

O ANEL PIRIMIDÍNICO E SUA IMPORTÂNCIA NA BUSCA POR NOVOS FÁRMACOS, UMA BREVE REVISÃO

EMERSON PETER DA SILVA FALCÃO¹
SEBASTIÃO JOSÉ DE MELO²

¹Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória,
Vitória de Santo Antão, Pernambuco.

²Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Antibióticos, Recife, Pernambuco.

RESUMO

O ANEL PIRIMIDÍNICO E SUA IMPORTÂNCIA NA BUSCA POR NOVOS FÁRMACOS, UMA BREVE REVISÃO

A utilização de compostos químicos para o tratamento de enfermidades remonta aos mais imemoriais períodos da história humana. Inicialmente utilizavam-se plantas e diversas outras substâncias, entretanto, a seleção de tais compostos baseava-se exclusivamente em critérios empíricos. O heterociclo pirimidínico é presente em todas as formas de vida observadas. Constitui uma das bases que constituem os nucleotídeos encontrados na molécula central da vida, o DNA. É encontrada ainda em diversos nucleotídeos com funções biológicas importantes como coenzimas. Este trabalho descreve as principais características químicas deste anel e algumas das mais importantes descobertas científicas relacionadas à busca por novos compostos derivados deste grupo químico, no que diz respeito às suas propriedades biológicas e aplicações à saúde humana.

Termos para indexação: heterociclos pirimidínicos, síntese, atividade farmacológica.

ABSTRACT

THE PYRIMIDINE RING AND ITS IMPORTANCE IN THE SEARCH FOR NEW DRUGS, A BRIEF REVIEW

The use of chemical compounds to treat human diseases is very old in human history. In the beginnings plants and other kind of substances were selected exclusively by empiric process. The pirimidine heterocyclic is present in all life forms. It's part of the central molecule of life, the DNA. This molecule is found in many other nucleotides participating in important biological functions as coenzyme. This work describes the principal chemical characteristics of the pirimidinic ring and some of the most important scientific discoveries in the

past decades about the search of new pyrimidine derivatives including it's biological properties and applications in human health.

Index terms: pyrimidine heterocycles, synthesis, pharmacological activity.

1. INTRODUÇÃO

O uso de substâncias para a cura de enfermidades remonta as mais imemoriais épocas. A princípio eram utilizadas plantas e outras substâncias cuja função curativa baseava-se muito mais em fatores empíricos e sobrenaturais que propriamente no seu efeito farmacológico. Isto se dava devido ao grande desconhecimento a respeito das causas das enfermidades e da maneira pela qual as substâncias utilizadas na terapêutica as faziam “desaparecer”. No tocante a esse aspecto, Discordes, cirurgião do exército de Nero, indicava liquens a seus pacientes de acordo com a semelhança física que tivessem com o órgão acometido pela enfermidade. Esta foi a chamada “doutrina dos sinais”, por exemplo, *Lobaria pulmonária* (Líquén), era indicada para o tratamento de problemas pulmonares, devido à sua superfície reticulada ter semelhança com o referido órgão (Abraham & Florey, 1949). Desta forma, os produtos naturais utilizados, nem sempre possuíam substâncias ativas que justificassem seu uso.

Com o passar do tempo, surgiram trabalhos que se baseavam na triagem empírica, ou seja, as substâncias químicas disponíveis eram ensaiadas biologicamente e se buscava alguma atividade útil. Entretanto, o número de fármacos a se testar era por demais elevado, para cada 200.000 compostos novos, apenas 1 novo fármaco surgia. Existem vários exemplos de drogas descobertas ao acaso, como a acetanilida e a fenilbutazona, antipiréticos administrados por engano em pacientes com parasitose intestinal, levaram ao abaixamento da temperatura (Korolkovas & Burckhalter, 1976).

A modificação de um composto “matriz” promissor é o meio principal, na atualidade, de se obter novos fármacos. As variações estruturais conferem novas propriedades físicas e alteram a reatividade de uma molécula, que por sua vez causam mudanças na sua distribuição em células e tecidos, bem como no acesso aos sítios ativos de enzimas e receptores, nas velocidades de reação em tais centros 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 por efeitos colaterais no composto de partida (Korolkovas, 1988).

No desenvolvimento de um novo fármaco, devem ser levados em consideração

vários fatores de modo a se obter da maneira mais econômica e racional possível a droga desejada. Neste estudo são levadas em consideração todas as informações naturais, e a estrutura química da nova droga quanto no que diz respeito ao sistema alvo que, basicamente, pode ser de três tipos: lipídios, proteínas ou ainda os ácidos nucleicos. Levando-se em conta que estes são os principais constituintes celulares fica claro que as drogas devem interagir com tais estruturas.

Os compostos pirimidínicos são heterocíclios amplamente distribuídos na natureza, tendo em vista que tomam parte na constituição de estruturas químicas fundamentais para a vida, os ácidos nucleicos.

Seria bastante previsível o fato de que compostos tão intimamente relacionados à célula e conseqüentemente à vida apresentassem numerosas aplicações, no que diz respeito à Química Farmacêutica. De fato, inúmeros trabalhos relatam à aplicabilidade farmacológica e biológica de drogas contendo este anel. Citando-se como exemplos atividades antiinflamatória (Falcão *et al.*, 2006; Sandanandam, 1992), antimalárica (Tokutake, 1977); diurética (Papesh & Shroeder, 1956), antitumoral (Benneche, 1993; Felczak, 1996), antimicrobiana (Kanzky, 1992), protetora da mucosa gástrica (Sanfilippo *et al.*, 1992), antagonistas dos receptores A_2 (Abiru, 1992), entre outras abordadas nos itens subseqüentes do presente trabalho.

2.1. Química

Pirimidinas são aminas heterocíclicas aromáticas (heteroaromáticas), isoeletrônicas ao benzeno, nas quais dois átomos dos seis que constituem o anel benzênico estão substituídos por nitrogênio (Figura 1) (Carey & Sundberg, 1990).

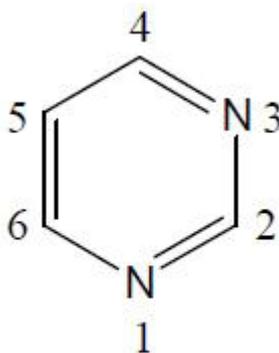


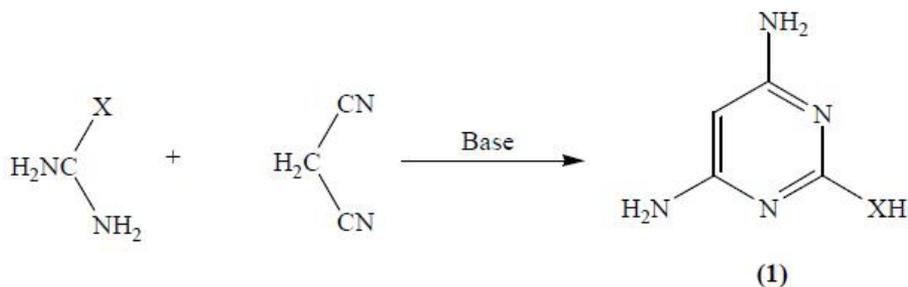
Figura 1. — Anel Pirimidínico.

A pirimidina é uma estrutura π deficiente, uma vez que a eletronegatividade do nitrogênio associada à não participação do par de elétrons no sistema π , faz com que o nitrogênio seja um aceptor de elétrons. Desta forma, a pirimidina é pouco susceptível ao ataque eletrofílico (Carey & Sundberg, 1990).

Neste heterociclo, há uma maior carência eletrônica em C-2, C-4 e C-6 e uma carência relativamente menor que em C-5, portanto, ataques eletrofílicos serão confinados a C-5, enquanto ataques nucleofílicos ocorrerão preferencialmente à C-2, C-4 e C-6. A adição de substituintes eletroretirantes aumenta este efeito, enquanto eletrodoadores o diminuem (Brown, 1984).

Segundo Taylor & Mckillop (1970), compostos heterocíclicos como as pirimidinas, podem ser preparados a partir de reações de condensação envolvendo a participação da malonitrila ou seus derivados. Já Gilchrist (1992), simplifica esta definição quando menciona que a mais ampla rota para síntese de pirimidinas envolve a combinação de reagentes com esqueletos contendo N – C – N com aqueles contendo C – C – C.

Os trabalhos pioneiros relatam numerosas formas de obtenção de pirimidinas, algumas descobertas de maneira inesperada. A síntese catalisada por base, de 4,6-diamino-pirimidinas (1) a partir de condensação da guanidina, uréia ou tiouréia, com a malonitrila, é bem conhecida e documentada (Brown, 1962).



(X=O, S, NH)

Figura 2. — Reação de obtenção da 4,6 – diamino-pirimidina.

Estes dados levavam a se antecipar a obtenção de análogos de 1 a partir da condensação com amidinas (Figura 2). Entretanto, o produto 2 não foi obtido como era esperado, mas apenas se obteve, em rendimentos modestos, 4-amino-pirimidinas-5-carbonitrilas (5, R=H) (Baddiley, 1943). Igualmente outros pesquisadores (Biggs & Sykes, 1961) obtiveram compostos análogos (5, R=CH₃, C₆H₅), como é ilustrado na Figura 3.

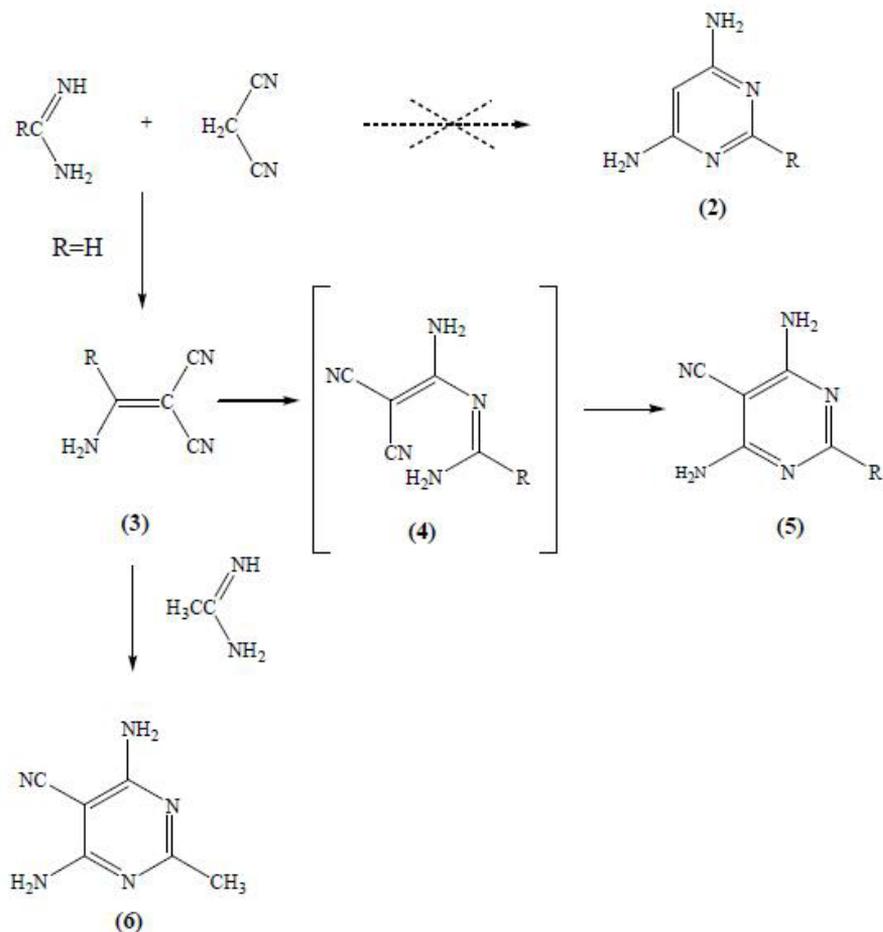


Figura 3. — Reação de obtenção da 4-amino-pirimidina-5-carbonitrila e do análogo metilado.

A formação proposta inicialmente de 2 foi frustrada, segundo Taylor & Mackillop, pela condensação inicial entre o grupo metileno da malonitrila e a formamidina, originando aminometilomalonitrila (3) que pode ser isolada. Esta última reação foi bastante explorada, por Patai & Israeli (1960). O produto obtido foi a 4-amino-5-cianopirimidina (5) (R=H). Adaptando-se o método, pode ser obtida a 2-metil-4-amino-5-cianopirimidina (6), pela condensação inicial da malonitrila com a formamidina levando a (3) que em seguida condensou-se com acetamidina (Sawa, 1947).

Uma rota alternativa consiste na condensação de amidinas, uréias, tiouréias e guanidinas com etoximetilomalonitrila, originando 7 (Figura 4).

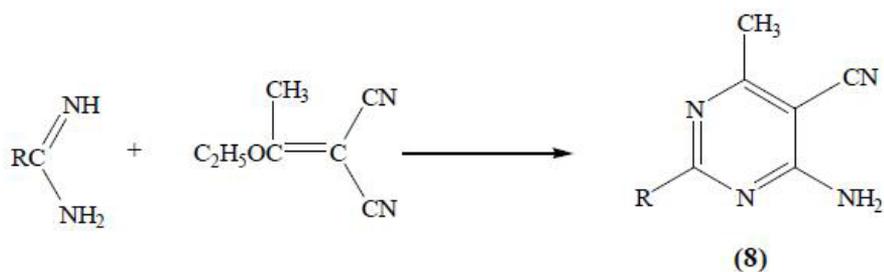


Figura 4. — Condensação da amidina com etoximetilenomalonitrila.

4-Amino-pirimidinas-5-carbonitrilas (8), contendo grupos metílicos nas posições 2 e 6 (6) também foram produzidos por Ochiai & Morita (1967) com 86% de rendimento, através da irradiação de 2-metil-4-amino-5-ciano pirimidina por UV em metanol a 2% de HCl. Como exemplos, a Figura 5 mostra a conversão de 8 e 6 em 2,6-dimetil-4-amino-pirimidina-5-carbonitrila (9).

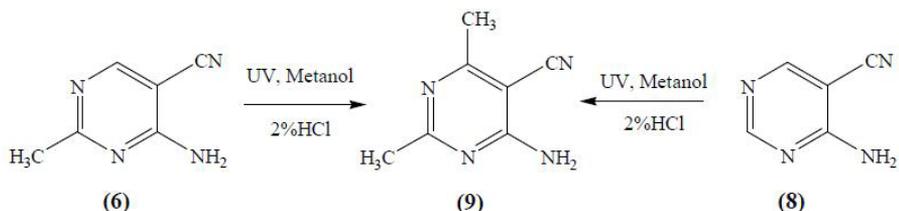


Figura 5. — Síntese utilizando irradiação com UV de 2,6-dimetil-4-amino-pirimidina-5-carbonitrila.

A reação entre 1-amino-1-cloro-2,2-dicianoetileno (9) com benzamidina forma benzamidinium (12), o qual depois de prolongado aquecimento é convertido em 2-fenil-4,6-diamino-5-cianopirimidina. A condensação de 1,1-diamino-2,2-dicianometileno (13) com benzonitrila em presença de base leva à pirimidina (11) (Graboyes, 1968). Trofimenko (1966) conseguiram uma condensação análoga com acetoniitrila levando ao derivado 2-metílico 14 com rendimentos moderados.

Sandanadam (1992), a partir da uréia e tiouréia (16) obtiveram uma série de 3,4-dihidro-6-metil-5-N-metilcarbamoil-4-(substituído-fenil)-2(1H) pirimidinonas e pirimidintionas (18), após a reação com N-metilacetoacetamida (15) e benzaldeído substituído (17) (Figura 7).

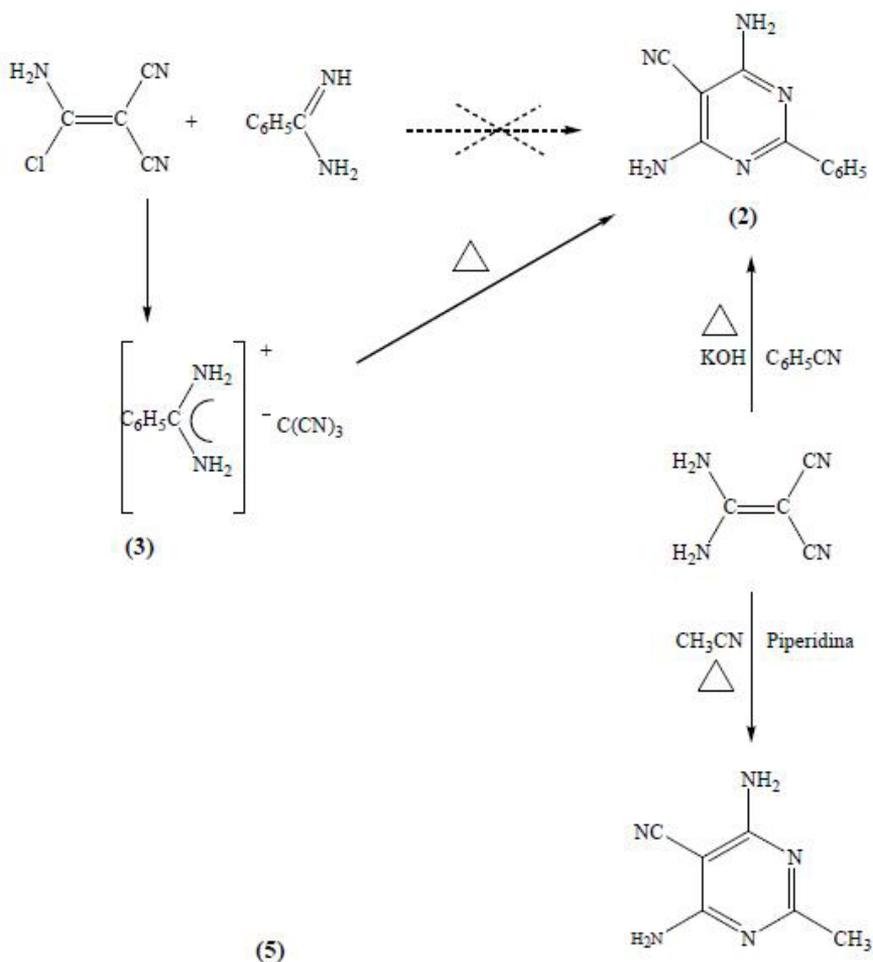


Figura 6. — Rotas de obtenção de 4,6-diamino-pirimidinas-5-carbonitrilas.

A síntese de 4-pirimidinonas fluoradas na posição 5 foi obtida pelo refluxo de sal de potássio do fluormalonaldeinato de etila com cloridrato de amidina e metóxido de sódio (Melo, 1992). Estas pirimidinonas reagindo com oxiclureto de fósforo produziram pirimidinas 4-cloradas, que sob ação do amoníaco ou aminas conduziram a pirimidinas aminadas na posição 4 (Figura 8) (Melo, 1992).

Também Nicolle (1990) sintetizou tiazolidino [3,2a] pirimidinas através da reação mostrada na Figura 9.

Em 2002, Melo *et al.* publicaram artigo em que descrevem um método simples, baseado no trabalho de Hussain *et al.* (1988), para a obtenção de novas pirimidinas 4-aminadas.

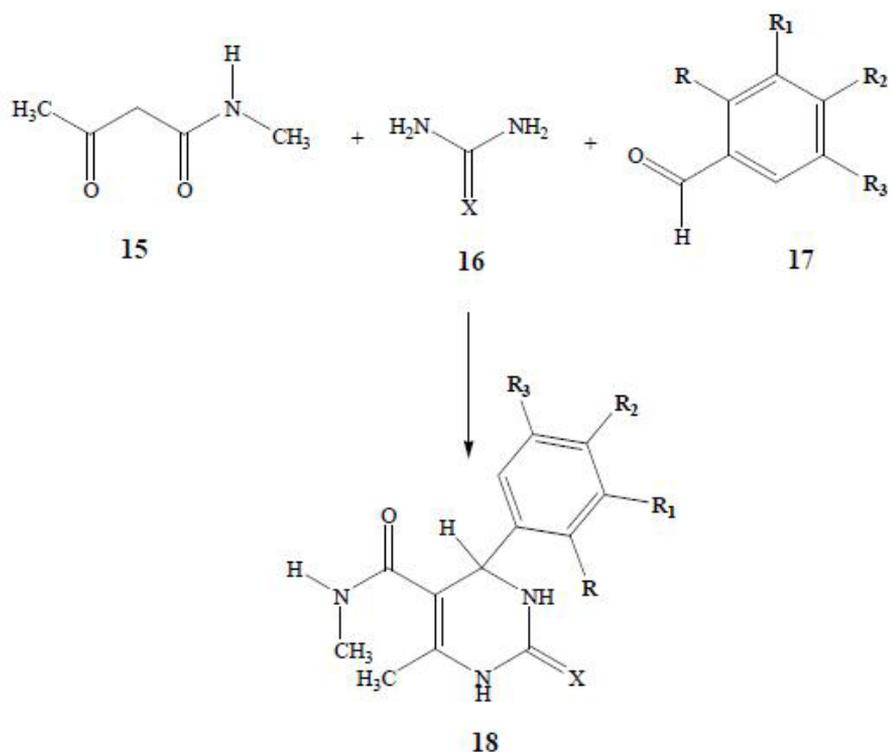


Figura 7. — Reação da N-metilacetamida com a uréia ou tiouréia e o benzaldeído.

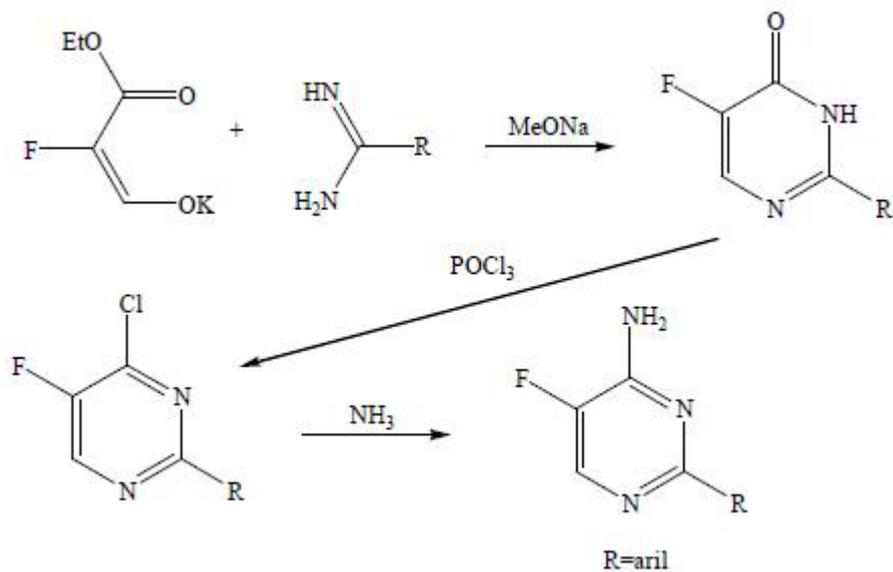


Figura 8. — Síntese de 4-pirimidinonas Fluoradas.

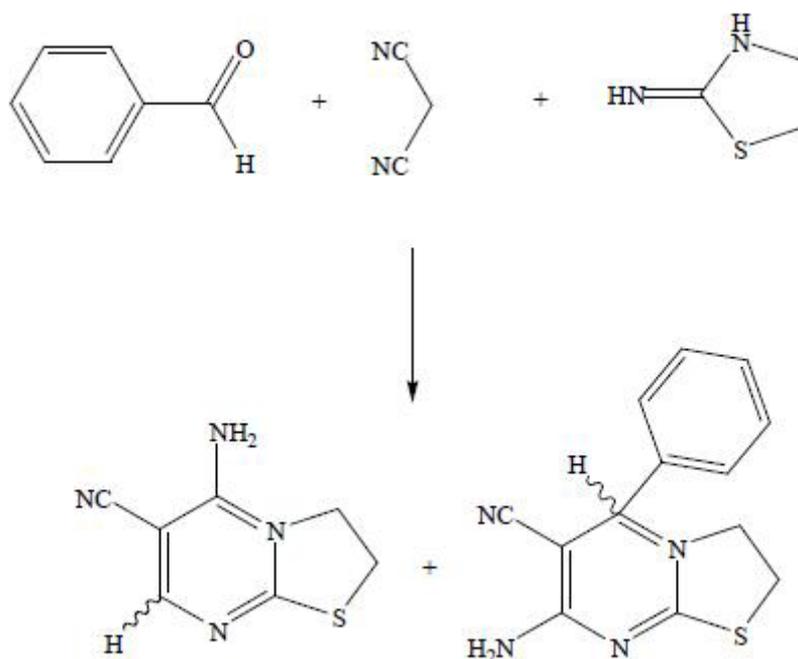


Figura 9. — Síntese de Tiazolidino [3,2a] pirimidinas.

2.2. Atividade biológica

Os dados literários referem que compostos contendo o núcleo pirimidínico desempenham um vital papel em numerosas atividades biológicas. Os trabalhos pioneiros relatam atividade antifúngica (Anderson, 1945), antiinflamatória (Hepworth, 1968), diurética (Papesh, 1956), antitumoral (Heidelberg, 1957) e antimalárica (Tokutake, 1977).

Mais recentemente Katakami (1992), estudaram uma série de derivados pirimidínicos 4-aminados, identificando seu potencial no tratamento de arritmia cardíaca.

Kansy (1992) sintetizaram e avaliaram novos derivados de 2,4 diamino 5-benzilpirimidinas, quanto a sua atividade inibitória contra dihidrofolatoredutases (DHFR) microbianas. Observando que a inibição contra tal enzima nos compostos era maior que as drogas convencionais como a sulfadiazina. Pesquisa similar foi desenvolvida por Gangjee (1997) que avaliaram os efeitos inibitórios de duas séries destes compostos, contendo o anel pirimidínico contra DHFR de *Toxoplasma gondii*. Os

pesquisadores conseguiram uma maior taxa de inibição, aumentando a especificidade das drogas para a enzima daquele protozoário. Seus resultados mostraram compostos com o mesmo balanço de potência e seletividade que o trimetoprim, sendo até 100 vezes mais ativo.

Ram (1992) relatam a importância dos compostos pirimidínicos como agentes leishmanicidas que podem, inclusive modular as defesas naturais do hospedeiro e restaurar suas funções imunológicas. Em seu trabalho os pesquisadores relatam ainda, atividade em 8 dos 12 compostos sintetizados.

Woo (1992) em uma série pirimidínica sintética derivada da hipoxantina, testaram a atividade inibitória contra purina nucleosídeo fosforilase, enzima que leva a uma imunossupressor de células T, com potencial aplicação em distúrbios auto-imunes, como artrite reumatóide. Seus resultados mostraram significativa atividade inibitória quando comparada ao melhor inibidor conhecido o 8-amino-9-thienilguanina.

Skulnik (1986) sintetizaram duas séries de compostos contendo o anel pirimidínico e concluíram que estes compostos apresentavam atividade antiinflamatória. Resultados similares foram apresentados por Santagati (2002), que identificaram ainda a atividade analgésica em seus compostos.

Sandanandam (1992) testaram 18 derivados pirimidínicos, 4-fenilsubstituídos, todos apresentando atividade analgésica, e dos quais 16 apresentaram atividade antiinflamatória, seus resultados estão de acordo com aqueles obtidos por Melo *et al.* (1992).

Felczak (1996) relatam que dois análogos da uridina, o 5-flúor-6-(hidroximetil) uridina e o 5-flúor-6-(fluormetil) uridina exibiram potente atividade antileucêmica, com menos toxicidade e maior seletividade que a droga padrão, o 5-fluoruracil.

Uma variedade de tetrahidropirido (4,3-d) pirimidinas foram preparadas por Sanfilippo (1992) e testadas quanto a sua propriedade protetora sobre a mucosa gástrica de ratos, quando agredida pelo etanol. Seus resultados mostram que tais compostos são uma alternativa à terapia com prostaglandinas, podendo ainda ser úteis no tratamento de úlcera péptica.

O heterocíclico da pirimidina é ainda conhecido na literatura por seus potenciais antihipertensivo e vasodilatador coronariano seletivo (Niiya, 1992), antibacteriano (Menon, 1996) e antihiperlipidêmico (Gadad, 1996).

Há um grande interesse pela busca de novas drogas com atividade antialérgica, especialmente dos países industrializados, devido à grande prevalência de asma, rinite entre outros processos alérgicos, relacionados à poluição. Neste sentido,

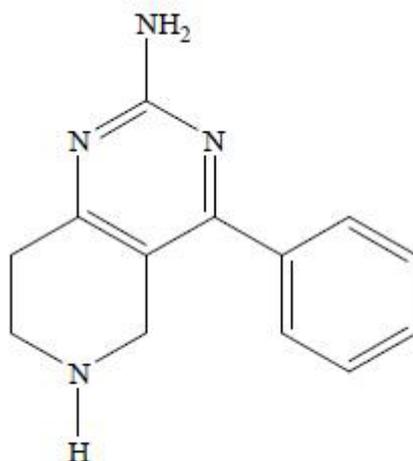


Figura 10. — Tetrahidropirido (4,3-d) pirimidina com atividade protetora da mucosa gástrica.

Quintela (1997) sintetizaram novos derivados piridopirimidínicos e avaliaram suas potencialidades como inibidores da liberação de histamina, em cultura de mastócitos de rato, sob estímulo imunológico ou não. Seus esforços levaram a produção de compostos com atividade inibitória de 30–40%, aliada a uma baixa citotoxicidade.

O núcleo pirimidínico associado a carboidratos formando nucleosídeos apresenta grande efetividade quanto à atividade antiviral, sendo esta uma das grandes vertentes atuais da pesquisa com este heterociclo.

Zou (1996) constataram que certos ribonucleosídeos dissubstituídos apresentavam atividade contra o citomegalovírus humano (HCMV) e herpes simples tipo 1.

Hamilton (1999) sintetizaram diversos nucleosídeos carboxílicos monofosfatados e verificaram sua atividade inibitória contra transcriptase reversa de HIV. Seus resultados demonstraram a potencialidade destas moléculas em futuras pesquisas de drogas anti-HIV.

Jeong (1993) sintetizaram e avaliaram derivados pirimidínicos como potenciais agentes anti HIV-1. Os pesquisadores identificaram em seu trabalho compostos com atividade inibitória sobre macrófagos de sangue periférico infectados com o vírus, superior ao AZT e com menor citotoxicidade que a referida droga, outros

pesquisadores também evidenciaram em seus trabalhos a atividade anti-HIV dos derivados pirimidínicos (Lee-Ruff, 1996; Kim, 1992).

É sabido que quinases celulares são responsáveis pela trifosforilação e consequentemente ativação de nucleosídeos antivirais, como o AZT, sendo a etapa inicial de monofosforilação aquela limitante (Jonhson, 1988). Enquanto outras drogas como o aciclovir, são ativados por timidino-quinases virais, 2', 3'dideoxinnucleosídeos têm um absoluto requerimento por quinases celulares pelas quais, entretanto têm baixa afinidade, sendo este um dos motivos para sua limitada potência. Drew (1999) tendo este problema em mente, sintetizaram e avaliaram quanto a sua potencialidade antiviral, 2,3-dideoxinnucleotídeos (Figura 11), esperando que fosfodiesterases específicas das células do hospedeiro fossem capazes de tornar a pré-droga em droga fosforilada ativa. Entretanto nenhuma das pró-drogas mostrou-se efetiva, apesar disto, esta foi uma interessante abordagem nova dada ao problema.

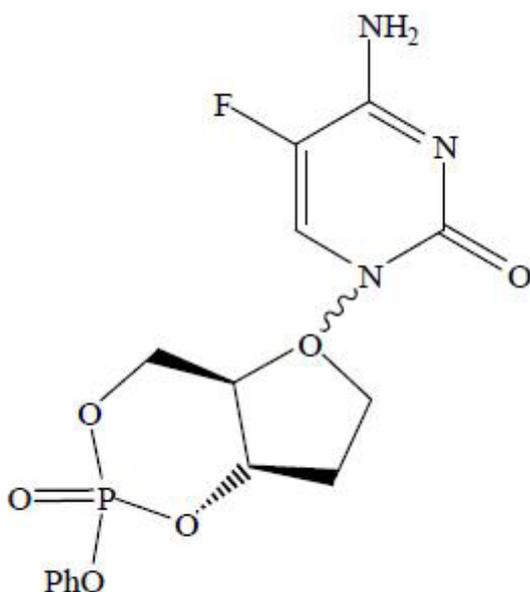


Figura 11. — 2,3-dideoxinnucleotídeo monofosforilado.

Tendo em vista o mesmo enfoque, Kumar (2001) sintetizaram a pró-droga de um potente inibidor de telomerase humana que contém o núcleo pirimidínico, e foram capazes de após incubação com células de câncer de pulmão, cepa A549, detectar a droga trifosfatada.

Um dos indicadores da infecção por HIV é a encefalopatia demência causada pelo vírus (Timbury, 1997). Evidências experimentais sugerem que o transporte de nucleosídeos para o sistema nervoso central é seletivo, sendo os análogos da uridina e timidina preferencialmente transportados (Kerr & Kalman, 1992). Desta forma, modificações para obtenção de novas drogas que atravessem mais rapidamente a barreira hemato–encefálica, são feitas em nucleosídeos contendo derivados pirimidínicos.

Oligodeoxinucleotídeos pirimidínicos também são sintetizados tendo em vista a pesquisa a respeito de lesões no DNA. Estes compostos são produzidos contendo pequenas alterações similares àquelas produzidas por radiações ionizantes, sendo a repercussão de sua incorporação no meio celular é avaliada. Isto pode ser feito através da comparação de sua hidrólise por endo e exonucleases com aquela obtida em oligonucleotídeos normais (Romieu, 1998). Os mesmos autores em outro trabalho (2002), inseriram análogo pirimidínico, detectado em material γ -irradiado dentro de oligonucleotídeos.

Recentemente, Kumar (2002) sintetizou e avaliou novos nucleosídeos pirimidínicos acíclicos, 1-[2-hidroxymethoxy) methyl]-5(1-azidovinyl)uracil, quanto a sua atividade antiviral contra o vírus da Hepatite B em hepatócitos de pato infectados com o vírus. Estes compostos apresentaram alta atividade, com $EC_{50} = 0,01-0,05\mu\text{g}/\text{mL}$, além de seletividade. O autor relatou ainda que a cadeia lateral acíclica em C-5, no anel pirimidínico, seria essencial para a atividade antiviral e que os compostos não apresentaram qualquer evidência citotóxica *in vitro*.

Nasr & Gineinah (2002) sintetizaram e avaliaram quanto a atividade anti-Herpes simplex vírus (HSV), novas séries de análogos 7-amino e 7-oxo-5-aryl-6-cyanopyrido[2,3-d]pyrimidines. Alguns dos compostos apresentaram atividade.

A busca por novas drogas com atividade antiviral tem sido intensa. Especialmente para evitar o surgimento de cepas resistentes as terapias com drogas tradicionais. Choo (2003) sintetizaram e avaliaram a atividade inibitória contra HIV-1 e cepa mutante resistente a lamivudina (M184V) de *L*-nucleosídeos fluorados 2',3'-insaturados contendo 5-fluorocitosina, em células mononucleares (PBM) de sangue periférico humano. Seus resultados mostraram atividade do nucleosídeo contendo citosina contra HIV-1, porém inatividade contra cepa mutante. O relatam ainda que outros nucleosídeos pirimidínicos foram ativos contra as duas cepas.

El-Brollosy (2002) também apresenta estudo similar sobre a síntese e atividade anti-HIV-1 e mutantes resistentes a outras drogas, utilizando série de derivados

pirimidínicos, porém, não nucleosídeos. Seus resultados mostram compostos com atividade inibitória na faixa de submicromolar contra as variedades mutantes e picomolar contra HIV-1 selvagem.

A colecistocinina (CCK) é hormônio peptídico, que age como neurotransmissor no sistema nervoso, está envolvido em processos de nocicepção, liberação de dopamina, memória, aprendizado e saciedade. O papel dos receptores para este neurotransmissor ainda não é completamente conhecido. Neste sentido o desenvolvimento de antagonistas altamente seletivos é importante para se elucidar o papel de cada subtipo de receptor. Ballaz (1997) descrevem a avaliação farmacológica de um novo antagonista, um derivado pirimidínico, de receptores CCK1, com alta seletividade.

Numerosos outros trabalhos, também descrevem várias propriedades biológicas e farmacológicas em novos compostos contendo o anel da pirimidina, como atividades anti-viral (Balzarine & Macguigan, 2002), inibidores de Xantinaoxidase (Nagamatsu, 1999), Inibidores de Transcriptase reversa (Shi, 1999).

Somayeh Pirhadi e Jahan B. Ghasemi apresentaram estudo a respeito da capacidade preditiva de novos compostos pirimidínicos mais ativos contra cepas de HIV-1. Seu trabalho utilizou técnicas de QSAR-3D (CoMFA e CoMSIA) para gerar um mapa de contorno 3D capaz de servir de guia preditivo para a síntese de novos análogos mais potentes. As regiões da molécula capazes de interagir com o sítio no receptor são mostradas em destaque na figura.

Echalier *et al.* (2008) descrevem a síntese e a caracterização biológica de 3-(pyrimidin-4-yl)-7-azaindoles (meriolinas), híbridos químicos entre produtos naturais (meridianinas e variolinas) derivados de organismos marinhos. As meriolinas são potentes inibidores da atividade de quinases ciclino-dependentes. Tais compostos são potentes drogas antiproliferativas e proapoptóticas, sendo, portanto importantes no arsenal terapêutico utilizado no tratamento de neoplasias. Em seu trabalho descrevem a orientação dos novos inibidores no sítio CDK2/ciclina A e define a lei matemática que servirá de base para a síntese de inibidores mais potentes.

Nucleosídeos contendo o anel pirimidínico também apresentam enormes potencialidades, entretanto a inserção de grupos químicos é uma alternativa viável para melhorar o perfil farmacológico de diversos fármacos. Chhikara *et al.* (2010) utilizaram uma cadeia de ácido graxo inserida em nucleosídeo na expectativa de se aumentar a atividade do composto utilizado no tratamento de leucemia e de se gerar derivados com maior meia-vida biológica. Seus resultados mostraram

que o composto 2,5'-Dimiristoil de citarabina tinha atividade inibitória frente o crescimento de células CCRF-CEM de aproximadamente 76% a concentração de 1 μM após 96 h de incubação.

Mugnaini *et al.* (2007) Apresentaram importante estudo a respeito da síntese de biblioteca de compostos com atividade relevante contra o vírus da rubéola (RV). Seus resultados indicam que compostos 4-alkilamino-6-(2-hidroxi-2-metil)pirimidínicos apresentam IC_{50} na faixa de μM .

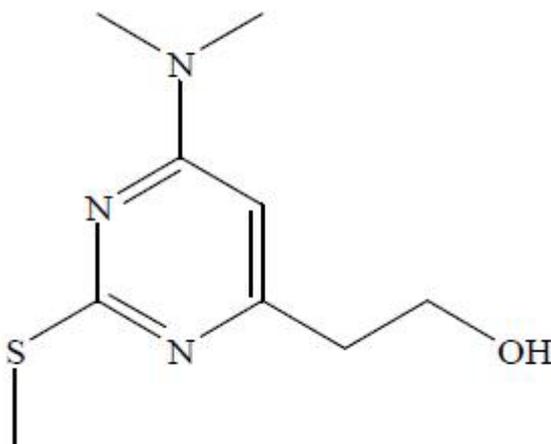


Figura 12. — Derivado 4-alkilamino-6-(2-hidroxi-2-metil)pirimidínicos com ação anti-RV.

Pró-drogas contendo substituição no nitrogênio quatro do anel pirimidínico também foram tentadas com resultados importantes. Sriram *et al.* (2005) sintetizaram uma série de compostos derivados da lamivudina através de substituição no N4 por isatina. Os testes *in vitro* mostraram ação anti-retroviral indicando ação equipotente à droga comercial e a inserção de fluorquinolonas levou a ação inibitória frente ao *Mycobacterium tuberculosis* de 92-100% a 6,25 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

Da Silva *et al.* (2008) em seu estudo de QSAR, relacionado a compostos pirimidínicos 4-amino-2,6-bissubstituídos demonstraram que fatores estéricos e eletrônicos estariam relacionados à atividade dos compostos estudados e seus cálculos foram capazes de prever compostos mais ativos. Mais especificamente a carga no C7, de modo que a introdução grupos eletrodoadores aumentam a atividade antiinflamatória.

Chandrea *et al.* avaliaram a atividade leishmanicida *in vitro* de N- e O substituídas terpenil pirimidinas, utilizando células promastigotas. Seus resultados mostraram atividade de 100% de inibição para alguns compostos a $10\mu\text{g mL}^{-1}$.

A ação hipoglicêmica e hipolipidêmica foi demonstrada por Leea *et al.* (2005) que estudou novos derivados pirimidínicos contendo uma porção tiazolidinona. Seu trabalho em camundongos KKAY levou a síntese de dois novos compostos mais potentes que os fármacos utilizados como referência pioglitazone e rosiglitazone.

Os nucleotídeos são moléculas fundamentais à vida, entretanto a base nitrogenada que os constitui certamente corresponde à porção mais importante no que diz respeito às funções de armazenamento e transferência de informação. Entretanto as funções de tais moléculas não se restringem apenas às funções relativas à informação celular. Eles estão presentes no processo de transferência de energia e grupos químicos atuando como co-enzimas. Portanto, não é de se surpreender que fármacos contendo uma “porção” tão relevante de tais moléculas apresentem um tão grande número de potencialidades.

Neste sentido, apesar dos inúmeros avanços alcançados possivelmente muito ainda há por se revelar no que diz respeito a como tais anéis heterocíclicos interagem com seus receptores e qual o motivo evolutivo que tornou tais moléculas tão versáteis. Associando-se novas técnicas de síntese e mecanismos estatísticos que, levando em conta mais parâmetros químicos, aumentem a capacidade preditiva dos modelos atuais de QSAR levando ao desenvolvimento de novos fármacos mais eficientes, menos tóxicos e mais baratos.

3. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, G.W., HALVERSTADT, I.F., MILLER, W.H. & ROHLIN, R.O. *Journal of American Chemical Society* 67:2197. 1945.

BADDILEY, J., LYTHOGOE, B. & TODD, A.R. Experiments on the Synthesis of purine Nucleosides. Part II. A new and Convenient synthesis of Adenine. *Journal of Chemical Society* 386–387. 1943.

BALLAZ, S., BARBER, A., FORTUÑO, A., DEL RIO, J., MARTINEZ–MARTINEZ, M., GÓMEZ–MONTERREY, I., HERRANZ, R. & GONZÁLEZ–MUÑIZ, R. A High selective CCK1, Receptor Antagonist with Anxiolytic–like activity in animal models. *Br. J. Pharmacol.* 121:759–767. 1997.

BALZARINI, J. & MCGUIGAN, C. Chemotherapy of varicella-zoster by a novel class of high specific anti-VZV bicyclic pyrimidine nucleosides. *BBA-MOL Basis Discovery* 1587(2-3):287-295. 2002.

BENNECHE, T., STRANDE, P., OFTEBRO, R. & UNDHEIM, K. Pyrimidinones as reversible Metaphase Arresting agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 28:463-472. 1993.

BIGGS, J. & SYKES, P. 6-Methylthiamine Chloride Hydrochloride. *Journal of Chemical Society* 2595-2597. 1961.

BROWN, D.J. Pyrimidines and their benzoderivates. In: Katritzky, A.R. & Rees, C. W. (Eds.) *Comprehensive Heterocyclic Compounds*. Oxford. Pergamon Press 3:57-155. 1984.

BROWN, D.J. *The pyrimidines—Chemistry of Heterocyclic Compounds*. New York. A. Weissberger. 1962.

CAREY, F.A. & SUNDBERG, R.J. *Advanced Organic Chemistry. Structure and Mechanisms*. 3th ed. Plenum Publishing Corporation. 1990.

CHOO, H., CHONG, Y., MATHEW, J., SCHINAZI, R.F. & CHU, C.K. Synthesis, anti-HIV activity, and molecular mechanism of drug resistance of L-2',3'-didehydro-2'-fluoro-4'-thionucleosides. *Journal of Medicinal Chemistry* 46:389-398. 2003.

CHANDRAA, N., RAMES, H.B., ASHUTOS, H.C., GOYALC, N., SURYAWANSHIA, S.N. & GUPTAB, S. Antileishmanial agents part-IV: synthesis and antileishmanial activity of novel terpenyl pyrimidines. *European Journal of Medicinal Chemistry* 40(6):552-556. 2005.

CHHIKARAA, B.S.; MANDALA, D. & PARANG, K. Synthesis and evaluation of fatty acyl ester derivatives of cytarabine as anti-leukemia agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45(10):4601-4608.

DA SILVA, J.B.P., RAMOS, M.N., NETO, B.B., DE MELO, S.J., FALCÃO, E.P.S. & CATANHO, M.T.J.A. Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) of 4-Amino-2,6-arylpurimidine-5-Carbonitriles with Anti-inflammatory Activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society* 19(2):337-343. 2008.

DREW, M.G.B., GORSUCH, S., GOULD, J.H.M. & MANN, J. The Synthesis of novel 3',5'-homocyclec nucleotides as potential anti-HIV agents. *Journal of Chemical Society – Perkin Transactions* 1:969-978. 1999.

ECHALIER, A., BETTAYEB, K., FERANDIN, Y., LOZACH, O., CLE'MENT, M., VALETTE, A. & LIGER, F. Meriolins (3-(Pyrimidin-4-yl)-7-azaindoles): Synthesis, Kinase Inhibitory Activity, Cellular Effects, and Structure of a CDK2/Cyclin A/Meriolin Complex. *Journal of Medicinal Chemistry* 51:737-751. 2008.

EL-BROLLOS, N.R., JORGENSEN, P.T., DAHAN, B., BOEL, A.M., PEDERSEN, E.B. & NIELSEN, C. Síntesis of Novel N-1 (Allyloxymethyl) analogues of 6-Benzyl-1-(ethoxymethyl)-5-isopropyluracil (MKC-442, Emivirine) with Improved Activity Against HIV-1 and its mutants. *Journal of Medicinal Chemistry* 45:5721-5726. 2002.

FELCZAK, K., DRABIKOWSKA, A.K., VILPO, J.A., KULIKOWSKI, T. & SHUGAR, D. 6-Substituted and 5,6-Dissubstituted derivatives of uridine: stereoselective, synthesis, interaction with uridine phosphorylase, and in vitro antitumor activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 39:1720-1728. 1996.

FALCÃO, E.P.S., MELO, S.J., SRIVASTAVA, R.M., CATANHO, M.T.J.A. & NASCIMENTO, S.C. Synthesis and antiinflammatory activity of 4-amino-2-aryl-5-cyano-6-{3- and 4-(Nphthalimidophenyl)} pyrimidines. *European Journal of Medicinal Chemistry* 41:276-282. 2006.

GADAD, S.G., ANEGUNDI, R.I., PATTAN, S.R., MAHAJANSHETTI, C.S. & SHISHOO, C.J. Synthesis and Antihyperlipidemic Activity of some 2-aminomethyl-3-aryl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo (b) 5,6-dimethylthieno (2,3-d)-pyrimidin-4-ones. *Arzneim* 46(10):981-985. 1996.

GANJEE, A., DEVRAJ, R. & QUEENER, S.F. Synthesis and Dihydrofolate Redutase Inhibitory Activities of 2,4-Diamino-5-deaza and 2,4-Diamino-5,10-dideaza Lipophilic Antifolates. *Journal of Medicinal Chemistry* 40:470-478. 1997.

GILCHRIST, T.L. *Heterocyclic chemistry*. Longman Scientific & Technical. 2th ed. 7. 1992. pp.249-276.

GRABOYES, H., JAFFE, G.E., PACTER, I.J., ROSENBLOOM, J.P., VILLANI, A.J., WILSON, J.W. & WEINTOCK, J. Pteridines X Some Pirimidopyrimidine isomers of trimterene. *Journal of Medicinal Chemistry* 11(3):568. 1968.

HADJIPAVLOU-LITINA, D., GERONIKAKI, A., MGONZO, R. & DOYTCHINOVA, I. Thiazolyl-N-Substituted Amides: A Group of Effective Anti-Inflammatory Agents With Potential for Local Anesthetic Properties. Synthesis, Biological Evaluation and QSAR Approach. *Drug Development Research* 48:53-60. 1999.

HAMILTON, C.J. & ROBERTS, S.M. Synthesis of fluorinated phosphonoacetate derivatives of carbocyclic nucleoside monophosphonates and activity as inhibitors of HIV reverse Transcriptase. *Journal of Chemical Society - Perkin Transactions* 1:1051-1056. 1999.

HEILDELBERGER, C., CHAUDHURI, N.C., DANNBER, P., MOOREN, D., GRIESBACH, L., DUCHINSKY, R., SCHNITZER, R.J., PLEVEN, E. & SCHEINER, J. *Nature* 179:663-666. 1957.

HENDRICKSON, J.B., CRAM, D.J. & HAMMOND, G.S. *Organic Chemistry*. 3ed. 1970.

HEPWORTH W. & THOMPSON T.W. *Chemical Abstracts* 69:7724. 1968.

HUSSAIN, S.M., EL-REEDY, A.M. & EL-SHARABASY, S.A. *Tetrahedron* 44(1):241–246. 1988.

JEONG, L.S., SCHINAZI, R.F., BEACH, J.W., KIM, H.O., NAMPALLI, S., SHANMUGANATHAN, K., ALVES, A.J., MCMILLAN, A., CHU, C.K. & MATHIS, R. Asymmetric Synthesis and Biological Evaluation of β -L-(2R,5S)-and α -L-(2r,5R)-1,3-Oxathiolane-Pyrimidine and Purine Nucleosides as Potential Anti-HIV Agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 36:181–195. 1993.

JONHSON, M.A., AHLUWALIA, G., CONNELLY, M.C., COONEY, D.A., BRODER, S., JONH D.G. & FRIDLAND, A. *Journal of Biological Chemistry* 263:15354. 1988.

KANSY, M., SEYDEL, J.K., WIESE, M. & HALLER, R. Synthesis of new 2,4-diamino-5-benzylpyrimidines Active Against Various Bacterial Species. *European Journal of Medicinal Chemistry* 27:237–244. 1992.

KATAKAMI, T., YOKOYAMA, T., MIYAMOTO, M., MORI, H., KAWAUCHI, N., NOBORI, T., SANNOHE, K. & KAIHO, T. Synthesis and Pharmacological Studies of N-Substituted 6-[(2-Aminoethyl) amino]-1,3-dimethyl-2,4 (1H, 3H)-pyrimidinediones, Novel Class III antiarrhythmic Agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 35:3325–3330. 1992.

KATO, T., YAMANAKA, H., ICHIKAWA, H., CHIBA, Y., ABE, H. & SASAKI, S. *Org. Mass. Spectrometry* 4:181. 1970.

KERR, S.G. & KALMAN, T.I. Highly water soluble Lipophilic Prodrugs of the Anti-HIV Nucleoside Analogue 2',3'-Dideoxy and its 3'-fluoro derivative. *Journal of Medicinal Chemistry* 35:1996–2001. 1992.

KIM, H.O., AHN, S.K., ALVES, A.J., BEACH, J.W., JEONG, L.S., CHOI BO, G., VAN ROEY, P., SCHINAZI, R.F. & CHU, C.K. Asymmetric Synthesis of 1,3-dioxalane-pyrimidine nucleosides and their anti-HIV activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 35:1987–1995. 1992.

KOROLKOVAS, A. & BURCKHALTER, J.H. *Química Farmacêutica*. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara. 1982.

KUPFERBERG, H.J., SWINYARD, E.A. & GLADDING, G.D. *Advances in epileptology. XIIth Epilepsy Int. Symp.*, Ed. M. Dam, L. Gram, J. K. Penry, Raven Press, New York, 13–18. 1981.

KUMAR, D., KANZ, B., MAMIYA, B.M., KERN, J.T. & KERWIN, S.M. Synthesis of a phosphoramidate pro-drug of 6-thio-deaza-2'-deoxyguanosina (TDG): a regioselective phosphorylation. *Tetrahedron letters* 42:565–567. 2001.

LEE, H.W., KIMA, B.Y., AHNA, J.B., KANGA, S.K., LEE, J.W., SHINA, J.S., AHNA, S.K., LEE, S.J. & YOON, S.S. Molecular design, synthesis, and hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel pyrimidine derivatives having thiazolidinedione. *European journal of medicinal Chemistry* 40(9):862–874. 2005.

LEE-RUFF, E., OSTROWSKI, M., LADHA, A., STYNES, D.V., VERNIK, I., JIANG, J., WAN, W., DING, S. & JOSHI, S. Synthesis and HIV Inhibition activity of 2',3'-Dideoxy-3'-C-hydroxymethyl Nucleosides. *Journal of Medicinal Chemistry* 39:5276–5280. 1996.

MARQUET, B., MORRIS, J.C., ENDICOTT, J.A., JOSEPH, B. & MEIJER, L. *Journal of Medicinal Chemistry* 51:737–751. 2008.

MELO, S.J., LUU-DUC, C., THOMASSOM, F., NARCISSE, G. & GAULTIER, C. Synthèse, Réactivité et Propriété Pharmacologiques. *Ann. Pharmaceutiques Françaises* 50:39–51. 1992.

MELO, S.J., SANTOS, L.C., FALCÃO, E.P., SRIVASTAVA, R.M. & LUU-DUC, C. Synthesis of new 4-amino-2,6-diarypyrimidine-5-carbonitriles. *J. Chem. Research (S)*:216–217. 2002.

MENON, R.G. & PURUSHOTHAMAN, E. Synthesis and Antimicrobial Activities of Pyridocinnolinedithiones, their bis (alkylthio) derivatives and 4-amino-2-methylthiopyrimidocinnolines. *Indian Journal of Chemistry* 35B(11):1185–1189. 1996.

MUGNAINIA, C., PETRICCIA, E., BOTTA, M., CORELLIA, F., MASTROMARINO, P. & GIORGIC, G. Synthesis and biological evaluation of 4-alkylamino-6-(2-hydroxyethyl)-2-methylthiopyrimidines as new rubella virus inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 42(2):256–262.

NASR, N.M. & GINEINAH, M.M. Pyrido[2,3]pyrimidines and pyrimido[5'4':5,6]pyrido[2,3-d]pyrimidines as new agents: Synthesis and biological activity. *Archiv der Pharmazie* 335 (6):289–295. 2002.

NICOLLE, E.J. *Nowelles Thiazolidino [3,2a] Pyrimidinones. (Thèse Docteur) L'Université Joseph Fourier (Grenoble I). (1990).*

NIHARA, K., OLSSON, R.A., THOMPSON, R.D., SILVIA, S.K. & UEEDA, M. 2-(N'-Alkylidenehydrazino) adenosines: Potent and Selective Coronary Vasodilators. *Journal of Medicinal Chemistry* 35:4557–4561. 1992.

NAGAMATSU, T., FUJITA, T. & ENDO, K. Novel Xantine inhibitor studies. Part 31 Convenient and general syntheses of 3-substituted 7H-pyrazolo[4,3-c]-1,2,4-triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-ones as new class of potential xantine oxidase inhibitors (1999).

OCHIAI, M. & MORITA, K. *Tetrahedron Letters* 25:2349. 1967.

PANDEYA, S., SURYAWANSHI, S.N., GUPTAB, S. & SRIVASTAVAB V.M.L. Synthesis and antileishmanial profile of some novel terpenyl pyrimidines. *European Journal of Medicinal Chemistry* 39(11):969–973. 2004.

PAPESH, V. & SCHROEDER, E.F. US Pat 2729669. *Chemical Abstracts* 50:11370. 1956.

QUINTELA, J.M., PEINADOR, C., BOTANA, L., ESTÉVEZ, M. & RIGUEIRA, R. Synthesis and Antihistaminic Activity of 2-guanidino-3-cyanopyridines and pyrido-[2,3-d]-pyrimidines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 5:1543–1553. 1997.

RAM, V.J., HAQUE, N. & GURU, P.Y. Chemotherapeutic Agents XXV: Synthesis and Leishmanicidal Activity of Carbazolympirimidines. *European Journal of Medicinal Chemistry* 27:851–855. 1992.

ROMIEU, A., GASPARUTTO, D., MOLKO, D. & CADET, J. *Journal of Organic Chemistry* 63:5245. 1998.

ROMIEU, A., GASPARUTTO, D. & CADET, J. Synthesis and characterization of oligodeoxynucleotides containing the two 5R and 5S desatereomers of (5'S,6S)-5',6'-cyclo-5,6'-dihydrothymidine; radiation-induced tandem lesions of Thymidine. *Journal of Chemistry Society – Perkin Transactions* 1:1257–1263. 1999.

SANDANANDAM, Y.S., SHETTY, M.M. & DIWAN, P.V. Synthesis and Biological Evaluation of New 3,4-dihydro-6-methyl-5-N-methyl-carbamoyl-4-(substituted phenyl)-2(1H) pyrimidines and pyrimidinones. *European Journal of Medicinal Chemistry* 27:87–92. 1992.

SANFILIPPO, P.J., URBANSKI, M., WILLIAMS, L., PRESS, J.B., KATZ, L.B., SHRIVER, D.A., FERNANDEZ, J.A., SHATYNSKI, D. & OFFORD, S.J. Novel tetrahydropyrido[4,3-d] pyrimidines as gastric antileision agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 27:655–661. 1992.

SANTAGATI, A., GRANATA, G., SANTAGATI, M., CUTULI, V., MANGANO, N.G. & CARUSO, A. Synthesis and Activity of phenil derivatives containing 5,6-dimethyl-thieno [2,3-d]pyrimidin-(1H)-one or 4H-pyrimido [5,4-b]indol-4-one heterocyclic system as potential non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arzneimittel-Forschung-Drug Research* 52(6):448–454. 2002.

SAWA, Y., OSAWA, F. & KANEKO, H. *Journal of Pharmaceutical Society, Japan*, 67:204. 1947. *Chemical Abstract*. 45 9063g, 1951. Taylor E.C. & McKillop, A. *The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles. Advances in Organic Chemistry: Methods and Results*. New York. John Wiley & Sons. 7.pp.103–126.

SCHENONEA, S., BRUNOA, O., BONDAVALLIA, F., RANISEA, A., MOSTIA, L., MENOZZIA, G., FOSSAA, P., MANETTIB, F., MORBIDELLIC, L., TRINCAVELLID, L., MARTINID, C. & LUCACCHINID, A. Synthesis of 1-(2-chloro-2-phenylethyl)-6-methylthio-1Hpyrazolo[3,4-d]pyrimidines 4-amino substituted and their biological evaluation *European Journal of Medicinal Chemistry* 39(2):153–160. 2004.

SELLERI, S., BRUNI, F., CONSTANZO, A., GUERRINI, G., AIELLO, P.M., IAVARONE, G. & MARTINI, C. Synthesis and Preliminary Evaluation of Pyrazolo [1,5- α] pyrido [3,4-e] Pyrimidin-6 (7h)-ones and Related Compounds, as Benzodiazepine Receptor Ligands and Anticonvulsant Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 27: 985-990. 1992.

SHI, J., MCATEE, J.J., WIRTZ, S.S., THARNISH, P., JUODAWLKINS, A., LIOTTA, D.C. & SCHINAZI, R.F. Synthesis and Biological Evaluation of 2'3'-Didehydro-2'3'-dideoxy-5-fluorocytidine (D4FC) Analogues: Discovery of Carbocyclic Nucleoside Triphosphates with Potent Inhibitory activity against HIV-1 Reverse Transcriptase. *Journal of Medicinal Chemistry* 42:859-867. 1999.

SRIRAM, D., YOGESWARI, P. & GOPAL, G. Synthesis, anti-HIV and antitubercular activities of lamivudine prodrugs. *European Journal of Medicinal Chemistry* 40(12):1373-1376.

TAYLOR, E.C. & MCKILLOP, A. The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and Aminonitriles. *Advances in Organic Chemistry: Methods and Results*. New York. John Wiley & Sons. 7. 1970. pp.103-126.

TIMBURY, M.C. Notes on Medical Virology. London. Churchill Livingstone. 11th ed. 1997.

TOKUTAKE, N. Brit Pat 1468368. *Chemical Abstracts* 87:102370. 1977.

TROFIMENKO, S., LITTLE, E.L. & MOWER, H.F. Tricyanomethane (Cyanofom), Carbamylcyanomethane, and their Derivatives. *Journal of Organic Chemistry* 27:433-438. 1962.

WILLOUGHBY, A.D., MOORE, A.R. & COLVILLE-NASH, P.R. Cox-1, Cox-2, and Cox-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 355:646-648. 2000.

WOO, P.W.K., KOSTLAN, C.R., SIRCAR, C.J., DONG, M.K. & GILBERTSEN, R.B. Inhibitors of Human Purine Nucleoside Phosphorilase. Synthesis and Biological Activities of 8-amino-3-benzylhypoxanthine and Related Analogues *Journal of Medicinal Chemistry* 35:1451-1457. 1991.

ZOU, R., AYRES, K.R., DRACH, J.C. & TOWNSEND, L.B. Synthesis and Antiviral Evaluation of Certain Disubstituted Benzimidazole Ribonucleosides. *Journal of Medicinal Chemistry* 39:3477-3482. 1996.