



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**NOVAS PIRIMIDINONAS: SÍNTESE, ESTUDO DA REATIVIDADE
QUÍMICA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA**

JANAÍNA VERSIANI DOS ANJOS

RECIFE – PE
MARÇO, 2004

JANAÍNA VERSIANI DOS ANJOS

**NOVAS PIRIMIDINONAS: SÍNTESE, ESTUDO DA REATIVIDADE
QUÍMICA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco como requisito final à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Síntese e Planejamento de Fármacos.

ORIENTADOR: PROF. DR. SEBASTIÃO JOSÉ DE MELO

RECIFE – PE

MARÇO, 2004

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

REITOR:

Prof. Dr. Amaro Henrique Lins

VICE-REITOR EM EXERCÍCIO:

Prof. Dr. Geraldo José Pereira

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE:

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

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

Prof. Dr. Celso Pinto de Melo

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE:

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS:

Profª. Silvana Cabral Maggi

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS:

Prof. Dr. Davi Pereira de Santana

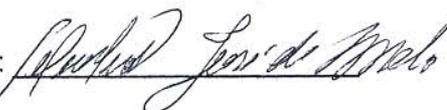


**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

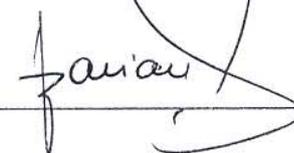
Recife, 19 de Março de 2004.

Dissertação de Mestrado defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 19 de Março de 2004 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE E EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Sebastião José de Melo (**Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco**).

Assinatura: 

EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria (**Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco**).

Assinatura: 

EXAMINADOR EXTERNO: Profa. Dra. Silene Carneiro do Nascimento (**Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco**).

Assinatura: 

Aos meus pais, pela educação, apoio, incentivo e pelo carinho que sempre tiveram comigo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me dar saúde durante todos os dias, por ter me guiado e permitindo com que eu chegasse até aqui.

Aos meus pais, Carlos e “Kika”, pelo incentivo e paciência, pelo amor e compreensão, pela educação e por tudo que até hoje fazem e fizeram para que eu siga meu caminho.

Aos meus irmãos Helena, Tatiana e Vinícius, que mesmo distantes torcem por mim.
À minha avó e madrinha, Éder, que sempre me incentivou e aconselhou.

Ao meu companheiro, o mestrando João Henrique, que sempre foi o meu “porto seguro” durante esses quase dois anos, me dando suporte nos momentos difíceis e por ter sempre tido muita paciência e carinho.

À minha família “postiça”, que não são parentes “de sangue”, mas são parentes do coração, Sr Antônio, D. Gina e Gininha, que me acolheram quando cheguei ao Recife e sem os quais não teria chegado até aqui.

Ao Prof. Dr. Sebastião José de Melo, que me aceitou e me acolheu em seu laboratório, quem muito me ensinou e com quem ainda pretendo aprender muitas coisas.

Aos membros da banca examinadora por contribuírem no meu aprendizado e tornarem este trabalho melhor.

Ao amigo e companheiro de laboratório Francisco Jaime Bezerra Mendonça Jr, vulgo Chico “Nuts”, pelo seu jeito irreverente, com quem muito aprendi e que sempre me ajudou e de quem pretendo ser amiga por muitos anos.

Ao amigo e também companheiro de laboratório Dr Emerson Peter da Silva Falcão, pelos ensinamentos, pelo convívio, pelos conselhos e pelo apoio.

Às alunas Ana Paula Yamamoto e Leonela Walnei (Léa), bolsistas do laboratório, e aos recém-chegados alunos de Mestrado, Renata e Walkirdes pela agradável convivência em laboratório durante o período experimental.

À Profa. Dra. Ivone Antônia de Sousa e ao mestrando Aldo pelos ensinamentos e pela realização dos testes de toxicidade aguda e avaliação da atividade antiinflamatória

À Profa. Dra. Márcia Nascimento e à Dra. Lourinalda Dantas (Louri) e sua equipe pelo apoio, amizade, ensinamentos e por sempre deixar com que fizéssemos do seu laboratório uma extensão do nosso.

À Profa. Dra. Maria do Carmo (Nena) e sua equipe pelo incentivo e apoio sempre que solicitado.

Ao Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria e sua equipe pelos ensinamentos, apoio e momentos descontraídos no decorrer desta dissertação.

À Central Analítica do Departamento de Química Fundamental – UFPE e os técnicos: Juliana, Ricardo, Severino e Eliete pela realização dos espectros de RMN, infravermelho, massas e análise elementar.

Aos Professores Regina Célia Monteiro de Paula e Edilberto da Silveira do CENAUREMN/ UFC pela ótima receptividade e realização de alguns espectros de infravermelho e RMN.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

À secretária Iguacy Duque pelo apoio dado durante esse período.

Aos colegas de mestrado, Nádia Cabral, Livia Barreto, Daniele Lordão, Rosali, Líbia, Lúcio, Ana Paula, Célio Ricardo, Tereza Raquel, Valderes, Rosiel e Janaína Melo pelo agradável convívio.

Às minhas companheiras de apartamento: Helga Lins e Janaína Melo; especialmente à mestranda Janaína Melo pela amizade, confiança e incentivo.

Aos amigos que estão no Ceará: Ana Elizabeth, Aline, Kelly Sivocy, Mônica Helena e tantos outros que torcem pelo meu sucesso.

À Rede de Farmácias Independente, principalmente minha equipe de trabalho, Elizângela, Melque e Shirley e à supervisora Daniele Nobre, pela amizade e incentivo durante o período de realização da dissertação.

A todas as pessoas que, de uma maneira ou de outra, contribuíram para o bom andamento deste trabalho.

“A melhor maneira de ser feliz é contribuir para a felicidade dos outros”.

Confúcio

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE SIMBOLOGIAS E ABREVIACÕES	X
LISTA DE FIGURAS	XI
LISTA DE ESQUEMAS	XII
RESUMO	XIII
ABSTRACT	XIV
INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1 – INTRODUÇÃO	2
1.2 – GENERALIDADES	3
1.3 – ROTAS DE SÍNTESE	4
1.4 - FORMAS “DEWAR” DE 4-PIRIMIDINONAS	14
1.5 - TAUTOMERISMO E DIMERIZAÇÃO EM 4-(3H)-PIRIMIDINONAS	16
1.6 - REATIVIDADE DAS 4-(3H)-PIRIMIDINONAS: OBTENÇÃO DE DERIVADOS ISOSTÉRICOS	19
1.7 – AÇÕES FARMACOLÓGICAS ATRIBUÍDAS ÀS PIRIMIDINONAS	24
OBJETIVOS	31
2.1 - GERAIS	32
2.2 - ESPECÍFICOS	32
ARTIGOS	33
“Synthesis of New 3,4-Dihydro-2,6-Diaril-4-Oxo-Pyrimidine-5-Carbonitriles” (Submetido ao Journal of the Brazilian Chemical Society)	34
“Synthesis of new 4-(3H)-pyrimidinone derivatives bearing modifications in the nitrile group present on carbon-5 and nitrogen-3 of the pyrimidinone ring.”	39
“Avaliação da Toxicidade Aguda e Determinação da DL ₅₀ da 3,4-dihidro-2-fenila-6-(<i>para</i> -flúor-fenila)-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila”	41
CONCLUSÕES	46
PERSPECTIVAS	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ANEXOS	59

ANEXO 01: OBTENÇÃO DAS 3,4-DI-HIDRO-2,6-DIARIL-4-OXO-PIRIMIDINA-5-CARBONITRILAS	60
ANEXO 02: REATIVIDADE DA 3,4-DI-HIDRO-2-FENILA-6-(<i>PARA</i> -FLÚOR-FENILA)-4-OXO-PIRIMIDINA-5-CARBONITRILA	61
ANEXO 03: TESTE DO EDEMA DE PATA INDUZIDA PELA CARRAGENINA (ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA)	63
ANEXO 04: ESPECTROS DE MASSAS DAS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS	66
ANEXO 05: ESPECTROS DE ¹ H RMN DAS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS	70
ANEXO 06: ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DAS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS	74

LISTA DE SIMBOLOGIAS E ABREVIACÕES

ABPP:	2-amino-5-bromo-6-fenil-4-(3H)-pirimidinona
Boc:	<i>Tert</i> -butóxi-carbonil
DABOs:	3,4-dihidro-2-alkilóxi-6-benzil-4-oxo-pirimidinas
DL₅₀:	Dose letal para 50% da população em estudo
DNA:	Ácido desoxirribonucléico
ECA:	Enzima conversora da angiotensina
hν:	Radiação ultravioleta
HIV:	Vírus da imunodeficiência humana
HSV – 1 e 2:	Vírus do herpes simples tipos 1 e 2.
IgG:	Imunoglobulina G
IgM:	Imunoglobulina M
NBS:	<i>N</i> -bromo-succinimida
PCA:	Anafilaxia cutânea passiva
Pi :	Piperidina
Rf:	Fator de retenção
RMN ¹H:	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
SAR:	Relação estrutura-atividade
SPS:	Síntese em fase sólida
TEA:	Trietilamina
THF:	Tetrahidrofurano
v/v:	Volume/volume

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Estrutura geral das 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas	3
Figura 2: Estrutura geral das moléculas da pirimidina e pirimidinona	4
Figura 3: Localizações mais comuns do grupamento cetônico em pirimidinonas	4
Figura 4: Formas tautoméricas de 4-(3H)-pirimidinonas	17
Figura 5: Associação entre moléculas do derivado ácido da 2-amino-4-(1H)-pirimidinona	18
Figura 6: Dimerização de 2-(1H)-piridinonas e 4-(3H)-pirimidinonas	18
Figura 7: Tolrestat e seu bioisómero Oxo-Tolrestat	21
Figura 8: Estruturas da 5-Fluorouracil e da Uracila	24
Figura 9: Estrutura da 2-amino-5-bromo-6-fenil-4-(3H)-pirimidinona	24
Figura 10: Estrutura das 6-oxiranyl-pirimidinonas	26
Figura 11: Estrutura das DABOs	26
Figura 12: Estrutura da 2-alquiltio-4-(3H)-pirimidinonas com ação contra o vírus da rubéola	27
Figura 13: Estruturas do losartan e da ciclopentanoespiro-3H-dihidro-pirimidinona	28
Figura 14: Pirimidinonas com ação anticoagulante	28
Figura 15: Pirimidinonas com ação antialérgica	29
Figura 16: Estrutura do composto 2-aril-4-oxo-pirimidina-5-ácido carboxílico	29
Figura 17: Estrutura de pirimidinonas com ação antagonista nos receptores α_1 adrenérgicos	30
Figura 18: Estrutura da 3,4-dihidro-4-bromofenila-5-acetil-6-metil-2-(1H)-pirimidinona	30

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1: Síntese de 4-(3H)-pirimidinonas através do método de Pinner	5
Esquema 2: Síntese de 4-(3H)-pirimidinonas através dos métodos de Saladino e Botta	5
Esquema 3: Síntese da série derivada da ABPP	6
Esquema 4: Síntese de 4-(3H)-pirimidinonas através de SPS	7
Esquema 5: Condensação de derivados do éster malônico com amidinas substituídas	8
Esquema 6: Condensação do etóxi metileno malonato de dietila com amidinas	8
Esquema 7: Síntese de 5-flúor-4-(3H)-pirimidinonas e bispirimidinonas	9
Esquema 8: Síntese de pirimidinonas trifluorometiladas	10
Esquema 9: Síntese de 2-amino-4-pirimidinonas a partir de cianoiminas	10
Esquema 10: 4-(3H)-pirimidinonas a partir de pirimidinas	11
Esquema 11: Síntese de pirimidinonas via cicloadição [4+2]	11
Esquema 12: Reações de cicloadição utilizando 1,3-diazabuta-1,3-dienos	12
Esquema 13: Síntese de 2,6-diaril-4-amino-pirimidina-5-carbonitrilas	13
Esquema 14: Síntese de 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas	14
Esquema 15: Formação e reatividade de 4-Dewar pirimidinonas	15
Esquema 16: Outras reações fotoquímicas de 4-(3H)-pirimidinonas	16
Esquema 17: Obtenção de regioisômeros N-1 e N-3 alquilados	20
Esquema 18: Isômeros N-3, N-1 (rendimentos de 50% e 27%, respectivamente) e O-metilados (rendimento de 23%)	20
Esquema 19: Reação de O-alkilação em 4-(3H)-pirimidinonas	21
Esquema 20: O-acetilação de 4-(3H)-pirimidinonas	22
Esquema 21: Obtenção de pirrolo-4-cloro-pirimidinas	22
Esquema 22: Hidrólise da função éster na posição C-5 de 4-(3H)-pirimidinonas	23

RESUMO

A síntese de compostos pirimidinônicos tem ganho destaque devido à sua grande relevância biológica. Atividades antiviral, antitumoral, antiinflamatória, anti-histamínica, indutora de interferon, hipotensiva, entre outras são atribuídas ao núcleo pirimidinônico. Diante dessas considerações, nosso interesse tem se voltado para a obtenção de compostos heterocíclicos potencialmente ativos, resultantes da síntese e de modificações estruturais nas posições N-3 do anel aromático, do grupo carbonila presente em C-4 e da função nitrila ligada ao carbono C-5 da 3,4-dihidro-2-fenila-6-*para*-flúor-fenila-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila. São várias as vias sintéticas para a obtenção do anel piridinônico. Através da metodologia desenvolvida por Mendonça Jr (2003), obtiveram-se 4 novas 4-(3H)-pirimidinonas (**60a-d**). A estratégia de síntese consiste na condensação de benzilidenos aromáticos derivados do ciano acetato de etila (intermediários de Michael) com cloridratos de arilamidas, em presença de quantidades catalíticas de base. A substância **60a** teve sua reatividade avaliada frente a alguns reativos. A oxidação, com ácido sulfúrico fumegante, da nitrila em C-5 forneceu uma pirimidinona contendo uma porção amida (rendimento: 88%); sua posterior hidrólise ácida forneceu um derivado ácido carboxílico (rendimento: 43%). Além disto, a pirimidinona **60a** foi submetida à reação de metilação utilizando-se o sulfato de dimetila, fornecendo o derivado metilado na posição N-3 (rendimento: 38%). Tais compostos derivados do núcleo base pirimidinona mostraram possuir melhor solubilidade que o composto protótipo, com exceção da amida, que demonstrou ser tão pouco solúvel quanto a pirimidinona que lhe deu origem. Do composto protótipo (**60a**) foi determinada a DL₅₀ em camundongos, bem como, avaliada a atividade antiinflamatória. A DL₅₀ calculada foi de 329,43mg do composto **60a** por quilo de peso do animal. A substância **60a** teve sua atividade antiinflamatória comparada à da indometacina, inibindo o edema em até 82,76%.

ABSTRACT

The synthesis of pyrimidinone compounds has gained importance due its biological relevance. Antiviral, antitumor, anti-inflammatory, antiallergic, interferon inducer, hypotensive activities, among others, are attributed to the pirimidinone nucleus. Based on these considerations, our interest was the obtention of potentially actives heterocyclic compounds, resultants of synthesis and structural modifications on the N-3 ring position, carbonyl group linked to the C-4 and nitrile linked to the C-5 of the 3,4-dihydro-2-phenyl-6-*para*-fluorophenyl-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitrile. There are many synthetic ways in order to achieve the pyrimidinonic ring. Based on the methodology described by Mendonça Jr (2003), four new 4-(3H)-pyrimidinones were obtained (**60a-d**). The synthesis consists of the condensation of benzilidines derived from ethyl cyano acetate (Michael's intermediates) to arylamidines chloridrates, under presence of a few drops of base. The compound **60a** had its reactivity evaluated towards some reactants. The oxidation of the nitrile present on C-5 was carried out by using aqueous solution of sulfuric acid at 75% and gave a pyrimidinone compound with an amide moiety (yield: 88%). The acidic hydrolysis of this amide gave the carboxylic acid derivative (yield: 43%). In addition, the compound **60a** was submitted to a methylation reaction using dimethylsulfate as methylating agent, giving the derivative methylated on N-3 (yield: 38%). The modified compounds showed better solubility than their parent compound, in exception of the amide that showed to be as low soluble as the prototype. The compound **60a** had its LD₅₀ determined in mice, as well as it had its anti-inflammatory activity evaluated. The calculated LD₅₀ of the compound **60a** was in 329,43mg per kilogram of the animal weight. The anti-inflammatory activity of the pyrimidinone **60a** was compared to indomethacin and it was observed a maximum peak of edema volume inhibition of 82,76%.