmacy literature. Numerous heterocyclization reactions which allow the attainment of these compounds in classroom are equally recognized.

Based on this diversity of activities and on previous knowledge of innumerable synthetic viabilities along with our continuous search for more active pyrimidinone biological development, we glimpse the possibility for now derivatives attainment of 3,4-dihydro-2,6-diaryl-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitriles, through small modifications of previous methodologies in order to test its possible pharmacological properties.

The method used for the attainment of new pyrimidinone derivatives consisted of a heterocyclization reaction for condensation of chloric arylamidines with benzilidines derived from the ethyl cyanoacetate in methanol environment under action of triethylamine.

The arylamidines had been prepared in two stages from aromatical nitriles being the first stage the synthesis of loosen imino ethers for reaction of nitriles under action of ethanol anidre and chloric acid as catalysis, after these experiments the loosen material is submitted to action of ammonia (NH₃). On the other hand, we have the benzilidines synthesis derived from ethyl cyanoacetate (named; intermediate of Michael), that the condensation reaction of Knoevenagel between aromatical aldehydes and ethyl cyanoacetate had been obtained through use of a basic catalyst (Et₃N).

The six newly obtained compounds through this proper methodology had been gotten with good yields and after duly purified and characterized the amount of physico-chemical properties, they had had its structures thoroughly elucidated by (NMR) nuclear magnetic resonance usual methods (IR) infrared spectra and high resolution mass spectrometry (MS).

Preliminary tests carried out in view of the antimicrobial properties assesment and of its synthesized compounds had not demonstrated promising activities, being only less active against *Bacillus subtilis*.

INTRODUÇÃO
E
REVISÃO DA LITERATURA

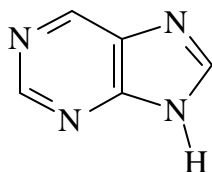
1.1.1 - ASPECTOS GERAIS

Os compostos orgânicos conhecidos apresentam uma enorme diversidade de estruturas. Muitas dessas estruturas apresentam em sua composição química, sistemas contendo anéis. Quando esses anéis são constituídos por outros átomos, (mais comumente, nitrogênio, oxigênio e enxofre), que não átomos de carbono, o composto pode ser classificado como sendo um heterocíclico.

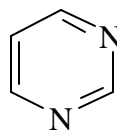
Os compostos heterocíclicos correspondem à classe de compostos que mais apresenta propriedades biológicas a serem exploradas: propriedades farmacêuticas, agroquímicas, e veterinárias são amplamente reconhecidas cientificamente. Além dessas aplicações nos ramos biológicos, podem ser utilizados ainda como agentes opticamente luminosos, antioxidantes, inibidores de corrosão, além de constituírem grande parte das estruturas de corantes e pigmentos (Gilchrist, 1992).

De uma forma geral, esses compostos estão extensamente distribuídos na natureza e são de importância fundamental para todos os sistemas biológicos, como pode ser ilustrado pelos exemplos a seguir:

- As bases nitrogenadas dos ácidos nucleicos (Fig.1) podem ser identificadas como sendo derivados dos anéis purínicos e pirimidínicos e são essenciais para o carregamento de todas as informações genéticas dos seres vivos, sendo ainda constituintes das estruturas do DNA e RNA;



Purinas



Pirimidinas

Figura 1: Estrutura das bases nitrogenadas

- A clorofila (Fig.2) e o grupo heme, como derivados de porfirinas, são os componentes necessários para a fotossíntese e transporte de oxigênio nas plantas superiores e nos animais respectivamente;

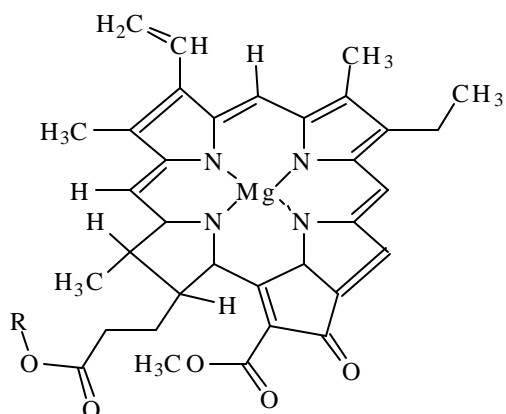


Figura 2: Estrutura da Clorofila

- Ingredientes essenciais para a dieta, como as vitaminas B₁ (tiamina), B₂ (riboflavina), B₃ (nicotinamida), B₆ (piridoxina) e a vitamina C (ácido ascórbico), assim como os aminoácidos denominados histidina, prolina e triptofano também são heterociclos (Fig.3).

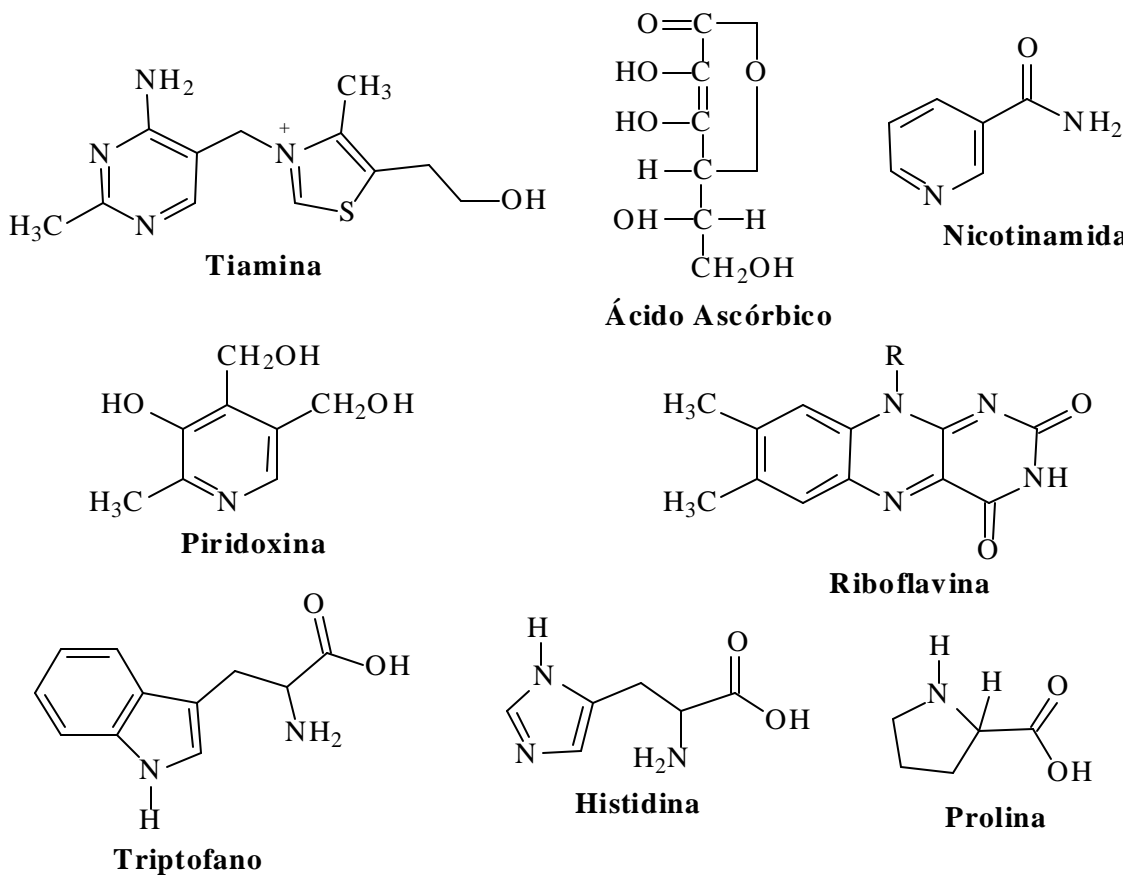


Figura 3: Estrutura de aminoácidos e vitaminas

Pode-se afirmar, sem sombra de dúvidas, que pelo menos 70% de todos os medicamentos comercializados no mundo e produtos que estão ainda em fases de testes clínicos e pré-clínicos para serem lançados no mercado farmacêutico, agroquímico e veterinário têm na sua estrutura química, núcleos heterocíclicos. Dentre os quais, 90% apresentam pelo menos 1 átomo de nitrogênio em suas estruturas.

Portanto não é de se estranhar, que sejam empenhados tantos esforços para sintetizar e descobrir novas propriedades de compostos heterocíclicos. Para esse objetivo, são utilizadas algumas estratégias para a síntese de novos compostos, incluindo os heterociclos bioativos.

Um dos métodos utilizados, ainda hoje, para a obtenção de novos fármacos é a modificação molecular, que é realizada utilizando como protótipo um composto matriz, possuidor de estrutura química e atividades biológicas bem conhecidas, e baseado nele são sintetizados novos compostos análogos ou homólogos (Montanari, 1995).

As variações estruturais desses análogos ou homólogos conferem às novas moléculas diferentes propriedades físicas e alteram a reatividade das moléculas, que por sua vez provocam mudanças na distribuição nas células e nos tecidos, no acesso aos sítios ativos de enzimas e receptores, nas velocidades de reação em tais sítios e nos modelos de excreção. Mesmo uma alteração aparentemente muito pequena na estrutura química pode assim revelar efeitos biológicos que haviam estado latentes ou eclipsados pelos efeitos colaterais do composto protótipo (Korolkovas, Burckhalter, 1982). Com isso, objetiva-se obter novos compostos mais potentes, mais seletivos e conseqüentemente com menores reações adversas.

Há mais de um século, vem sendo atribuído a diversos compostos heterocíclicos, interessantes atividades biológicas. Dentro dessa enorme classe de compostos encontram-se particularmente as pirimidinas e pirimidinonas (Fig.4), que consistem em 2 diazinas (compostos heterocíclicos de seis membros que contém 2 (dois) átomos de nitrogênio em sua estrutura nas posições 1 e 3 respectivamente).



Figura 4: Estrutura geral de Pirimidinas e Pirimidinonas

Estudos prevêm que as primeiras pirimidinas e pirimidinonas, assim como as outras bases nitrogenadas, podem ter tido sua origem nos mais remotos anos de existência de nosso planeta, antes da origem da vida, a partir de reações catalíticas em temperaturas moderadas do HCN e da formamida (Saladino, 2001).

Ambos núcleos (pirimidinas e pirimidinonas) são amplamente utilizados como intermediários em síntese orgânica, especialmente notáveis são suas utilizações na síntese de análogos nucleosídicos, a partir da reação com uma ribose ou outros açúcares, a fim desses compostos desenvolverem atividades antivirais (Niedballa, Vorbruggen, 1974; Efange, 1985; Cabral dos Santos, 2000).

No caso específico das pirimidinonas, diversos trabalhos anteriores demonstram o amplo espectro de atividades biológicas desses compostos. Diversos análogos, tem demonstrado atividades antiinflamatórias (Juby *et al.*, 1979; Boyd *et al.*, 2000; Skulnick *et al.*, 1986; Melo *et al.*, 1992), anticonvulsivantes (Melo *et al.*, 1992), indutoras de interferon (Fried *et al.*, 1980; Skulnick *et al.*, 1985).

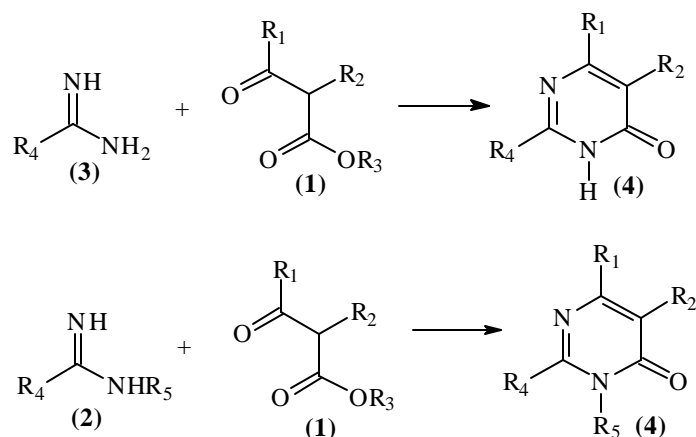
Propriedades antihistamínicas H₁ (Shishoo *et al.*, 2000) e H₂ (Höltje *et al.*, 1985; Spengler, Schunack, 1984), antibióticas (Djekou *et al.*, 2001), são igualmente mencionadas na literatura.

São conhecidas também atividades hipotensoras (Yarim *et al.*, 1999; Venkatesan *et al.*, 1994; Skulnick *et al.*, 1986), diuréticas (Skulnick *et al.*, 1986), antivirais (Nizi *et al.*, 1998; Wierenga, 1985; Botta *et al.*, 2001; Saladino *et al.*, 1998), antitumorais (Benneche *et al.*, 1991; Felczar *et al.*, 1996; Skulnick *et al.*, 1985) e herbicidas (Taylor, Roemmele *et al.*, 1997; Tice, Bryman, 2001; Jerewski *et al.*, 2001) entre diversas outras.

1.1.2 – ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE

Numerosas reações de heterociclicização permitem chegar a pirimidinas e pirimidinonas. Em duas publicações (Brown, 1962; Brown, 1984) são apresentadas 17 metodologias diferentes com o objetivo de se obter esses núcleos.

Uma das principais, mais simples e mais antigas vias de acesso a derivados pirimidinônicos, pode ser visto a seguir (Esquema 1) e foi descrito a mais de 100 anos atrás. Pinner (1889), descobriu que a reação de condensação de β -ceto ésteres (1) com amidinas substituídas (2) ou não (3), em meio básico de piperidina fornece diversas 4-(3H)-pirimidinonas (4).



Esquema 1: Síntese de Pinner

Reações de condensação de β -ceto ésteres com amidinas e/ou guanidinas substituídas ou não, em meio básico (MeOH/MeONa, Et₃N, Pi, CH₃COONa) também são descritas (Crăciun *et al.*, 1998; Jerewski *et al.*, 2001; Taylor *et al.*, 1997; Tice, Bryman, 2001) para obtenção de diversas classes de derivados pirimidinônicos.

Várias outras metodologias, baseadas nessa rota sintética, foram desenvolvidas, fazendo-se a substituição do cloridrato, nitrato ou sulfato de amidinas pelos mesmos sais de guanidinas, uréia, tiouréia, metilissouréias e metilissotiouréias.

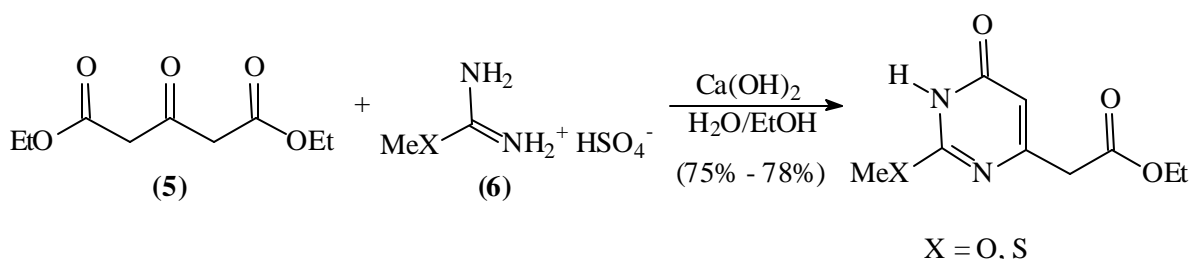
Como exemplos, podemos citar:

Fried *et al.* (1980) que descreveram a obtenção de 2-amino-6-fenil-4-(3H)-pirimidinonas a partir da reação de β -ceto ésteres com guanidina, com rendimentos que variam de 60% a 90%.

Jerewski *et al.* (2001) mostram uma variação desse método utilizando elevadas pressões (10-16 kbar).

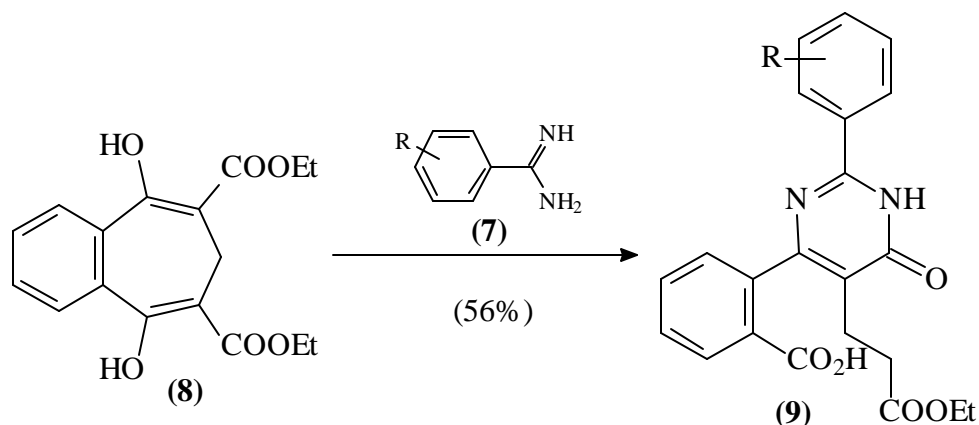
Botta *et al.* (1984) promoveram a condensação da tiouréia ou isotiouréia com β -ceto ésteres em meio de $\text{Ca}(\text{OH})_2$, gerando 6-Alquil e 5,6-dialquil-2-metóxi-4-(3H)-pirimidinona entre 70% e 90% de rendimentos.

Quinze anos mais tarde, Botta, *et al.* (1984) promoveram a heterociclização a partir do ácido dicarboxílico acetona dietil éster (5) com o sulfato de metilisouréia ou metilisotiouréia (6) (Esquema 2) (Botta *et al.*, 1999).



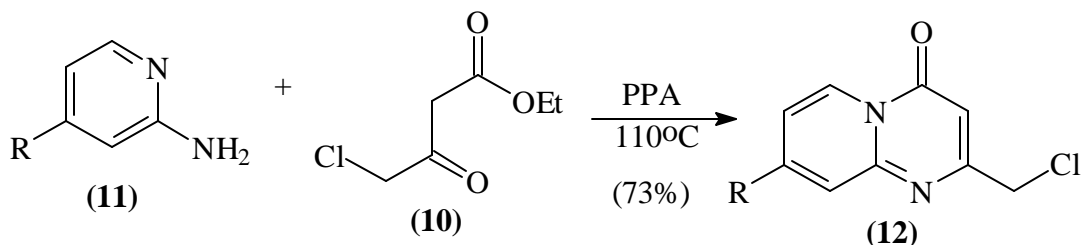
Esquema 2: Síntese de pirimidinonas a partir do ácido dicarboxílico acetona dietil éter.

A condensação de arilamidinas (7) com β -ceto éster-benzociclohepteno (8) fornece também 2,5,6-trissubstituídas-4-(3H)-pirimidinonas (9) (Esquema 3) (Muller *et al.*, 2001).



Esquema 3: Condensação de arilamidinas com β -cetoéster-benzociclohepteno.

Pirimidinonas condensadas a outros heterociclos (Esquema 4) podem ser obtidas fazendo-se a reação de β -ceto ésteres como o 4-cloro cetoacetato de etila (10) com amidinas “especiais” (cíclicas), por exemplo a 2-amino-4-R-piridina (11) em (PPA), fornecendo 2-clorometil-8-R-4H-pirido-[1,2-a]-pirimidin-4-onas (12) (Djekou *et al.*, 2001).

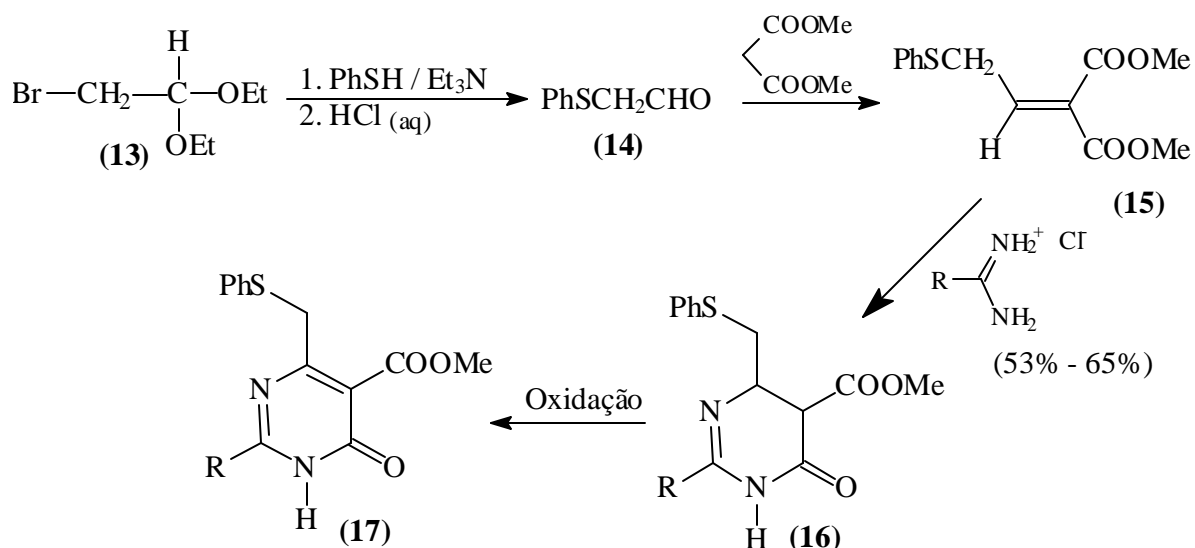


Esquema 4: Pirimidinonas condensadas a outros heterocíclicos.

Uma outra importantíssima rota para síntese de derivados pirimidinônicos que conta com inúmeros relatos na literatura é realizada através da condensação de intermediários de Michael com amidinas, guanidinas, uréia, tiouréia, metilouréias ou metilisotiouréias.

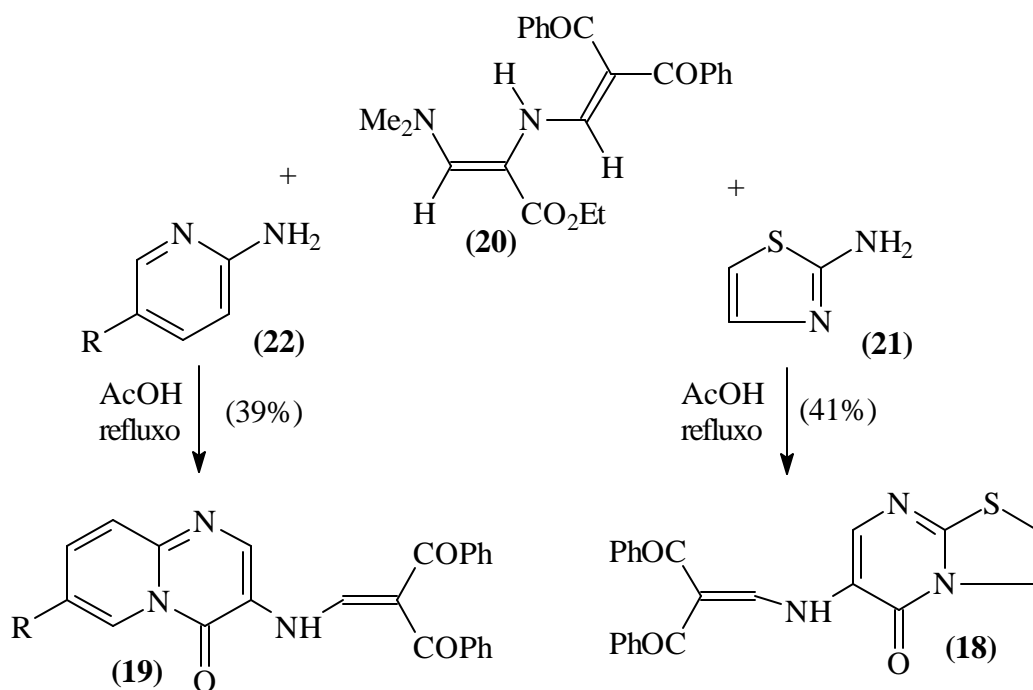
Dentro desse mesmo contexto, Taylor *et al.* (1997) promoveram a reação do bromoacetaldeído diacetal (13) com tiofenol na presença de Et_3N conduzindo ao feniltioacetaldeído (14) que sob ação do malonato de dimetila na presença de Ac_2O resulta no dimetil-2-feniltiomalenomalonato (15).

Condensação desse intermediário de Michael extremamente ativo (15) com amidinas resultam em dihidropirimidinonas (16), que através de reação de oxidação fornece a respectiva pirimidinona (17) (Esquema 5) (Taylor *et al.*, 1997; Veale *et al.*, 1993).



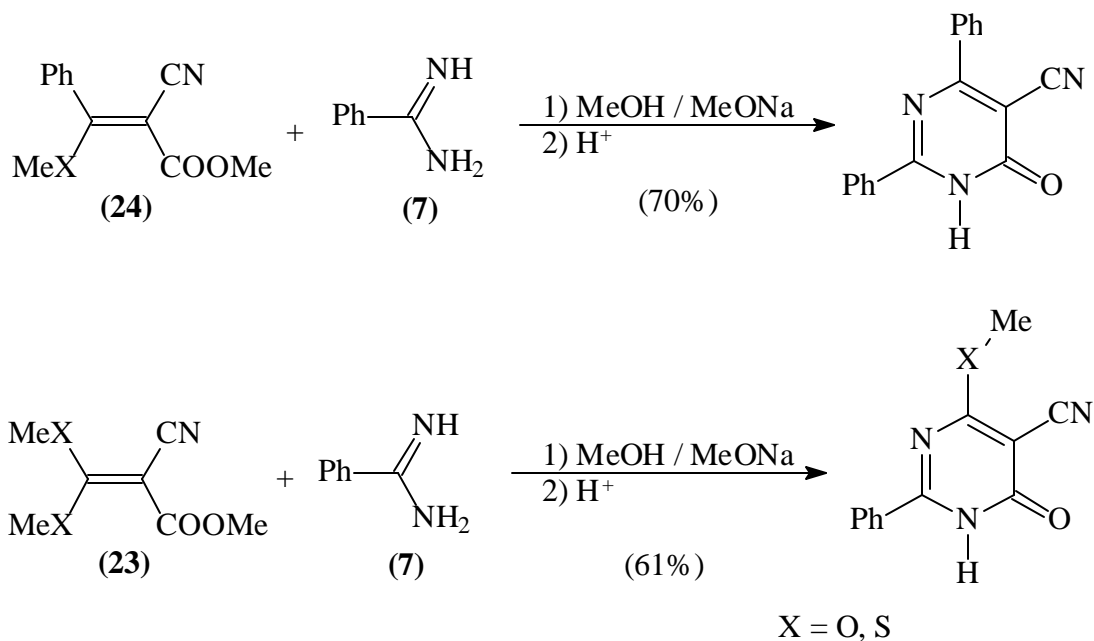
Esquema 5: Obtenção de pirimidinonas através da condensação de intermediários de Michael com amidinas.

Soršak *et al.* (1998), dentro desse mesmo contexto, descreveram a obtenção de 5-H-tiazolo-[3,2-a]-pirimidin-5-ona (18) e 4-H-pirido-[1,2-a]-pirimidin-4-ona (19) a partir da condensação de 2-[(2,2-dibenzoil)etenil]-amino-3-dimetil-aminopropionato de etila (20) com 2-aminotiazol (21) ou 2-aminopiridina (22) em meio de AcOH sob refluxo, segundo esquema 6 a seguir.



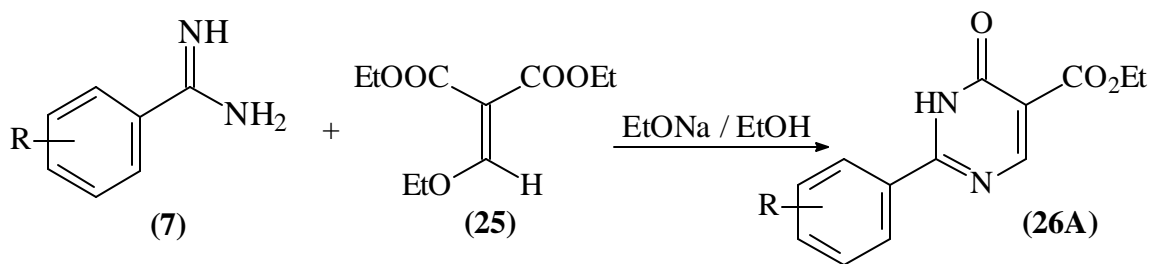
Esquema 6: Síntese de pirimidinonas condensadas a outros heterociclos via ciclocondensação de intermediários de Michael.

Uma pequena modificação da metodologia proposta por Taylor *et al.* (1997) permite a obtenção de diversos outros análogos de pirimidinas e pirimidinonas substituídas e é descrita por Lorente *et al.* (1995) a partir de reações de ciclização regioseletiva de: benzamidas, tiobenzamidas, tiouréia e amidinas (7) com cetenos diacetais e ditioacetais (23) ou compostos alcóximetilênicos (24) (Esquema 7).



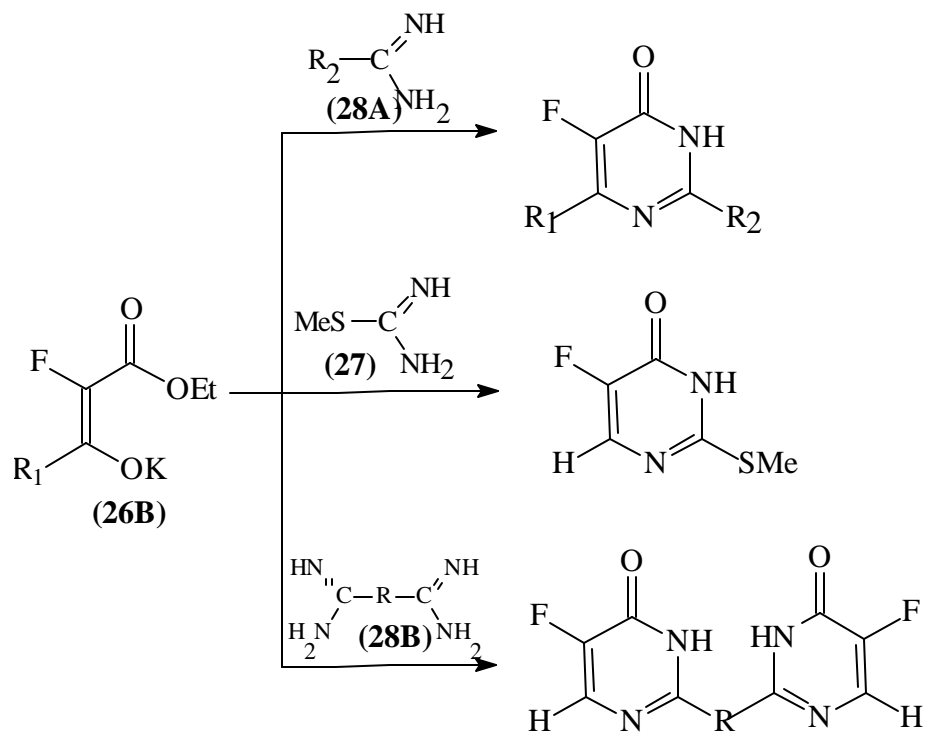
Esquema 7: Obtenção de 4-(3H)-pirimidinonas via ciclização regioseletiva de amidinas com cetenos diacetais e ditioacetais ou compostos alcoximetilênicos.

Variações do método incluem: condensação de amidinas (7) com etoximetileno malonato de dietila (25) através de catálise básica fornecendo o éster etílico do ácido-1,6-dihidro-6-oxo-2-fenil pirimidino-5-carboxílico (26A) (Juby *et al.*, 1979) (Esquema 8).



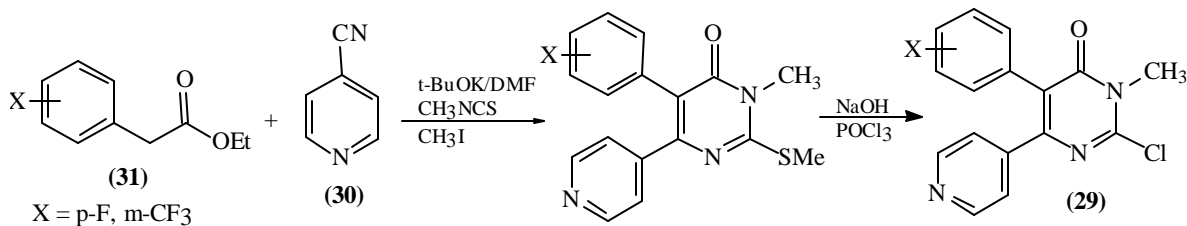
Esquema 8: Obtenção do ácido-1,6-dihidro-6-oxo-2-fenil pirimidino-5-carboxílico

Processo semelhante é utilizado por Melo *et al.*, (1992) para sintetizar pirimidinonas 5-fluoradas e bispirimidinonas, que puderam ser obtidas através da ciclização de um éster α,β -insaturado no caso, o sal sódico ou potássico de fluoromalonaldeído de etila (26B) com S-alkil tiouréia (27), cloridrato de guanidina, ou diversas outras amidinas (28A) e (28B) (Esquema 9).



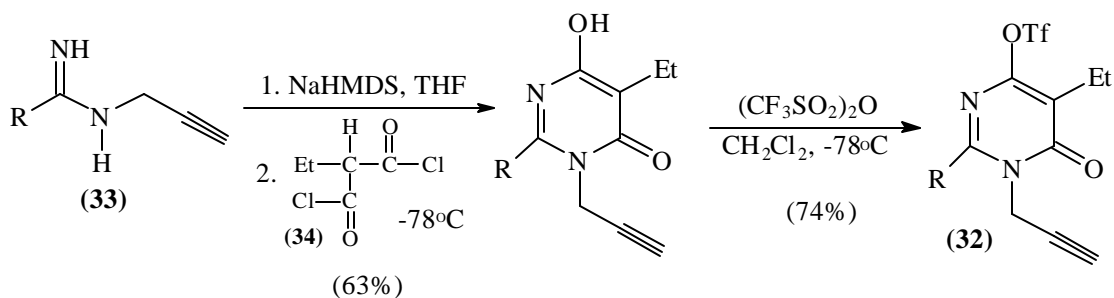
Esquema 9: Síntese de 5-fluoro-4-pirimidinonas e bispirimidinonas

Zhang *et al.* (2002) mostraram como 2-cloropirimidinonas (29) podem ser obtidas com ótimos rendimentos (Esquema 10), a partir da reação de 4-ciano-piridina (30) com *p*-fluoro-fenil acetato de etila (31), em meio básico.



Esquema 10: Obtenção de 2-cloro pirimidinonas.

2-(2,6-dicloro-4-R)-5-etil-6-hidróxi-3-propargil-4-(3H)pirimidinonas (32) podem ser obtidas segundo Esquema 11, fazendo a reação entre amidinas N-substituídas (33), e dicloreto de 2-etilmalonila (34) ou outros β -ceto ésteres utilizando como catalizador básico a NaHMDS (Taylor *et al.*, 1997).

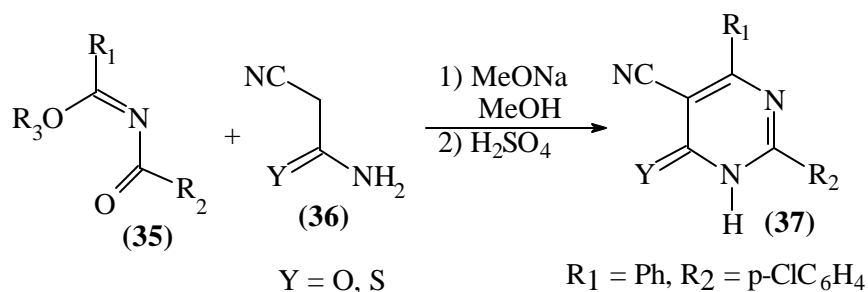


Esquema 11: Obtenção de 2-R-5-etil-6-hidróxi-3-propargil-4(3H)pirimidinonas.

Nos dois últimos casos apresentados foram introduzidos intencionalmente em diferentes posições do anel pirimidinônico bons grupos de saída, como o cloro (-Cl) em C-2 (Zhang *et al.*, 2002) e o triflato (-OTf) em C-6 (Taylor *et al.*, 1997) que permitem dessa forma a obtenção de muitos outros derivados do núcleo base através de simples reações de substituição nucleofílica.

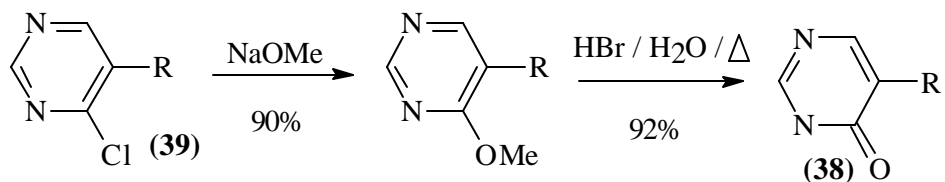
Outros métodos de síntese incluem, reações de N-acilamidas, que podem ser modificadas de maneira tal que se promova o aumento da reatividade do grupamento de carbonila. Dessa forma, permitindo que elas possam reagir regioseletivamente promovendo um ataque dinucleofílico sobre compostos como os alquil-N-acilimidatos promovendo reações de heterociclicização, fornecendo compostos do tipo: 2,4-dioxo-, 2-oxo-4-tioxo-, 4-oxo-, e 4-tioxo-pirimidine-5-carbonitrilas (Cuadrado *et al.*, 1984).

Reação com quantidades equimolares de alquil N-acilimidatos (35) e 2-cianoacetamida (36) numa solução de MeONa/MeOH reagindo por aproximadamente 12 horas, com posterior lavagem com H₂SO₄ fornece 4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas (37) (Esquema 12) (Cuadrado *et al.*, 1984).



Esquema 12: Obtenção da 2-(4-clorofenil)-4-oxo-6-fenil-3,4-dihidropirimidina-5-carbonitrila.

Vaillancourt *et al.* (1998) demonstraram uma outra alternativa para se obter derivados pirimidinônicos (38), em duas etapas, a partir de diversos precursores pirimidínicos (39) (Esquema 13).

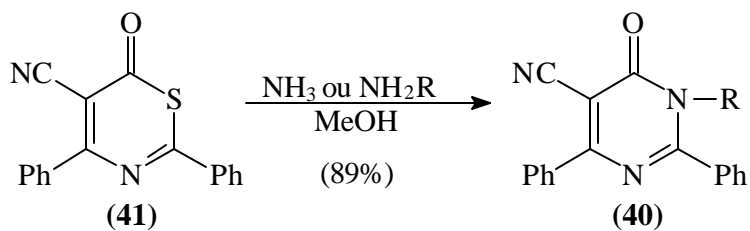


R = Alquil

Esquema 13: Obtenção de pirimidinonas a partir de pirimidinas.

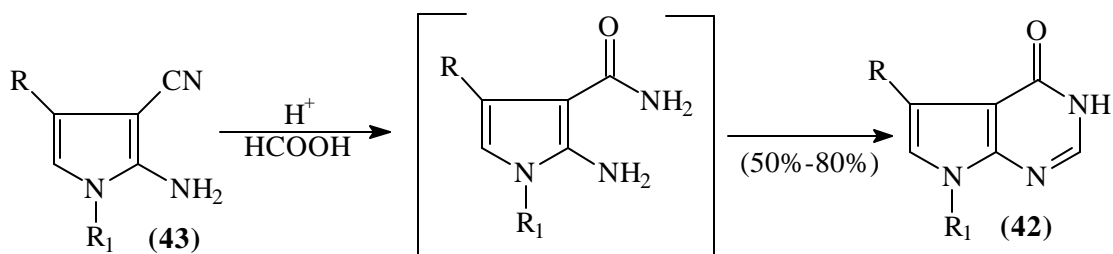
Esse método apresenta como conveniente a grande acessibilidade aos derivados pirimidínicos, que podem ser tanto comercialmente acessíveis quanto sintetizados, através das mais diversas metodologias (Cabral dos Santos, 2000).

Briel e Wagner (1985) descobriram uma via de obtenção de 2,6-diaril-3,4-dihidro-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila (40) através de reações de ciclização de tiazinas (41) com NH_3 ou aminas primárias em meio metanólico (Esquema 14).



Esquema 14: Obtenção de pirimidinonas através de reação de ciclização.

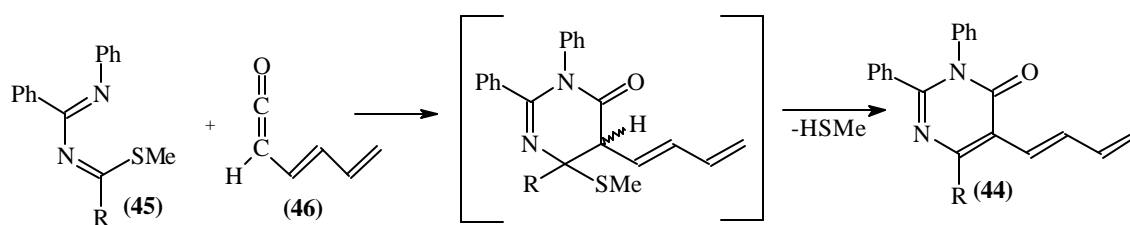
Dave, Shan (1998) obtiveram 7-H-pirolo-[2,3-d]-pirimidin-4-(3H)-onas dissubstituídas através de reação de ciclocondensação de pirróis 2-amino-3-ciano-1,4-dissubstituídos (43) com ácido fórmico (Esquema 15).



Esquema 15: Obtenção de dissubstituídas-7H-piroló[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onas.

Os métodos mais recentes para síntese de derivados pirimidinônicos, incluem: 1) reações de cicloadição (Sharma *et al.*, 1998); 2) síntese em suporte sólido (Nizi *et al.*, 1998; Botta *et al.*, 2001; Hamper *et al.*, 1999); 3) reações de efeito dominó (Nötzel *et al.*, 2002).

O esquema 16 representa uma maneira de como séries de pirimidinonas-1,3-dieno substituídas (44) podem ser obtidas através de uma nova e conveniente rota através de reações de cicloadição do tipo [4+2] envolvendo 1,3-diazabuta-1,3-dienos (45) com butadienilcetenos (46) em meio anidro de CH_2Cl_2 e Et_3N com rendimentos em torno de 30% (Sharma *et al.*, 1998).



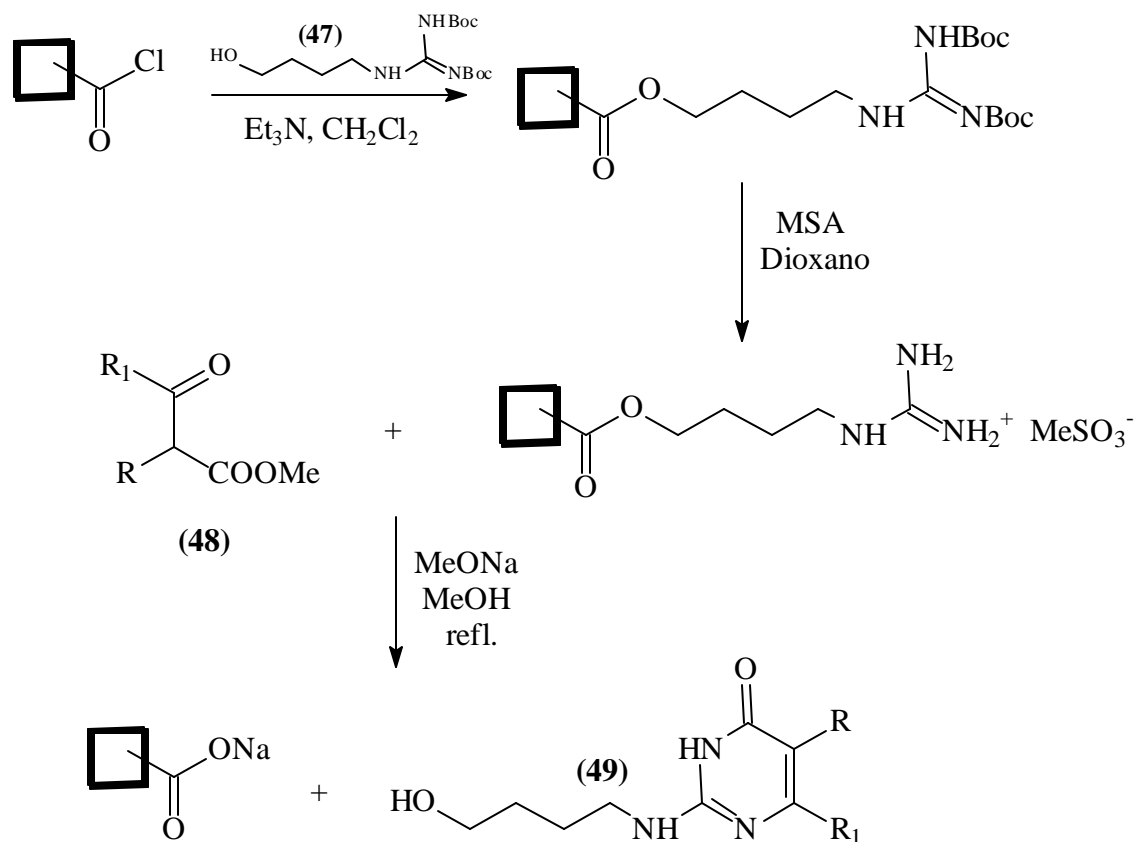
Esquema 16: Síntese de pirimidinonas via reação de cicloadição.

A síntese em fase sólida (SPS) representa uma importante função no desenvolvimento da química combinatória, principalmente devido ao fato de oferecer extraordinárias vantagens em termos de flexibilidade sintética, como: 1) a facilidade química; 2) a possibilidade de uso de grandes concentrações de reagentes conduzindo a reações completas; 3) os passos de eliminação da purificação que geram posterior impurezas e excesso de reagentes podem ser eliminadas por simples lavagem da fase sólida; 4) a possibilidade de automação do processo (Botta *et al.*, 2001).

Tendo em vista essas numerosas vantagens (Nizi *et al.*, 1998; Botta *et al.*, 2001) desenvolveram métodos de obtenção de 5,6-disubstituídas-4(3H)-pirimidinonas através de caminhos diretos e proveitosos (adaptações da metodologia de (Pinner, 1889)) através de SPS que, apresenta diversas vantagens, já supracitadas, quando comparada com a correspondente síntese em “fase líquida”.

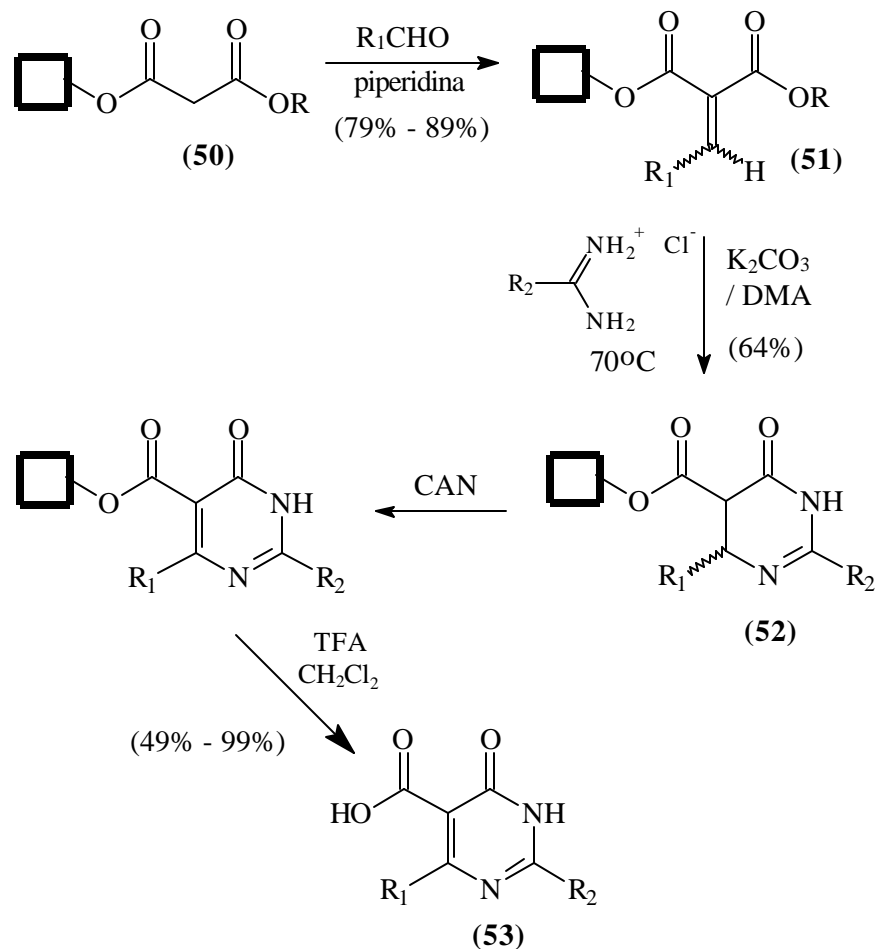
Uma das possibilidades de obtenção de pirimidinonas através da SPS é a realização da já conhecida reação de condensação de β -ceto ésteres com guanidinas (Esquema 17). Onde se promove inicialmente a imobilização de um derivado de guanidina devidamente

protegido (47) ao suporte sólido, nesse caso a resina de Merrifield modificada, que após desproteção é posta a reagir com o β -cetoéster (48) numa solução de MeONa/MeOH sob refluxo em 16 horas fornece 2,6-disubstituídas-4-(3H)-pirimidinonas (49) num rendimento de cerca de 38%, que podem ser liberadas posteriormente da resina, por simples clivagem (Nizi *et al.*, 1998).



Esquema 17: Obtenção de DABOs [2,6-disubstituídas-4-(3H)-pirimidinonas] usando SPS.

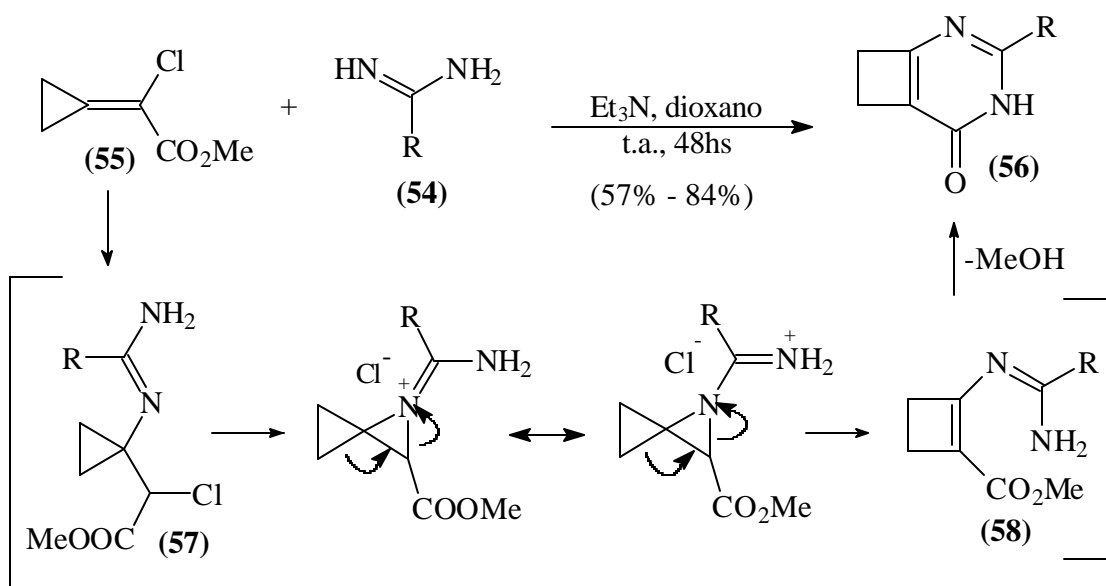
Outra maneira possível é fazendo-se uso da metodologia de Hamper *et al.* (1999) onde se obtém pirimidinonas substituídas em C-5 por ácido carboxílico através de um método direto (Esquema 18) que consiste na utilização da resina de Wang modificada, nesse caso utilizada como resina de malonato diéster (50) obtendo-se a formação de adutos de Knoevenagel a partir da reação com aldeídos aromáticos em meio alcalino, originando intermediários do tipo metileno malonato (51), que através da condensação com cloridratos de amidinas originam ésteres carboxílicos de dihidropirimidinonas (52). Oxidação com nitrato cérico amoniacal (CAN), seguido de clivagem com ácido trifluoro acético (TFA) fornece a pirimidinona (53) em excelentes rendimentos.



Esquema 18: Obtenção de S-DABOs-5-substituídos por ácidos carboxílicos através de SPS.

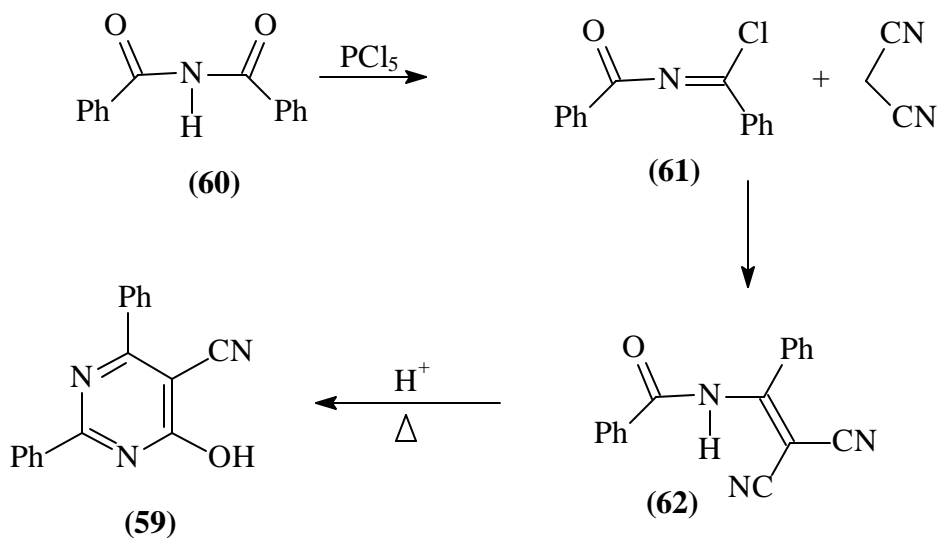
Já a obtenção de pirimidinonas via reações de efeito dominó consiste da adição de amidinas (54) sobre um intermediário de Michael “especial”, nesse caso o acetato de 2-cloro-2-ciclopropilideno (55), em meio básico, fornece, em um só passo, 2,4-diazabicyclo-[4.2.0]-octa-1(6),2-dien-5-ona (56) (Nötzel *et al.*, 2002) (Esquema 19).

O mecanismo dessa reação se processa inicialmente pelo adição de (54) sobre (55) fornecendo o aduto de Michael (57), que nas condições da reação, se rearranja a ciclobutenocarboxilato (58), que para finalizar sofre um ataque nucleofílico intramolecular do grupo amino sobre o metil éster, ciclizando e originando a pirimidinona (56).



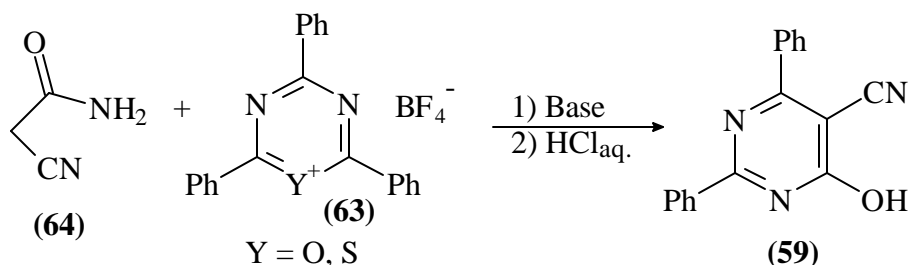
Esquema 19: Síntese de pirimidinonas via reações de efeito dominó.

Schmidt (1965) mostra que é possível também a síntese de derivados pirimidínicos do tipo 4-hidróxi-2,6-diaril-5-ciano-pirimidinas (59) (forma tautomérica hidróxi de 4(3H)pirimidinonas) a partir da reação de diacilamidas (60) com PCl_5 gerando (61) que reage com malononitrila fornecendo (62) que sob aquecimento em meio ácido conduz a uma heterociclização fornecendo diversas pirimidinas (59) (Esquema 20).



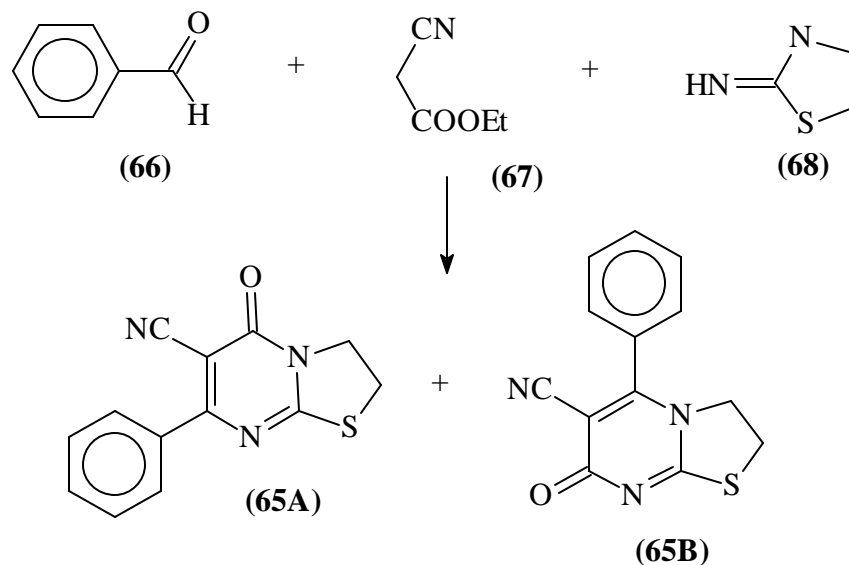
Esquema 20: Obtenção do 5-ciano-4-hidróxi-2,6-diaril pirimidina.

De outra forma, (59) pode também ser obtido através da reação de sais do tipo tetrafluoroborato de 2,4,6-Trifenil-1,3,5-thiadínio-1 (63) (Shibuya, 1982) ou perclorato ou 2,4,6-Trifenil-1,3,5-oxadiazínio-1 (Shibuya, Kurabayashi, 1973), fazendo reagir com compostos contendo um metileno ativo como por exemplo a cianoacetamida (64) em meio básico apresentando rendimentos finais em torno de 73% (Esquema 21).



Esquema 21: Outra via de obtenção do 5-ciano-4-hidroxi-2,6-diaril pirimidina.

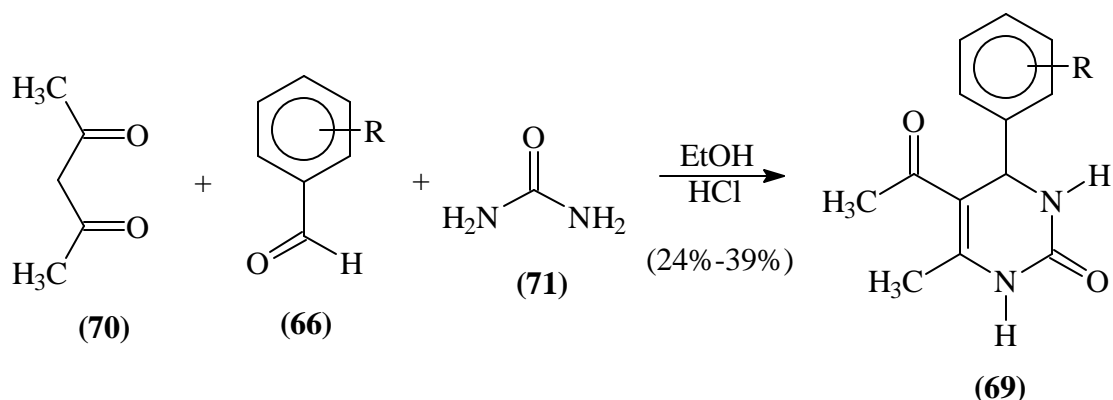
Nicolle (1990) propôs uma metodologia de obtenção de tiazolidino-[3,2-a]-pirimidinonas (65A) e (65B) através da reação de aldeídos aromáticos (66) com cianoacetato de etila (67) e amidinas “especiais” restringidas em um anel tiazólico (68) em meio básico (Esquema 22).



Esquema 22: Síntese de tiazolidino-[3,2-a]-pirimidinonas.

Yarim *et al.* (1999) similarmente propuseram a síntese de derivados 5-acetil-3,4-dihidro-6-metil-4-aryl-2-(1H)-pirimidinonas (69) que foram sintetizados através da reação

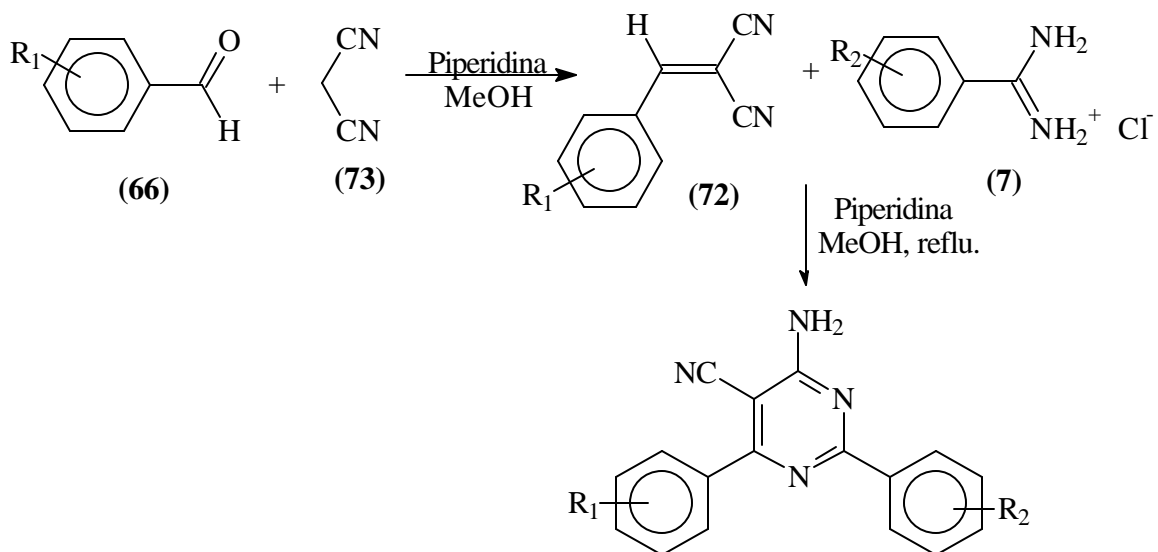
de Biginelli a partir da acetilacetona (70), uréia (71) e aldeídos aromáticos (66) em meio etanólico utilizando catalisador ácido (HCl) (Esquema 23).



Esquema 23: Obtenção de pirimidinonas através da reação de Biginelli.

Cabral dos Santos (2000) e Melo *et al.* (2002) desenvolveram uma metodologia adaptada do método descrito por Nicolle (1990), para síntese de 4-amino-5-ciano-2,6-diarilpirimidinas.

Essa nova estratégia de síntese, representada a seguir (Esquema 24) foi realizada através da condensação de benzilidenos derivados da malononitrila (72) (intermediário de Michael) previamente preparados através da reação de aldeídos aromáticos (66) com malononitrila (73) em meio básico (Reação de Knoevenagel) com cloridatos de arilamidinas (7) em meio alcalino.



Esquema 24: Síntese de 4-amino-2,6-diarilpirimidina-5-carbonitrilas.

Esse método se mostrou mais eficiente (apresentou melhores rendimentos dos produtos finais) que a metodologia anterior onde não eram isolados os intermediários bisnitrílicos (Cabral dos Santos, 2000) e se tornou a base para a realização da metodologia utilizada nessa dissertação.

1.1.3 – FENÔMENO DE DIMERIZAÇÃO

Estruturas supramoleculares são fundamentais para as funções biológicas e são responsáveis pela grande maioria das propriedades dos materiais biológicos conhecidos como por exemplo: as estruturas secundárias, terciárias e quaternárias das proteínas, dupla hélice do DNA, interações fármacos-receptores etc.

As moléculas em estruturas supramoleculares são ligadas entre si através de forças numerosas e relativamente fracas, quando comparadas com as ligações covalentes, mas que conferem certa rigidez à estrutura final, como são as ligações de hidrogênio, as interações de van der Waals e interações hidrofóbicas (Barreiro, Fraga, 2001).

Liao *et al.* (1996) sugerem que o anel pirimidínico apresenta potencial para a síntese supramolecular, assim como outros heterociclos o tem. Suposição essa, fundamentada no fato de compostos desse tipo apresentarem uma alta densidade de ligações doadoras e receptoras de ligações de hidrogênio dentro da mesma molécula, permitindo que essas moléculas possam resultar em numerosas ligações de hidrogênio intermoleculares, que possivelmente estabilizariam a estrutura final.

Amino-pirimidin-4-onas (74) (Liao *et al.*, 1996) e pirimidino éteres de coroa (75) (Bradshaw *et al.*, 1998) (Figura 5) são 2 (dois) exemplos onde pirimidinonas interagem entre si formando ligações de hidrogênio intermoleculares que estabilizam-se, de maneira semelhante aos pares de bases nitrogenadas encontradas nos ácidos nucleicos.

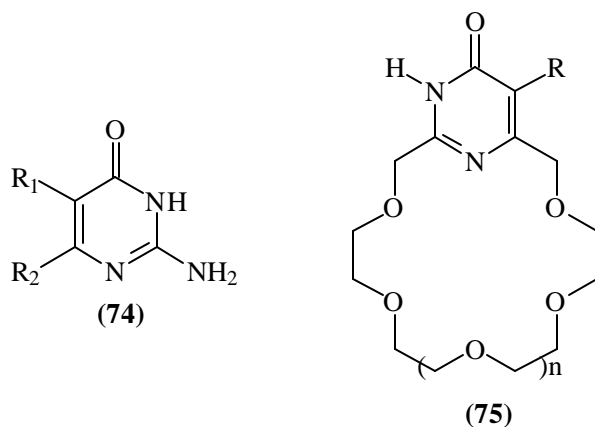


Figura 5: Estrutura geral de 2-Amino-4-pirimidinonas e pirimidinocrown éteres.

Boucher *et al.* (1995), um ano antes, já haviam verificado a existência de dímeros cíclicos contendo ligações de hidrogênio de compostos heterocíclicos, incluindo 2-piridonas e derivados de pirimidinonas.

As suposições anteriores são confirmadas através de estudos de cristalografia de raios-X, que demonstraram a existência de interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio, no estado sólido, entre diversas 4-(3H)-pirimidinonas ocasionando a formação de dímeros cíclicos desses compostos (Figura 6) (Vaillancourt *et al.*, 1998).

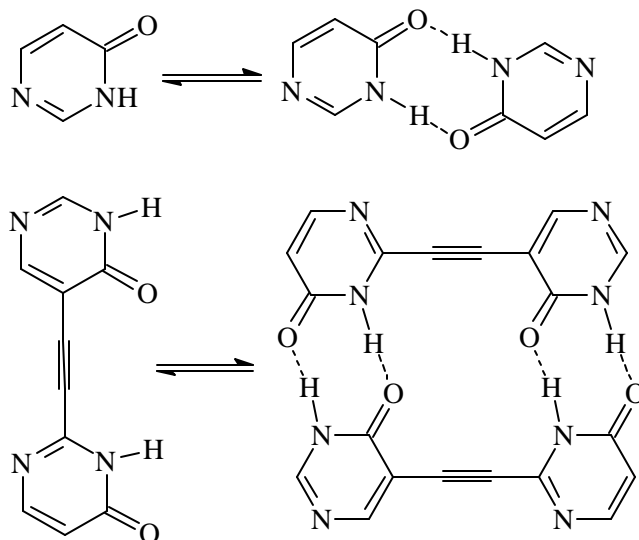


Figura 6: Dímeros cíclicos de 4(3H)-pirimidinonas estabilizados por ligações de hidrogênio intermoleculares.

Beijer *et al.* (1998) ampliaram esses estudos e demonstraram que além de 2-amino-pirimidinonas, 2-butilureidopirimidinonas-6-substituídas (76) também dimerizam, em estado sólido, numa conformação especial, através de quatro ligações de hidrogênio do tipo: doador-doador-aceptor-aceptor (DDAA) (Figura 7).

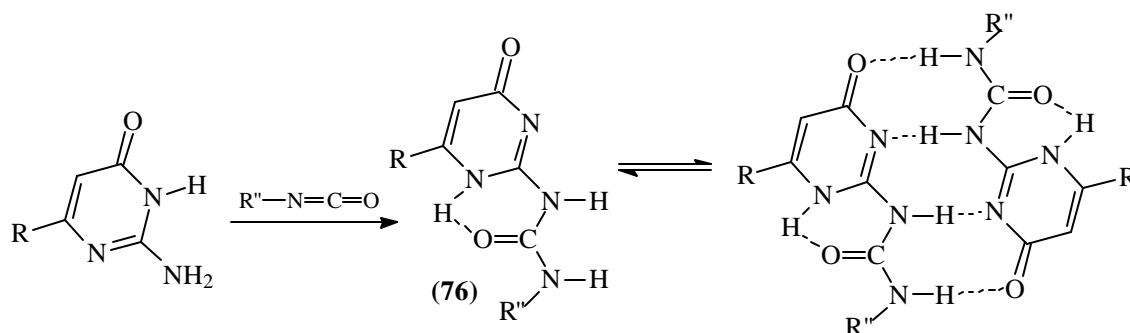


Figura 7: Dimerização de 6-R-2-butilureidopirimidin-4-onas através de sistema DDAA.

1.1.4 - FENÔMENO DE TAUTOMERIA

Em seu trabalho Crăciun *et al.* (1998) descreveram o fenômeno de tautomerismo de diversos heterociclos, incluindo pirimidinas e pirimidinonas. Esse estudo tem sido de grande importância devido ao fato de termos ciência de que a existência de cada uma das formas tautoméricas ser dependente do ambiente químico em que a molécula se encontra e, essa influência, no caso específico de pirimidinas é extremamente relevante visto a função desses compostos heterocíclicos na estrutura e função dos ácidos nucleicos.

Lapinski *et al.* (1992) descreveram a existência de pelo menos duas formas tautoméricas de diversos heterociclos, incluindo: 2-piridinonas, 2-tiopiridinas, 2-pirazinonas, tiopirazinonas, 3-piridazinonas, tiopiridazinonas, 2 e 4-pirimidinonas e 2 e 4-tiopirimidinas. Formas essas, perfeitamente identificáveis através de estudos de espectroscopia de I.V., que demonstraram bandas de absorções das duas formas tautoméricas (ceto e enol) dos compostos a seguir (Figura 8).

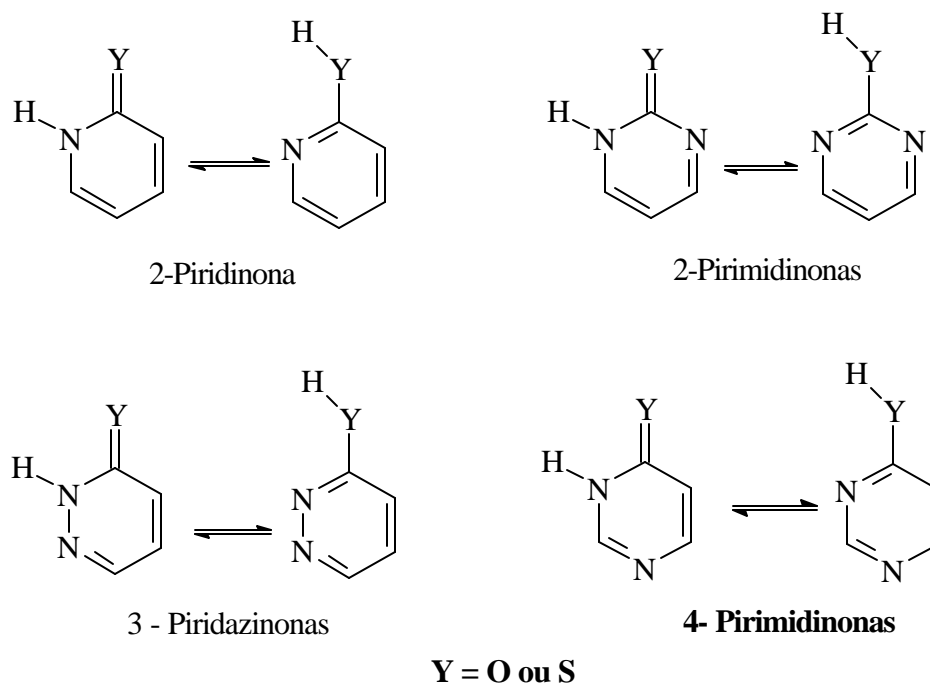


Figura 8: Formas tautoméricas de diversos heterocíclicos.

No caso das 4-pirimidinonas esse estudo constatou através de três métodos distintos que existe uma proporção de aproximadamente duas vezes mais a presença da forma ceto sobre a forma enólica (Figura 9).

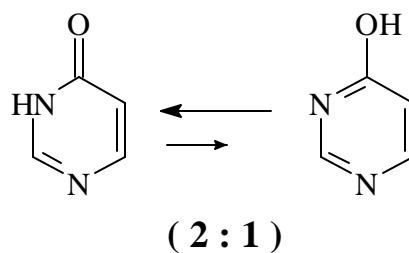


Figura 9: Equilíbrio químico entre as formas tautoméricas ceto-enol.

Diversos outros autores também citaram a existência dessas duas formas tautoméricas para as pirimidinonas (Liao *et al.*, 1996; Vaillancourt *et al.*, 1998; Beijer *et al.*, 1998).

Juby *et al.* (1979), Bradshaw *et al.* (1998) e Crăciun *et al.* (1998) vão mais além, e propõem que ao invés de existirem apenas duas formas tautoméricas para o núcleo

pirimidinônico existem três, que correspondem aos três diferentes sítios de protonação do anel: nos átomos de nitrogênio do anel (forneendo os tautômeros lactâmicos, N1 (77) e N3 (78)), e no exocíclico átomo de oxigênio (tautômero enol (79)) (Figura 10).

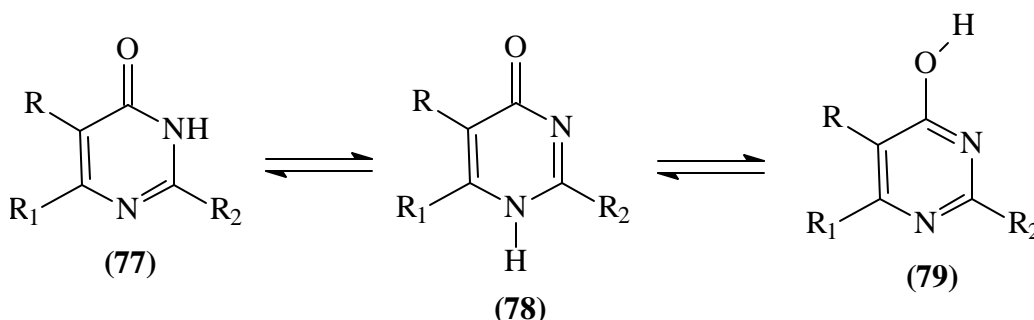


Figura 10: Estruturas monoméricas das formas tautoméricas lactima e lactâmicas.

Crăciun *et al.* (1998) afirmam também que a distinção entre as duas formas tautoméricas de lactamas não é uma tarefa fácil, e concorda com Lapinski *et al.* (1992) no fato de que a forma tautomérica prevalecente é a lactâmica 4(3H) (77) tanto em estado sólido quanto em solução.

Essas hipóteses de Crăciun *et al.* (1998) são sustentadas, por estudos de I.V., RMN¹H, RMN¹³C e NOEDIF .

Os dados de infravermelho demonstram entre outras coisas, que a frequência da banda de absorção da carbonila (C=O) desses tipos de compostos, encontram-se normalmente abaixo do esperado, isso podendo ser atribuído principalmente a ressonância com o par de elétrons do nitrogênio vicinal e em menor intensidade às interações intermoleculares do tipo de pontes de hidrogênio (Vaillancourt *et al.*, 1998; Crăciun *et al.* 1998).

Já os dados de RMN¹H, confirmam essas hipóteses devido ao fato de que o aparecimento dos singletos largos referente ao pico NH surgem em regiões de campo muito baixo, normalmente de 13.00 a 11.00 ppm, nos dando indícios da migração desse próton entre os átomos de nitrogênio e oxigênio vizinhos.

1.1.5 – ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Diversas pirimidinas e pirimidinonas, assim como seus nucleosídeos, têm uma grande significância biológica devido ao fato de exibirem uma enorme série de atividades antivirais e antitumorais.

Nos últimos anos, diversos derivados de uracila, pirimidinas e pirimidinonas substituídas nas posição C-5 e C-6 têm surgido como novas drogas com potencial de agentes para quimioterapia antiviral (Saladino *et al.*, 1998; Botta *et al.*, 1999).

É esperado que drogas que induzam os níveis séricos de interferons e/ou promovam um aumento da resposta imune, apresentem um amplo espectro para agentes antivirais, nessa situação se enquadram as pirimidinonas.

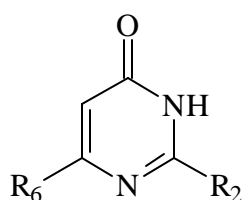
As atividades antivirais tem sido demonstradas, em vírus de RNA e de DNA, quando as drogas são administradas, tanto por via oral quanto por via parenteral (intraperitonal) (Wierenga, 1985).

Diversos relatos podem ser encontrados dessas atividades antivirais.

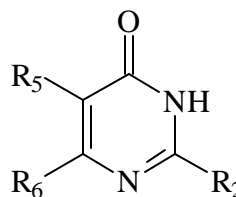
Botta *et al.* (1999) demonstraram que algumas pirimidinonas são eficientes e seletivas inibidoras do vírus da rubéola, que é um vírus que apresenta ainda um grande problema tanto médico, quanto social, cujos tratamentos disponíveis até o momento não tem se mostrado totalmente eficazes.

Nesse mesmo trabalho, Botta *et al.* (1999) referem-se a 3,4-dihidro-2-alcóxi-6-benzil-4-oxo-pirimidinas (DABOs) como possuidoras de potente e seletiva atividade contra o vírus da imunodeficiência tipo-1 (HIV-1).

Mais tarde, Nizi *et al.* (1998) e Botta *et al.* (2001) ratificaram essa afirmação, fornecendo dados convincentes de que 4(3H)-pirimidinonas-2,6-disubstituídas e 2,5,6-trisubstituídas (DABOs e S-DABOs) apresentam em geral um excelente potencial como agentes antivirais em particular como inibidores da enzima transcriptase reversa do HIV-1.



DABOs



S-DABOs

Figura 11: Estrutura geral de DABOs e S-DABOs

Diferentemente de outras drogas como: peptídios sintéticos, inibidores de proteases ou proteases naturais, thapsigargin, ambazone, dihidroheptapronol e acetato de prednisolona, que apresentam diversas limitações para o tratamento antiviral: como a baixa seletividade e especificidade. 2-alcóxi-6-metil-4(3H)-pirimidinonas (Saladino *et al.*, 1998), 6-oxiranil-metil-4(3H)-pirimidinonas (Figura 12) (Saladino *et al.*, 2001) e diversos outros derivados pirimidinônicos apresentam uma potente e seletiva atividade antiviral sobre a replicação do vírus da parainfluenza 1 (Sendai) que trata-se de um vírus de RNA envelopado, reconhecido como patógeno humano e identificado como um dos principais agentes causadores de laringotraqueobronquites em crianças.

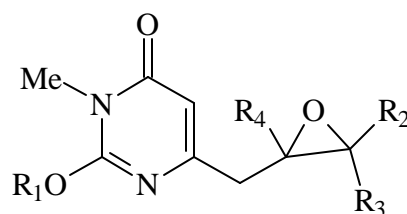


Figura 12: Estrutura geral de Derivados 6-oxiranil-metil-4-(3H)-pirimidinonas.

Igualmente relatadas são as atividades antivirais de 6-alkil, 6-aryl-2-amino-4(3H)-pirimidinonas contendo halogênio (Bromo ou Iodo) em C-5, frente ao vírus de febre de suíno africano (ASFV) (Botta *et al.*, 1990), vírus da encefalomiocardite, herpes simples tipo 1 (Fried *et al.*, 1980) e tipo 2, Semliki Forest, influenza A, parainfluenza-3 e citomegalovírus (Wierenga, 1985).

Interessante mencionar o fato de que em diversos casos, inclusive os mencionados anteriormente, somente 1 (um) dos representantes de cada série de análogos tenha demonstrado atividade antiviral, sem entretanto apresentarem analogias estruturais entre si, os outros membros são praticamente inativos. Isso sugere que apesar do grande espectro de ação antiviral apresentado por compostos desse tipo, eles possuem atividade extremamente seletiva, fazendo-se necessário, sempre que possível, ampliação dos testes inicialmente imaginados.

Como já citado anteriormente, pirimidinonas em geral induzem os níveis séricos de interferons e/ou promovem um aumento da resposta imune, sendo por isso potenciais agentes antivirais.

Fried *et al.* (1980) demonstraram que compostos do tipo 6-metil e 6-fenil-4(3H)-pirimidinonas exibem substancial acréscimo na ação indutora de interferons, sem possuir elevados riscos de toxicidade. Baseado nessas considerações, Skulnick *et al.* (1985) sintetizaram uma série de 2-amino-5-halo-6-aryl-4(3H)-pirimidinonas que apresentou elevada atividade imunomodulatória, atividade essa também verificada por Wierenga (1985).

Tem sido verificado, desde 1976, que compostos desses tipos, tem se mostrado como indutores da circulação dos níveis séricos de interferons quando administrados tanto por via oral, quanto por intraperitonal, onde se evidenciam aumentos principalmente nos níveis dos α -interferons (Skulnick *et al.*, 1985).

De maneira geral, tem sido verificado que para apresentarem essas duas atividades: antiviral e indutora de interferons, as pirimidinonas apresentam algumas características em comum: possuem em C-6, grupos alquila ou arila, em C-2 grupamentos amino (-NH₂) e o mais importante para a atividade parece ser o substituinte que é adicionado à posição C-5.

Em geral, faz-se necessário, para que a atividade antiviral seja aparente, a presença de grupos elétron retiradores na posição C-5 do anel pirimidinônico. A presença de halogênios é demonstrada em diversos trabalhos (Melo *et al.*, 1992; Fried *et al.*, 1980; Wierenga, 1985) especialmente quando se tem o átomo de flúor (-F) adicionado à posição.

Fried *et al.* (1980) realizaram estudos de estrutura química X atividade biológica com mais de 50 pirimidinonas onde foi verificado, principalmente que além de ser importante um grupo elétron retirador em C-5, o tamanho desse substituinte também afeta as atividades biológicas. As atividades decrescem rapidamente para derivados em que o grupo em C-5 é maior que o grupo propila, o grupo nitro (-NO₂) se mostrou extremamente tóxico e grupos como benzila, trimetilsilila, entre outros volumosos foram completamente inativos.

Igualmente relevante são as atividades antitumorais apresentadas por diversos derivados pirimidinônicos. Dentre os diversos relatos, podemos citar o caso de dois análogos da uridina, o 5-flúor-6-hidroximetil e 5-flúor-6-fluorometil uridinas, que exibiram potentes atividades antileucêmicas, com menor toxidez em linfócitos humanos e maior seletividade do que a droga referência 5-fluoruracil (Felczar *et al.*, 1996). Estes mesmos

autores demonstraram a afinidade de diversos derivados da uridina 6-substituídos e 5,6-disubstituídos com a enzima uridina fosforilase da *Escherichia coli* (Felczar *et al.*, 1996).

Um dos prováveis mecanismos para a explicação dos efeitos antitumorais de derivados pirimidinônicos é sugerido por Benneche *et al.*, 1991, que demonstraram que derivados N-1-substituídos-5-halo-2-(1H)-pirimidinonas (Figura 13) apresentam ação inibitória sobre a mitose celular, especialmente sobre a fase de metáfase, promovendo um bloqueio completo, impedindo assim que a célula conclua o processo de divisão celular.

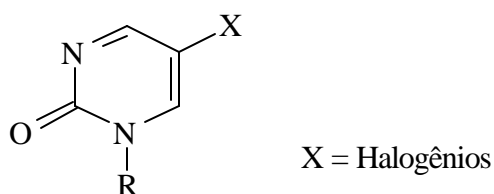


Figura 13: N-1 substituídos 5-halo-2-(1H)-pirimidinonas.

Dessa forma, esses compostos podem ser utilizados no tratamento de doenças causadas por rápida e incontrolada proliferação celular, como é o caso de cânceres.

O tratamento com essas drogas “fase específica” tem se mostrado bastante eficaz, apesar de apresentar como grande inconveniente a toxidez para células normais, em especial as que revelam elevada multiplicação celular, como por exemplo as dos cabelos e das unhas. Essa eficácia e explicável utilização terapêutica se deve ao fato dessas células que são afetadas por esses medicamentos apresentarem um maior ciclo de divisões celulares, e portanto permanecerem maior tempo nessa fase onde as drogas “fase específicas” vão atuar.

Igualmente importantes são as atividades antialérgicas tanto anti H₁ quanto H₂ (receptores histamínicos) apresentadas por derivados pirimidinônicos.

Antihistamínicos (H₁) são a maior classe terapêutica de drogas utilizadas no tratamento de diversos processos alérgicos, incluindo rinite, urticária, febre e asma. Os antihistamínicos em geral, são associados com severos efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) especialmente sedação.

Shishoo *et al.* (2000) verificaram atividades antihistamínicas H₁ comprovadas de 3-aminopirimidin-4(3H)-onas condensadas (Figura 14) em casos de asfixia induzida por histamina, através de uma maneira competitiva e reversível, com resultados comparáveis a

drogas utilizadas na terapêutica como por exemplo a difenilhidramina, mepiramina e cetirizina.

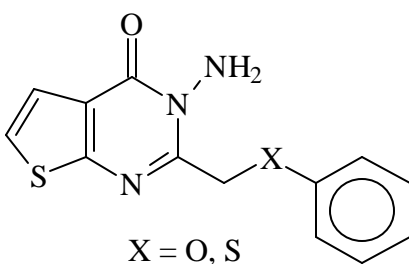


Figura 14: Antihistamínicos H₁.

Igualmente verificadas são as atividades antihistaminíca atuando como antagonista do receptor H₂ de compostos do tipo 5-, 5,6-alquilsubstituídos-2-{2-[(5-metil-4-imidazol)-metiltio]-etilamino}-4(3H)-pirimidinonas (Figura 15) (Höltje *et al.*, 1985; Spengler, Schunack, 1984).

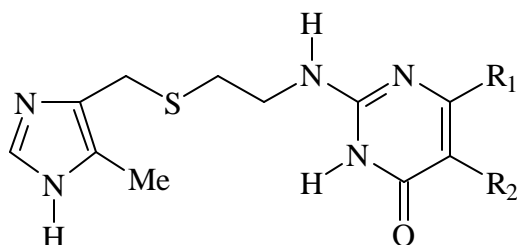


Figura 15: Antihistamínicos H₂.

Pirimidinonas, apresentando estrutura básica abaixo (Figura 16), ligados a grupos aromáticos ou heteroaromáticos na posição C-2 (especialmente (2,6-Dicloro-4-piridil)) e um grupo propargil no N-3, apresentam excelentes atividades herbicidas (Tice, Bryman, 2001; Jerewski *et al.*, 2001; Taylor *et al.*, 1997), por inativação da enzima zeta-caroteno desaturase (Tice, Bryman, 2001).

Verificou-se também que análogos difluorometil e especialmente trifluorometil quando em posição C-6 (R₆) apresentam uma ainda maior atividade herbicida (Tice, Bryman, 2001), que derivados 6-alkil ou 6-aril (Taylor *et al.*, 1997).

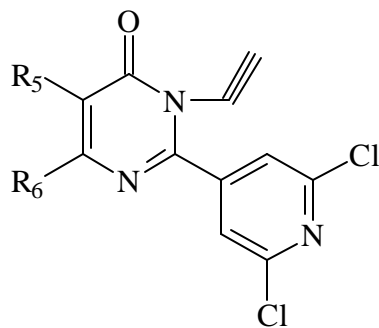


Figura 16: Estrutura geral de pirimidinonas com atividade herbicida.

Juby *et al.* (1979) demonstraram que ácidos-2-fenilpirimidinas-5-carboxílicos e seus derivados ésteres (80) apresentam atividades antiinflamatória, antipirética e analgésica. Atividades semelhantes foram encontradas em derivados 5-Acil- e 5-Alquilamino-1-fenil-6-metil-4-(3H)-pirimidinonas (81) (Ueda *et al.*, 1983), pirido-[1,2-a]-pirimidinonas (Djekou *et al.*, 2001) e 2-(alquiltio)-pirimidin-4-onas (82) devido a inibição reversível de lipoproteínas ligadas a fosfolipase A₂ (Boyd *et al.*, 2000) (Figura 17).

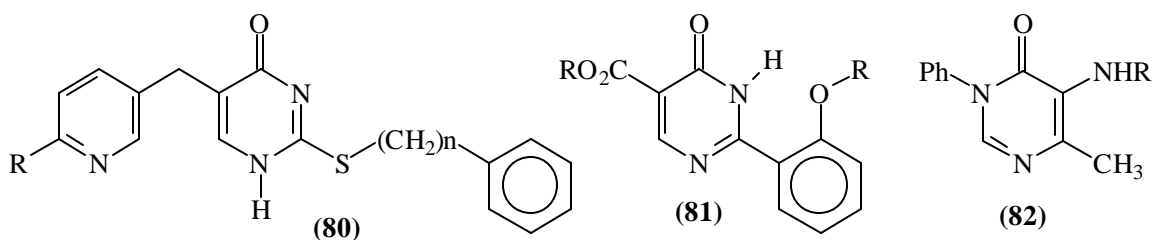


Figura 17: Estruturas de pirimidinonas com atividades analgésicas e antiinflamatórias.

Pirido-[1,2-a]-pirimidinonas tem apresentado também diversas atividades broncodilatadoras e antihipertensivas, além da atividade antiprotozoária, especialmente pronunciada frente a: *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas foetus* e *Leishmania donovani* (Djekou *et al.*, 2001).

Antagonistas do receptor α_1 - adrenérgico são utilizados no tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH), que é uma desordem urológica que atinge a população masculina, tendo como resultado a obstrução do fluxo urinário. Lagu *et al.* (2000) demonstraram que alguns derivados furo-[3,4-d]-pirimidinonas apresentam atividade antagonista seletiva α_{1a} -adrenérgico, podendo dessa forma ser utilizado no tratamento da

BPH, sem apresentar os comuns efeitos colaterais, (principalmente hipotensão ortostática sintomática) já farmacologicamente esperados dos antagonistas α_1 -adrenérgicos não seletivos.

Diversos outros medicamentos com potenciais antihipertensivos, também têm representantes pirimidinônicos. Derivados 5-acetil-3,4-dihidro-6-metil-4-*aril*-2(1H)-pirimidinonas tem demonstrado atividade antagonista de canais de cálcio (Yarim *et al.*, 1999) e N-substituídas-6-fenil-4(3H)-pirimidinonas e pirimidinedionas apresentam atividades hipotensora e diurética não correlacionadas (Skulnick *et al.*, 1986).

Quanto à atividade diurética, alguns desses derivados apresentam níveis de excreção de sódio e potássio na urina, equivalente aos diuréticos normalmente utilizados na terapêutica, como por exemplo: hidroclorotiazida, furosemida e guanetidina (Skulnick *et al.*, 1986).

A importância da angiotensina II na regulação da função cardiovascular levou ao desenvolvimento de diversos antagonistas não-peptídicos do receptor da angiotensina II, potentes, específicos e viáveis, através de administração oral, como é o caso do losartan, que representa o primeiro desses antagonistas que foram utilizados clinicamente (Goodman e Gilman, 1996).

Dentro desse contexto, foram sintetizados diversos antagonistas não-peptídicos do receptor da angiotensina II derivados de pirimidinonas onde incluem-se: 4H-pirido-[1,2-a]-pirimidin-4-onas (83) (Venkatesan *et al.*, 1994) e 2-metil-5-substituídas-6-(*n*-butil)-pirimidin-4-onas N-3-substituídas (84) (Salimberri *et al.*, 1995) (figura 18).

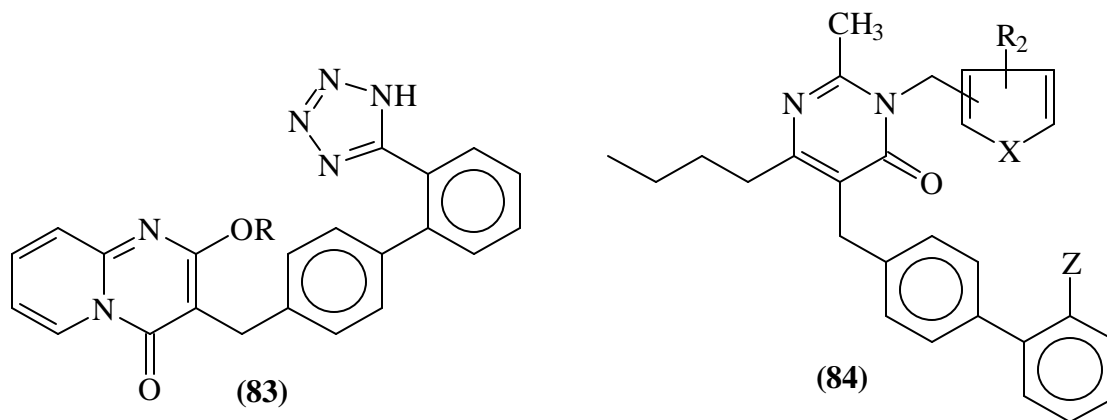


Figura 18: Antagonistas seletivos da angiotensina II.

OBJETIVOS

GERAL

- Obtenção de novos derivados pirimidinônicos do tipo 2,6-diaril-3,4-dihidro-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas, a fim de testar suas possíveis atividades microbiológicas.

ESPECÍFICOS

- Sintetizar e purificar uma nova série de pirimidinonas, através da condensação de benzilidenos derivados do cianoacetato de etila com cloridrato de arilamidinas em meio básico de trietilamina.
- Verificar as características físico-químicas (fator de referência, ponto de fusão, solubilidade) e rendimentos dos novos produtos obtidos;
- Determinar as estruturas químicas dos novos produtos obtidos através dos métodos físicos usuais: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN¹H), Infravermelho (I.V.) e espectrometria de massa (MS);
- Determinação do espectro de ação microbiológico dos compostos sintetizados, através da leitura dos halos de inibição formados através de método de difusão em meios sólidos.

ARTIGOS

CONCLUSÕES

Através de uma metodologia adaptada, foram sintetizados 6 (seis) novos derivados 2,6-diaril-3,4-dihidro-4-oxo-(3H)-pirimidina-5-carbonitrilas, a partir da condensação de cloridratos de amidinas com benzilidenos derivados do cianoacetato de etila em meio alcalino, com rendimentos considerados muito bons (57%-90%), quando comparados à outras rotas sintéticas já conhecidas para obtenção de compostos desse tipo.

Todos os compostos tiveram suas estruturas completamente caracterizadas quanto às suas propriedades físico-químicas e confirmadas pelos métodos usuais de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H), infravermelho (IV) e espectrometria de massa.

Ao contrário do que poderia ser esperado, não foram encontradas claras evidências da coexistência de formas tautoméricas dos compostos sintetizados. Os dados de espectrometria utilizados sempre forneceram evidências da existência única da forma tautomérica lactâmica apresentando o átomo de nitrogênio-3 com o átomo de hidrogênio (4-(3H)-pirimidinonas).

Confirmando os dados da literatura, todos os compostos sintetizados apresentaram como inconveniente, a pouca, ou quase ausente solubilidade na maioria dos solventes orgânicos, usualmente utilizados em laboratórios. As substâncias foram solúveis apenas em solventes orgânicos polares como o DMSO e DMF à quente.

Os testes preliminares realizados, tendo em vista a avaliação das propriedades antimicrobianas dos compostos, não demonstraram atividades muito promissoras, frente aos microrganismos testados, tendo como únicas exceções os compostos 3,4-dihidro-2,6-difenil-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila, 3,4-dihidro-2-(p-metoxifenil)-6-fenil-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila (**5a**) e 3,4-dihidro-2-fenil-6-(p-clorofenil)-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila (**5e**), que demonstraram uma razoável atividade frente a microrganismo *Bacillus subtilis*, sendo o primeiro composto o mais ativo e o composto 3,4-dihidro-2-fenil-6-(p-metoxifenil)-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila (**5d**), que demonstrou uma boa atividade frente a *Candida albicans* (ANEXO 06).

Esses resultados não são desanimadores, apenas nos dão indícios de que os compostos dessa série não apresentam um grande espectro de ação microbiana. Contudo, não impedem a possibilidade de se poder encontrar algum microrganismo em especial, que seja sensível a algum dos compostos sintetizados, mostrando que essas novas moléculas têm atividade antimicrobiana seletiva, como tem sido demonstrado por dados da literatura.

PERSPECTIVAS

Pretende-se ainda realizar a ampliação dos ensaios de atividade antimicrobiana, para podermos tirar dados mais conclusivos na inatividade ou pouca atividade desses compostos frente a outros diversos microorganismos.

Serão realizados também ensaios de citotoxicidade, que não resultaram em dados conclusivos em uma primeira análise.

Após a análise da DL_{50} dos compostos sintetizados, irão ser realizados testes de atividade antiinflamatória e antitumoral frente a sarcomas e carcinomas e se possível de atividades antivirais.

Devido a baixa solubilidade dos compostos sintetizados, pretende-se também promover a síntese de novos derivados, promovendo a substituição do grupamento ciano (-CN) da posição C-5, por outros grupos elétrons retiradores que podem ser obtidos a partir de reações sobre a nitrila, com o intuito de tentar modificar o padrão de solubilidade dessa classe de compostos tornando-os mais solúveis em solventes usuais, dessa forma facilitando a realização de um maior número de testes.

Essa modificação além de evitar os possíveis efeitos tóxicos derivados do grupo ciano em C-5, que é reconhecidamente um grupo toxicofórico, pode não alterar o perfil farmacológico desses derivados, além de promover substancial alteração na lipofilicidade (Log P) dos compostos, como pode ser facilmente verificado pela simples oxidação total desse grupo ao respectivo ácido carboxílico.

Essa simples alteração faz com que o Log P do composto 3,4-dihidro-2,6-difenil-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila passe de 3,53 a 3,05, isso muito provavelmente promoverá uma alteração substancial do perfil de biodisponibilidade da droga (tornando-a menos lipossolúvel), promovendo uma possível melhoria do perfil farmacológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARREIRO, E. J. e FRAGA, C. A. M. – *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*, Porto Alegre, Editora Artmed, 2001;
- BEIJER, F. H.; SIJBESMA, R. P.; KOUIJMAN, H.; SPEK, A. L. e MEIJER, E. W. - Stong Dimerization of Ureidopyrimidones via Quadrupole Hydrogen Bonding, *Journal of American Chemical Society*, v. 120, pp. 6761-6769, 1998;
- BENNECHE, T.; KEILEN, G.; HAGELIN, G.; OFTEBRO, R. e UNDHEIM K. – Syntheses and Studies of Metaphase-Arresting Pyrimidinones, *Acta Chemica Scandinavica*, v. 45, pp. 177-185, 1991;
- BOTTA, M.; CORELLI, F.; MAGA, G.; MANETTI, F.; RENZULLI, M. e SPADANI, S. – Reseach on anti-HIV-1 agents. Part 2: Solid-phase synthesis, biological evaluation and moleculas modeling studies of 2,5,6-trisubstituted-4(3H)-pyrimidinones targeting HIV-1 reverse transcriptase, *Tetrahedron*, v. 57, pp. 8385-8367, 2001;
- BOTTA, M.; OCCHIONERO, F.; NICOLETTI, R.; MASTROMARINO, P.; CONTI, C.; MAGRINI, M. e SALADINO, R. – Synthesis and Biological Evaluation of 2-Methoxy- and 2-Methylthio-6-[(2'-alkylamino)ethyl]-4(3H)-pyrimidinones with Anti-Rubella Virus Activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 7, pp. 1925-1931, 1999;
- BOTTA, M.; CAVALIERI, M.; CECI, D.; DE ANGELIS, F.; FINIZIA, G. e NICOLETTI, R. – 6-Alkyl and 5,6-Dialkyl-2-methoxy-4(3H)-pyrimidinones in the Transformations of Primidines-2: Synthesis and Conversion into Alkyluracils and 2-Alkoxy-4(3H)-pyrimidinones, *Tetrahedron*, v. 40, n.17, pp. 3313-3320, 1984;
- BOUCHER, E.; SIMARD, M. e WUEST, J. D. – Use of Hidrogen Bond To Control Molecular Aggregation. Behavior of Dipyridones and pyridones-Pirimidones Designed To Form Cyclic Triplexes, *Journal of Organic Chemistry*, v. 60, pp. 1408-1412, 1995;
- BOYD, H. F.; FLYNN, S. T.; HICKEY, D. M. B.; IFE, R. J.; JONES, M.; LEACH, C. A.; MACPHEE, C. H.; MILLINER, K. J.; RAEINGS, D. A.; SLINGSBY, B. P.; SMITH, S. A.; STANSFIELD, I. G.; TEW, D. G. e THEOBALD, C. J. – 2-(Alkilthio)pyrimidin-4-ones as Novel, Reversible Inhibitors of Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 10, pp. 395-398, 2000;

- BRADSHAW, J. S.; HUSZTHY, P.; IZATT, R. M. e DALLEY, N. K. – Synthesis and Complexation Properties of Pyrimidine-Derived Crown Ether Ligands, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 35, pp. 1-8, 1998;
- BRIEL, D. e WAGNER, G. – Ringtransformationsreaktionen von 6-oxo-6H-1,3-thiazon-5-carbonitril zu Pyrimidin-, Imidazolin- und Thiazolderivaten, *Archiv der Pharmacie*, v. 318, pp. 1145-1147, 1985;
- BROWN, D. J. - Pyrimidines and their BenzoDerivatives, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (KATRITZKY, A. R. and REES, C. W., EDS), Pergamon Press, Oxford, v. 3, pp. 57-155, 1984;
- BROWN, D. J. & MASON, S. F. Edit, *The Pyrimidines*, Interscience Publishers, New York, pp. 31-115, 1962;
- CABRAL DOS SANTOS, L. - Síntese de 4-Amino-pirimidinas e Avaliação de suas Propriedades Biológicas, Dissertação de Mestrado de Ciências Farmacêuticas, UFPE, Recife, 2000;
- CRĂCIUN, L.; KOVACS, D.; CRĂCIUN, R. e MAGER, S. - Synthesis and Strutral Insights of Novel 2-Diethylamino-6-methyl-4-(3H)-pyrimidinones, *Heterocyclic Communications*, v. 4, n. 2, pp. 157-162, 1998;
- CUADRADO, F. J.; PÉREZ, M.A. e SOTO, J. L. - Synthesis of 2,4-Dioxo-, 2-Oxo-4-thioxo-, 4-Oxo-, and 4-Thioxo-pyrimidine-5-Carbonitriles, *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1: Organic and Biorganic Chemistry*, v. 10, pp. 2447-2449, 1984;
- DAVE, C. G. e SHAN, R. D. – Synthesis of 7-H-Tetrazolo-[1,5-c]-pyrrolo-[3,2-e]-pyrimidines and Their Reductive Ring Cleavage to 4-Aminopyrrolo-[2,3-d]-pyrimidines, *Journal Heterocyclic Chemistry*, v. 35, pp. 1295-1300, 1998;
- DJEKOU, S.; GELLIS, A.; MALDONADO, J.; CROZET, M. P. e VANELLE, P. – A Radical Synthesis Approach to the New Potentially Bioactive Pyrimidinones, *Heterocycles*, v. 55, n. 3, pp.535-544, 2001;
- EFANGE, S. M. N.; ALESSI, E. M.; SHIH, H. C.; CHEG, YUNG-CHI e BARDOS, T. J., Synthesis and Biological Activities of 2-Pyrimidinone Nucleosides. 5-halo-2-pyrimidinone 2'-Deoxyribonucleosides, *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 28, n.7, pp. 904-910, 1985;

- FELCZAR, K.; DRABIKOWSKA, A. K.; VILPO, J. A.; KULIKOWSKI, T. e SHUGAR, D. - 6-Substituted and 5,6-Disubstituted Derivatives of Uridine: Stereoselective Synthesis, Interaction with Uridine Phosphorylase, and *in vitro* Antitumor Activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 39, pp. 1720-1728, 1996;
- FRIED, J.; MITRA, D. K.; NAGARAJAN, M. e MEHROTRA, M. M. - 5-Substituted 2-amino-6-phenil-4(3H)-pyrimidinones. Antiviral-and Interferon-Inducing Agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 23, pp. 237-239, 1980;
- GILCHRIST, T. L. - *Heterocyclic chemistry*, Inglaterra, Editora Longman Scientific & Technical, Segunda edição, Cap. 7, pp. 248-276, 1992;
- GOODMAN, L. S. e GILMAN, A. - *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 9ª edição, México, Editora McGraw-Hill Interamericana, 1996.
- HAMPER, B. C.; GAN, K. Z. e OWEN, T. J. - Solid Phase Synthesis of Dihydropyrimidinones and Pyrimidinone Carboxylic Acids from Malonic Acid Resin, *Tetrahedron Letters*, v. 40, pp. 4973-4976, 1999;
- HÖLTJE, H.-D.; BARANOWSKI, P.; SPENGLER, J.-P. e SCHUNACK, W. - Ein Bindungsstellenmodell für H₂-Antagonisten vom 4-Pyrimidinon-Typ, *Archiv der Pharmacie*, v. 318, pp. 542-548, 1985;
- JEREWSKI, A.; JURCZAK, J.; LIDERT, Z. e TICE, C. M. - Synthesis of Herbicidal 3-substituted-4(3H)-Pyrimidinones under High Pressure, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 38, pp. 645-648, 2001;
- JUBY, P. F.; HUDYMA, T. W.; BROWN, M.; ESSERY, J. M. e PARTYKA, R. A. - Antiallergy Agents. 1. 1,6-Dihydro-6-oxo-2-phenylpyrimidine-5-carboxylic Acids and Esters, *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 22, n. 3, pp. 263-269, 1979;
- KOROLKOVAS, A. e BURCKHALTER, J. H. - *Química farmacêutica*, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Dois S.A., pp. 3-83, 1982;
- LAGU, B.; TIAN, D.; CHIU, G.; NAGARATHNAM, D.; FANG, J.; SHEN, Q.; FORRAY, C.; RANSOM, R. W.; CHANG, R. S. L.; VYAS, K. P.; ZHANG, K. e GLUCHOWSKI, C. - Synthesis and Evaluation of Furo-[3,4-d]-pyrimidinones as Selective α_{1a} - Adrenergic Receptor Antagonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.10, pp. 175-178, 2000;

- LAPINSKI, L.; NOWAK, M. J.; FULARA, J.; LEŠ, A. e ADAMOWICZ, L. - Relation between Structure and Tautomerism in Diazinones and Diazinethiones. An Experimental Matrix Isolation and Theoretical ab Initio Study, *Journal of Physical Chemistry*, v. 96, pp. 6250-6254, 1992;
- LIAO, R.-F.; LAUHER, J. W. e FOWLER, F. W. – The Application of the 2-amino-4-pyrimidones to Supramolecular Synthesis, *Tetrahedron*, v. 52, n. 9, pp. 3153-3162, 1996.
- LORENTE, A.; VAQUERIZO, L.; MARTÍN, A. e GÓMEZ-SAL, P. – Regioselective Synthesis of Pyrimidines from Ketene Dithioacetals or Alkoxymethylene Compounds, *Heterocycles*, v. 41, n. 1, pp. 71-86, 1995;
- MELO, S. J.; CABRAL DOS SANTOS, L.; FALCÃO, E. P. DA S.; SRIVASTAVA, R. M. e LUU-DUC, C. – Synthesis of New 4-amino-2,6-diarylpyrimidine-5-carbonitriles, *Journal of Chemical Research (S)*, pp. 217-217, 2002;
- MELO, S. J.; LUU-DUC, C.; THOMASSOM F.; NARCISSE, G. e GAULTIER, C. - 5-fluoro (3H) pyrimidine-4-ones: synthèse, réactivité et propriétés pharmacologiques, *Ann. Pharmaceutiques Françaises*, v. 50, pp. 39-51, 1992;
- MONTANARI, C. A. – *Química Medicinal: contribuição e perspectiva no desenvolvimento da farmacoterapia*, *Química Nova*, v. 18, n.1, pp 56-64, 1995.
- MULLER, N.; GRANET, R.; LEPAGE, L. e KRAUSZ, P. – Synthesis of pyrimidinones by Action of Benzamidine on a Benzocycloheptenic β -Keto Ester, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 38, pp. 1447-1452, 2001;
- NICOLLE, E. J. – *Nowelles Thiazolidino-[3,2-a]-Pyrimidinones – These Docteur de L' Université Joseph Fourier (Grenoble I)*, 1990;
- NIEDBALLA, U. e VORBRUGGEN, H., A general Synthesis of N-glycosides. IV: Synthesis of Nucleosides o Hydroxy and Mercapto N-Heterocycles, *Journal of Organic Chemistry*, v. 39, n. 25, p. 3668-3671, 1974;
- NIZI, E.; BOTTA, M.; CORELI, F.; MANETTI, F.; MESSINA, F. e MAGA, G. – Solid phase Synthesis of 2,6-Disubstituted 4-(3H)-pyrimidinones. Targeting HIV-1 Reverse Transcriptase, *Tetrahedron Letters*, v. 39, pp. 3307-3310, 1998;

- NÖTZEL, M. W.; RAUCH, K.; LABAHN, T. e DE MEIJERE, A. - Domino Reactions of Amidines with Methyl 2-Chloro-2-cyclopropylideneacetato as an Efficient Access to Cyclobutene-Anenelated Pyrimidinones, *Organic Letters*, v. 4, n. 5, pp. 839-841, 2002;
- PINNER, A., *Chem. Ber.*, v. 22, pp.1612-1635, 1889;
- PINNER, A. - Die Iminoäther und ihre Derivative, *Oppenheim R.*, Berlim, 1892;
- SALADINO, R.; CRESTINI, C.; PALAMARA, A. T.; DANTI, M. C.; MANETTI, F.; CORELLI, F.; GARACI, E. e BOTTA, M. – Synthesis, Biological Evaluation, and Pharmacophore Generation of Uracil, 4-(3H)-Pyrimidinones, and Uridine Derivatives as Potent and Selective Inhibitors of Parainfluenza 1 (Sendai) Vírus, *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, pp. 4554-4562, 2001;
- SALADINO, R.; CRESTINI, C.; COSTANZO, G.; NEGRI, R. e DI MAURO, E – A Possible Prebiotic Synthesis of Purine, Adenine, Cytosine, and 4-(3H)-Pyrimidinone from Formamide: Implications for the Origin of Life, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 9, pp. 1249-1253, 2001;
- SALADINO, R.; DANTI, M. C.; MINCIONE, E.; CRESTINI, C.; PALAMARA, A. T.; SAVINI, P.; MARINI, S. e BOTTA, M. - A Potent and Selective Inhibition of Parainfluenza 1 (Sendai) Vírus by New 6-Oxiranyl-, &-Methyloxiranyluracils, and 4(3H)-Pyrimidinone Derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 8, pp. 1833-1838, 1998;
- SALIMBENI, A.; CANEVOTTI, R.; PALEARI, F.; POMA, D.; CALIARI, S.; FICI, F.; CIRILLO, R.; RENZETTI, A. R.; SUBISSI, A.; BELVISI, L.;BRAVI, G.; SCOLASTICO, C. e GIACHETTI, A. – N-3-Substituted Pyrimidinones as Potent, Orally Active, AT₁ Selective Angiotensin II Receptor Antagonists, *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 38, pp. 4806-4820, 1995;
- SCHMIDT, R. R. - Neue Synthese von Pyrimidinderivaten, *Chem. Ber.*, v. 98, n. 2, pp. 346-351, 1965;
- SHARMA, A. K.; JAYAKUMAR, S. e MAHAJAN, M. P. – Synthesis of 5-Dienyl Pirimidinones and Tandem [1,5] Shifts in [4+2] Cycloadditions of 1,3-Diazabuta-1,3-Dienes with Butadienylketene, *Tetrahedron Letters*, v. 39, pp. 7205-7208, 1998;

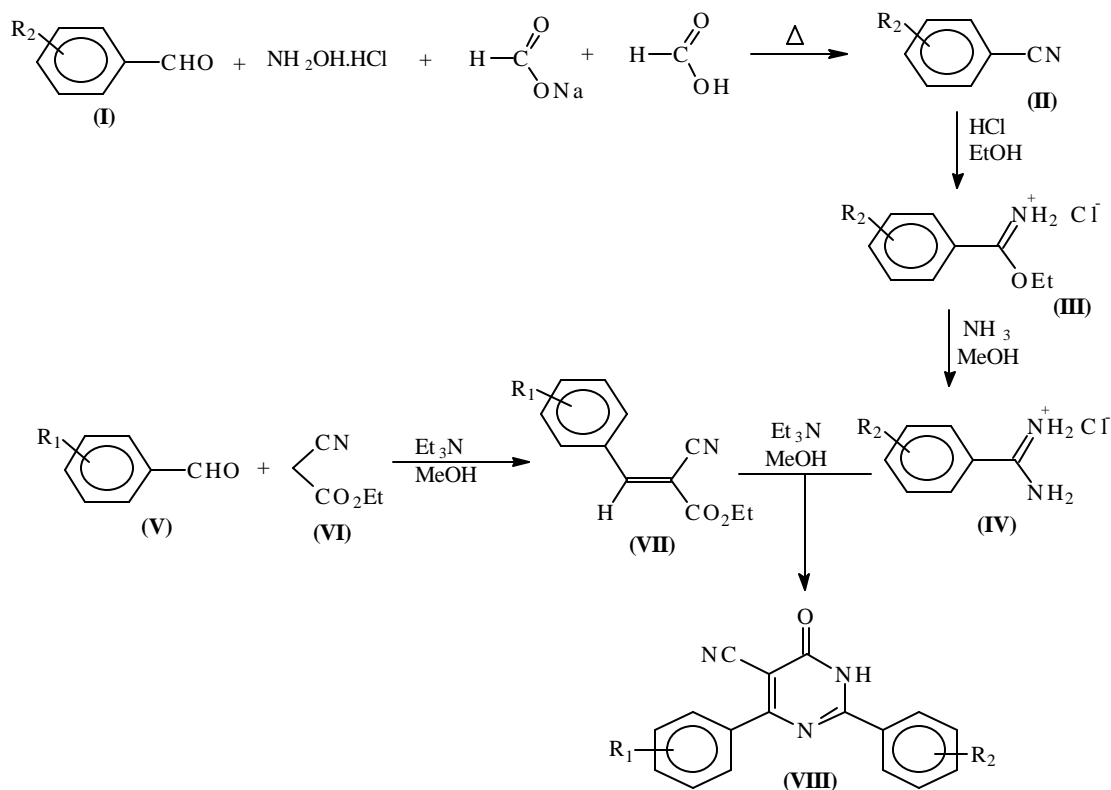
- SHIBUYA, I. - The Reaction of 2,4,6-Triphenyl-1,3,5-thiadin-1-ium Salt with Active Methylene Compounds, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, v. 55, n. 7, pp. 2158-2160, 1982;
- SHIBUYA, I. e KURABAYASHI, M. - A method of Synthesizing Pyrimidine Derivatives, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, v. 46, n. 12, pp. 3902-3903, 1973;
- SHISHOO, C. J.; SHIRSATH, V. S.; RATHOD, I. S. e YANDE, V. D. – Design, synthesis and antihistaminic (H1) activity of some condensed 3-aminopyrimidin-4-(3H)-ones, *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 35, pp. 351-358, 2000;
- SKULNICK, H. I.; LUDENS, J. H.; WENDLING, M. G.; GLENN, E. M.; ROHLOFF, N. A.; SMITH, R. J. e WIERENGA, W. – Pyrimidinones. 3. N-Substituted 6-Phenylpyrimidinones and Pyrimidinediones with Diuretic/Hypotensive and Antiinflammatory Activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 29, pp. 1499-1504, 1986;
- SKULNICK, H. I.; WEED, S. D.; EIDSON, E. E.; RENIS, H. E.; WIERENGA, W. e STRINGFELLOW, D. A. – Pyrimidinones. 1. 2-Amino-5-halo-6-aryl-4-(3H)-pyrimidinones. Interferon-Inducing Antiviral Agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 28, pp. 1864-1869, 1985;
- SORŠAK, G.; GRDADOLNIK, S. G. e STANOVNIK, B. – The Synthesis of Ethyl 2-[(2,2-Dibenzoyl)ethenyl]amino-3-dimethyl-aminopropeonate and its Application to the Synthesis of Fused 3-Aminopyran-2-ones and 3-Aminoazolo- and -azinopyrimidin-4(4H)-ones, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 35, pp. 1275-1279, 1998;
- SPENGLER, J.-P. e SCHUNACK, W. – 5,6-Alkylsubstituierte 4-Pyrimidinones mit H₂-Antihistaminischer Wirkung, *Archiv der Pharmacie*, v. 317, pp. 425-430, 1984;
- TAYLOR, E. C.; ZHOU, P. e TICE, C. M. – 6-Trifluoromethanesulfonyloxy-4-(3H)-pyrimidinones as Versatile Intermediates for the Synthesis of 6-functionalized-4-(3H)-Pyrimidinones, *Tetrahedron Letters*, v. 38, n. 25, pp. 4343-4346, 1997;
- TAYLOR, E. C.; ZHOU, P.; TICE, C. M.; LIDERN, Z. e ROEMMELE, R. C. – Synthesis of 2-(2,6-Dicloro-4-pyridyl)-3-propargyl-5-ethyl-6-methyl-4(3H)-pyrimidinone, a Promising New Herbicide, *Tetrahedron Letters*, v. 38, n. 25, pp. 4339-4342, 1997;

- TICE, C. M. e BRYMAN, L. M. – Regiocontrolled synthesis of 3-substituted-6-trifluoromethyl-4(3H)-pyrimidinones, *Tetrahedron*, v. 57, pp. 2689-2700, 2001;
- UEDA, T.; SAKAKIBARA, J. e NAGAKAMI, J. - Synthesis of 5-amino-4-(3H)-pyrimidinones. II. Synthesis of 5-Acyl- and 5-Alkylamino-3-phenyl-6-methyl-4-(3H)-pyrimidinones and Determination of Their Analgesic and Antiinflammatory Activities, *Chem. Pharm. Bull.*, v. 31, n. 12, pp. 4263-4269, 1983;
- VAILLANCOURT, L.; SIMARD, M. e WUEST, J. D. - Synthesis and Self-Association of 4-Pyrimidinones, *Journal of Organic Chemistry*, v. 63, pp. 9746-9752, 1998;
- VEALE, C. A.; STEELMAN, G. B. e CHOW, M. M. – Efficient Method for Synthesis of 1,4-Disubstituted 5-Carbomethoxypyrimidin-6-ones, *Journal Of Organic Chemistry*, v. 58, pp. 4490-4493, 1993;
- VENKATESAN, A. M.; LEVIN, J. L.; BAKER, J. S.; CHAN, P. S.; BAILEY, T. e COUPET, J. – Substituted 4-H-Pyrido-[1,2-a]-pyrimidin-4-one Angiotensin II Receptor Antagonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 4, n. 1, pp. 183-188, 1994;
- WIERENGA, W. - Antiviral and Other Bioactivities of Pyrimidinones, *Pharmac. Ther.* v. 30, pp 67-89, 1985;
- YARIM, M.; SARAÇ, S.; ERTAN, M.; BATU, O. S. e EROL, K. – Synthesis, structural elucidation and pharmacological properties of some 5-acetyl-3,4-dihidro-6-methyl-4-(substituted phenyl)-2-(1H)-pyrimidinones, *Il Farmaco*, v. 54, pp. 359-363, 1999;
- ZHANG, D.; SHAM, K.; CAO, G-Q.; HUNGATE, R. e DOMINGUEZ, C. – Carbon-carbon bond construction at the 2-position of polysubstituted pyrimidinones, *Tetrahedron Letters*, v. 43, pp. 8901-8903, 2002;

ANEXOS

ANEXO 01

A rota sintética utilizada para a obtenção dos novos derivados pirimidinônicos é representada abaixo, onde é possível a visualização de cada uma das etapas individualmente, que serão brevemente comentadas a seguir.



Esquema geral da rota sintética

A nitrila (**II**) foi preparada através de uma condensação aldólica, fazendo-se a reação de (**I**) com cloridrato de hidroxilamina, na presença de formiato de sódio e ácido fórmico sob refluxo. Para obtenção das amidinas (**IV**) foram necessárias duas etapas, a primeira sendo a síntese dos sais de iminoéter pela reação de (**II**) com EtOH e $\text{HCl}_{(g)}$ como catalisador, em seguida (**III**) são submetidos à ação da NH_3 .

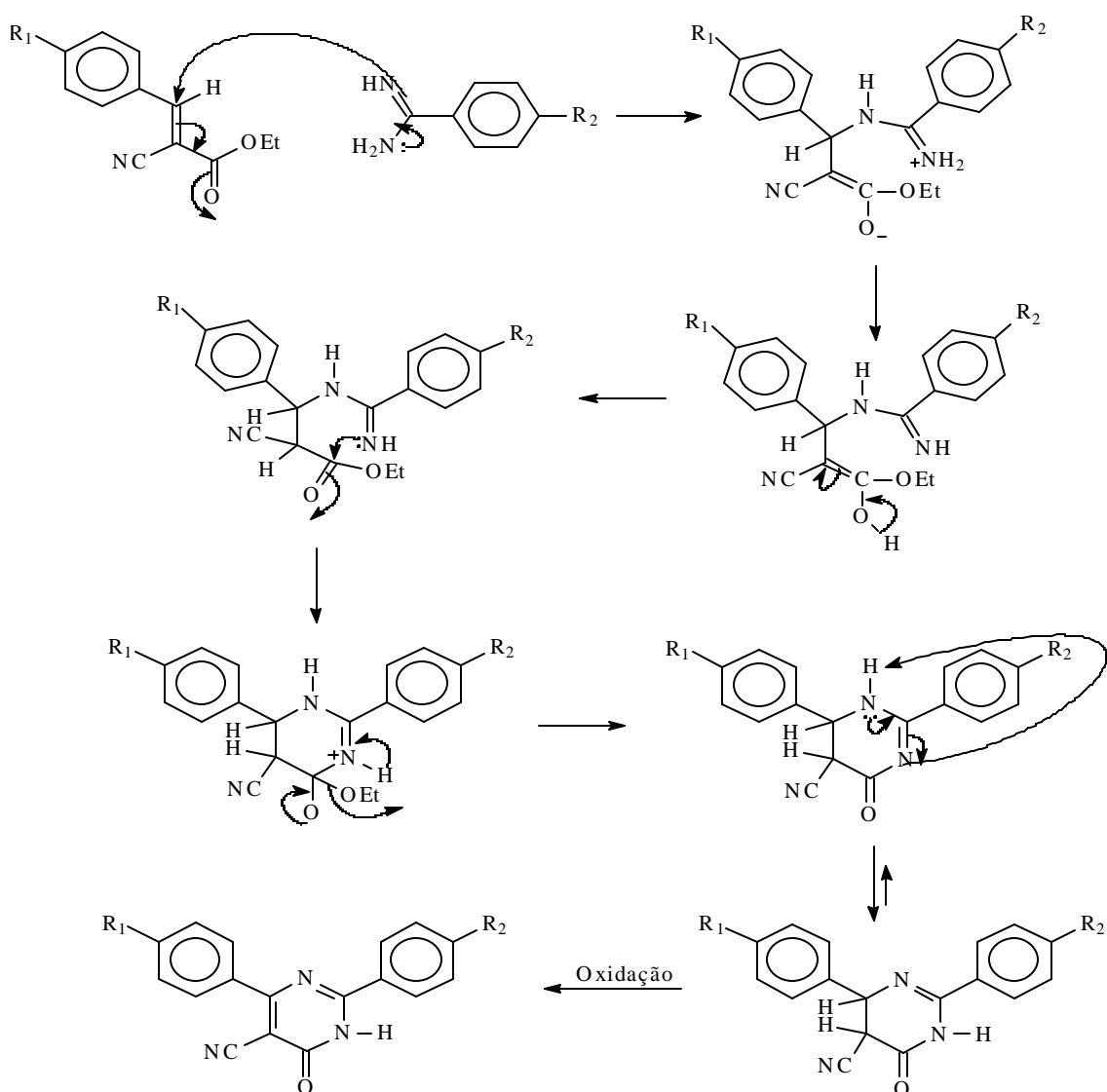
Essa é uma fase crucial do processo, visto a instabilidade dos intermediários iminoéteres, que facilmente se hidrolisam aos correspondentes ésteres carboxílicos, caso quaisquer dos reagentes não estejam completamente anidros.

ANEXO 02

Do outro lado, temos a síntese dos benzilidenos derivados do cianoacetato de etila (**VII**) através de reação de Knoevenagel entre (**V**) e (**VI**) utilizando um catalizador básico (Et_3N).

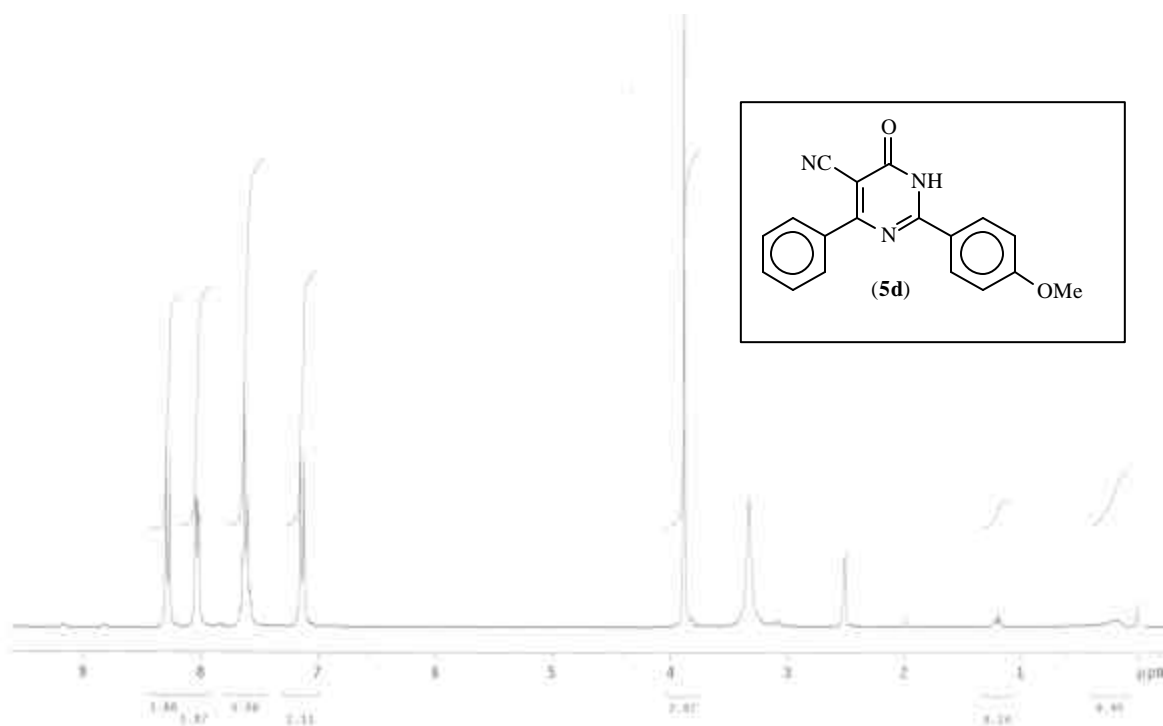
Para a reação de heterociclicização, e obtenção dos compostos (**VIII**), são postos a reagir em meio metanólico a T.a. os intermediários (**VII**) e (**IV**) na presença de Et_3N .

O mecanismo dessa última reação é representado abaixo e consiste resumidamente em um ataque nucleofílico dos dois átomos de nitrogênio de (**IV**) sobre o esqueleto carbônico de (**VI**) seguido por uma etapa de oxidação.

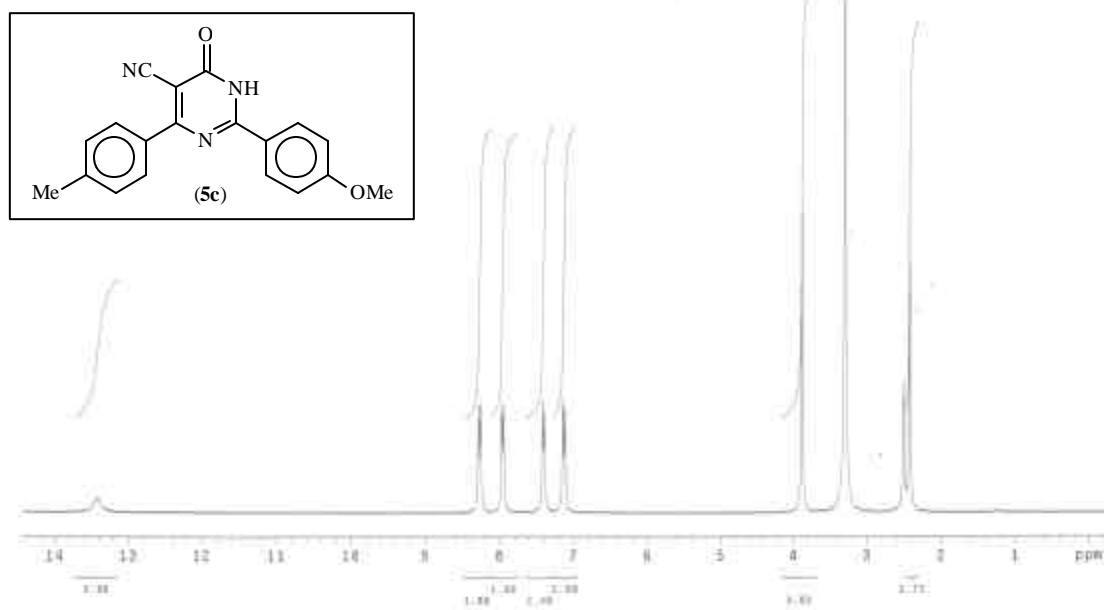


Provável mecanismo de obtenção da série de pirimidinonas

ANEXO 03

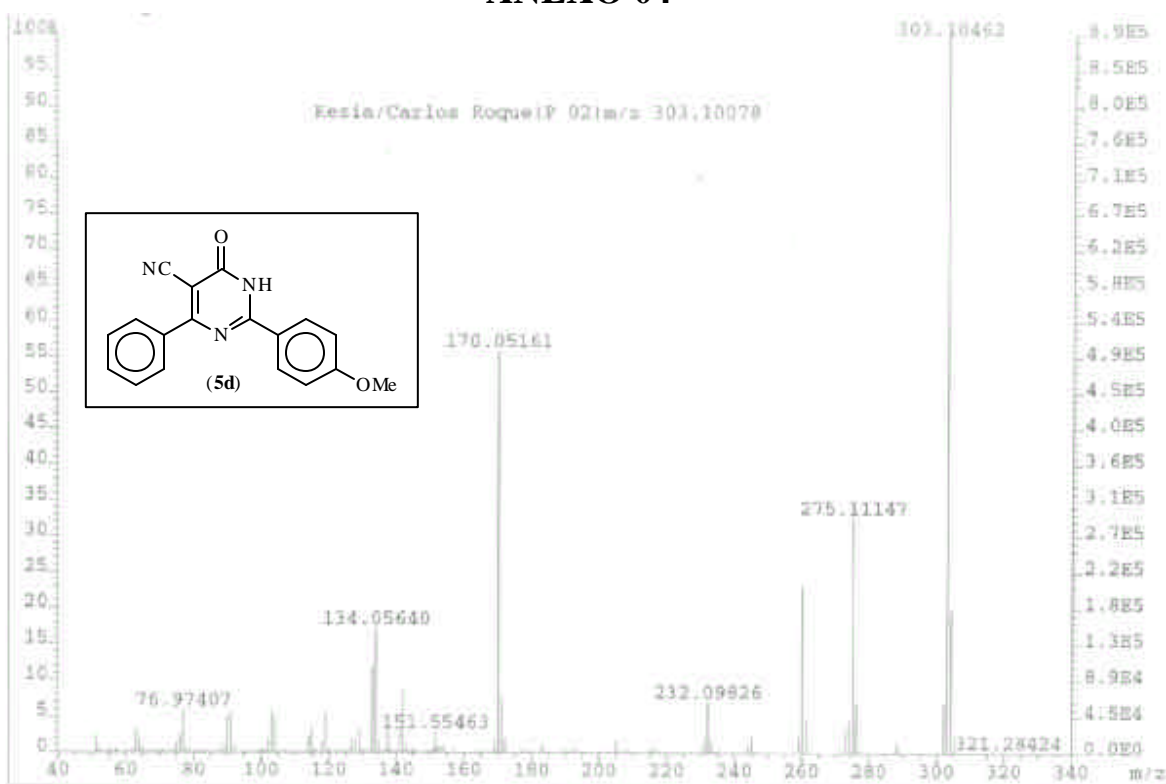


Espectro RMN¹H de **5d**

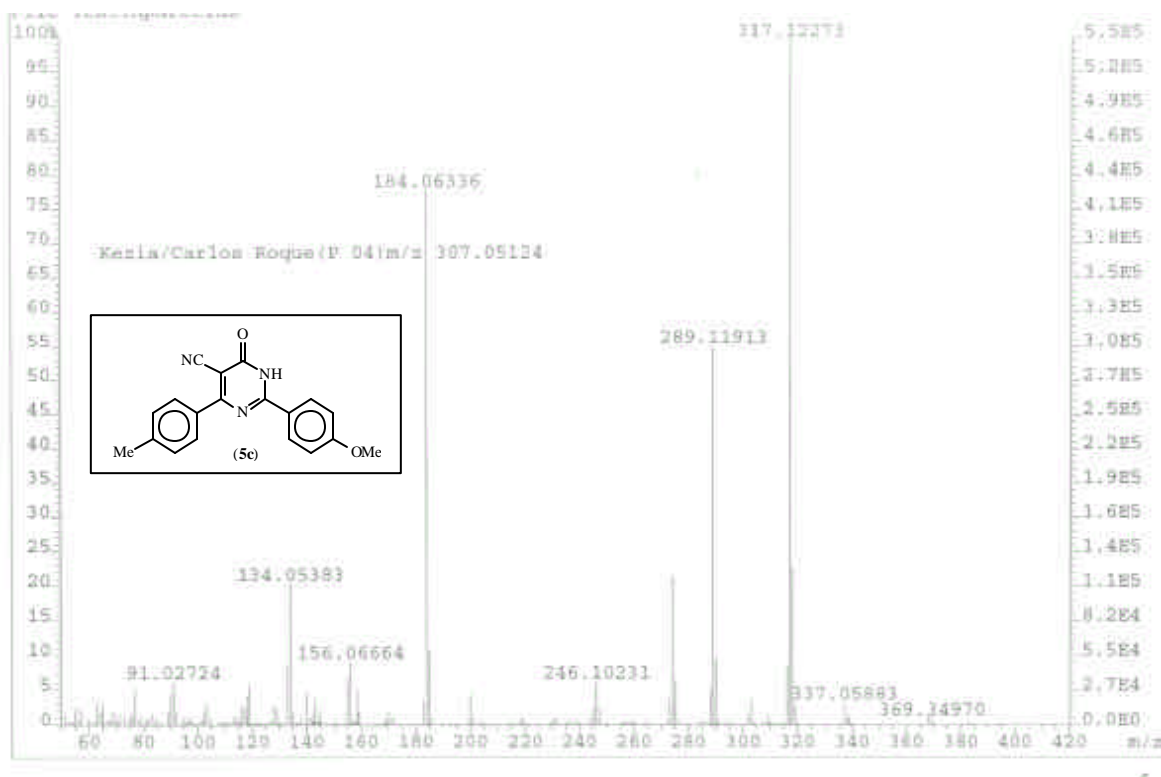


Espectro RMN¹H de **5c**

ANEXO 04



Espectro de massas de **5d**



Espectro de massas de **5c**

ANEXO 05

HALOS DE INIBIÇÃO (mm) PARA AS PIRIMIDINONAS SINTETIZADAS

	MICRORGANISMOS														
	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Sarcina lutea</i>		<i>Bacillus subtilis</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Coletotrium graminicola</i>	<i>Fusarium moniliform</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>
	AN	MH	AN	MH	AN	MH	AN	MH	AN	MH	SAB	SAB	SAB	SAB	SAB
I	9	9	8	9	13	17	8	10	8	8	8	8	8	8	8
II	10	10	8	8	9	17	8	10	8	8	8	8	8	8	8
III	9	9	8	8	8	9	8	10	8	9	8	8	8	8	8
IV	10	10	8	10	9	8	8	9	8	8	9	8	8	8	8
V	9	10	9	10	9	10	10	10	9	9	17	8	8	12	8
VI	9	10	8	8	14	10	8	10	8	8	9	8	8	8	8

Os números representam a leitura dos halos de inibição formados através do método de difusão em meio sólido, segundo metodologia de Bauer e Kirby (1966).

AN - Meio de cultura agar-nutritivo

MH – Meio de cultura Mueller-Hinton

SAB – Meio de cultura Sabourand

I – 3,4-dihidro-2,6-difenil-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila

II – 3,4-dihidro-2-(p-metoxifenil)-6-fenil-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila

III - 3,4-dihidro-2-(p-clorofenil)-6-(p-metoxifenil)-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila

IV - 3,4-dihidro-2-(p-metoxifenil)-6-(p-metilfenil)-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila

V - 3,4-dihidro-2-fenil-6-(p-metoxifenil)-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila

VI - 3,4-dihidro-2-fenil-6-(p-clorofenil)-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila