

SÍNTESE DE NOVAS PIRIMIDO-PIRIDAZINONAS CONTENDO O GRUPO N-ACILIDRAZONA COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIFÚNGICA CONTRA *PARACOCCIDIODES BRASILIENSIS*.

Everton Ribeiro Fuziki (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Andrew Matheus Frederico Rozada (PG), Gisele de Freitas Gauze Bandoch (Orientador),
e-mail: gfgbandoch@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas, Maringá, PR.

Ciências Exatas e da Terra / Química Orgânica

Palavras-chave: Pirimidina-2,4,5-trissubstituída, doença negligenciada, paracoccidioidomicose.

Resumo:

A paracoccidioidomicose (PCM) é a infecção fúngica mais importante da América Latina, ocorrendo em regiões tropicais e subtropicais mostrando alta prevalência no Brasil, Colômbia, Venezuela e Argentina. É a maior causa de mortalidade entre as micoses sistêmicas no Brasil e a oitava causa de mortalidade por doenças infecciosas crônicas.

Apesar de muitos avanços no desenvolvimento de fármacos antifúngicos durante os últimos anos, o arsenal terapêutico para o tratamento da PCM ainda é restrito a derivados azólicos, sulfonamidas e anfotericina B, que também são utilizadas para outras infecções fúngicas e apresentam algumas desvantagens quanto as suas utilizações. Buscando desenvolver novos candidatos a fármacos antifúngicos específicos para a PCM, compostos contendo o núcleo pirimidínico e o grupamento N-acilidrazona em suas estruturas podem se mostrar promissores, visto que ambos os núcleos já foram relatados apresentando atividade antifúngica. Nesse sentido, foram sintetizadas novas N-acilidrazonas, contendo em suas estruturas o núcleo pirimido[4,5-d]piridazinona por metodologias eficazes e apresentando bons rendimentos, variando de 60 a 90%. Posteriormente, esses compostos serão avaliados frente a *P. brasiliensis* a fim de verificar sua potencial atividade antifúngica.

Introdução

A paracoccidioidomicose é causada pelos patógenos fúngicos humanos do gênero *Paracoccidioides*, do tipo *lutzi* ou *brasiliensis* e se apresenta como uma micose sistêmica de grande relevância em países como o Brasil, país que dos anos de 1998 a 2006 totalizou 6732 hospitalizações causadas pela PCM, sendo 82% dessas pessoas do sexo masculino. Esses dados representam 4,3 casos por 1.000.000 de habitantes, notificados em 27% dos municípios brasileiros, principalmente nas regiões

Sul e Sudeste com destaque para os estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Paraná, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. No Paraná, somente na cidade de Foz do Iguaçu, foram notificados 102 casos da doença em um período de dezoito meses (COIMBRA e col.).

O tratamento da PCM comumente é prolongando, podendo durar até dois anos sendo que se não for feito adequadamente, por meio de medicamentos, a doença pode ser fatal. A PCM é sensível a maioria dos medicamentos antifúngicos disponíveis comercialmente, no entanto, o processo de cura da doença é dificultado por conta do acesso restrito aos fármacos, demora no início do tratamento, abandono do tratamento e, consequentemente, recaídas da doença associadas à resistência do fungo. Mesmo com os avanços no desenvolvimento de fármacos antifúngicos no decorrer dos últimos anos, o arsenal terapêutico para o tratamento da PCM não é específico e ainda se restringe à derivados azólicos, sulfonamidas e anfotericina B (COLOMBO e col.).

Compostos heterocíclicos contendo ao menos um átomo de nitrogênio em sua estrutura são chamados de aza-heterociclos. As pirimidinas são heterociclos de seis membros, contendo dois átomos de nitrogênio do tipo NCN em suas estruturas e possuem uma ampla aplicação biológica. Ainda sobre a classe de compostos nitrogenados, compostos do tipo acíclicos, como as *N*-acilidrazonas, se mostram como estruturas privilegiadas por apresentarem variadas atividades biológicas descritas na literatura, como atividade antifúngica (BACKES e col.).

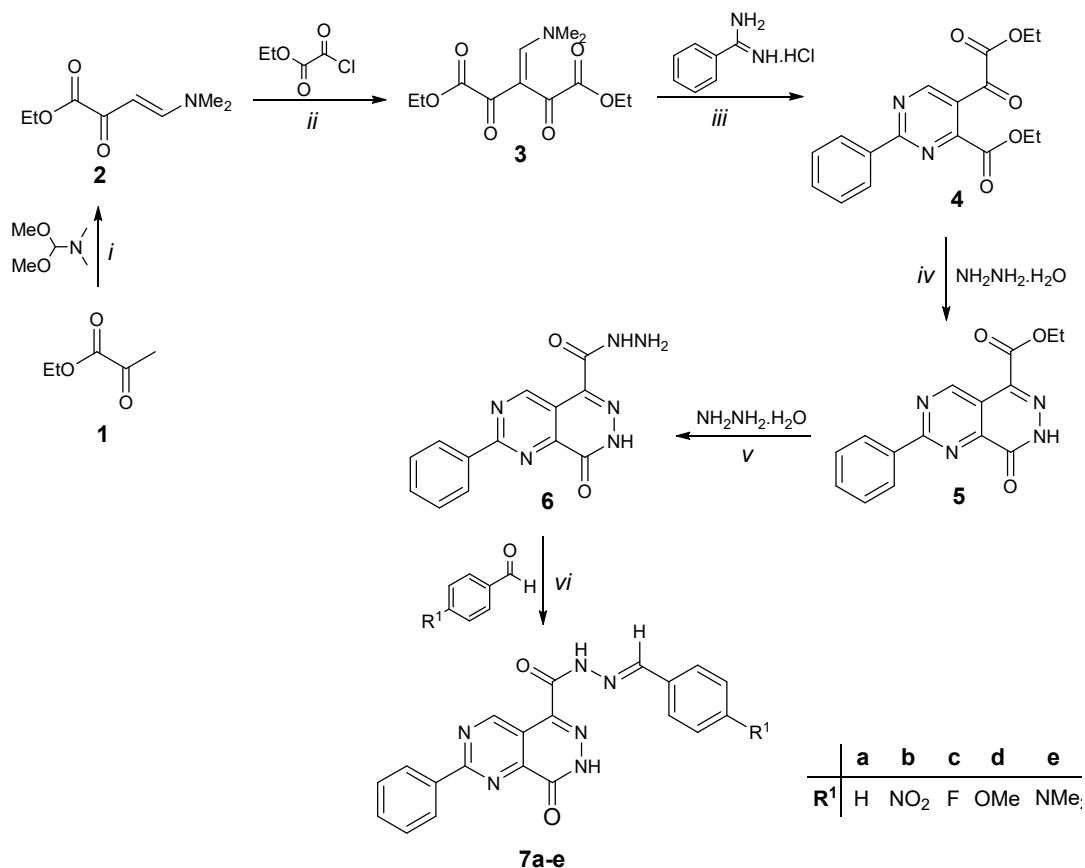
Considerando essas colocações, nesse trabalho foi proposta a síntese de novos núcleos pirimidínicos do tipo pirimido[4,5-*d*]piridazinonas, contendo em suas estruturas grupos *N*-acilidrazonas a fim de se avaliar posteriormente a atividade antifúngica frente a *Paracoccidioides brasiliensis*.

Materiais e métodos

A síntese das nova *N*-acilidrazonas de acordo com a rota sintética apresentada no Esquema 1, utilizando procedimentos descritos na literatura.⁵ Os compostos foram purificados e devidamente caracterizados por espectroscopia de RMN uni (¹H e ¹³C) e bidimensionais (HSQC e HMBC).

Foi utilizado como substrato inicial a β -enaminodicetona (**3**), obtida a partir da reação de C-acilação da β -enaminocetona (**2**) com o cloreto de etiloxalila. A β -enaminocetona (**2**) foi previamente preparada pela C-acilação do piruvato de etila com DMFDMA. Posteriormente, o produto β -enaminodicetona (**3**), foi submetido a uma reação de ciclocondensação com o cloridrato de benzamidina, formando um heterociclo de seis membros do tipo pirimidina (**4**). A pirimidina formada sofre, em seguida, reação de ciclocondensação com monoidrato de hidrazina, formando a pirimido[4,5-*d*]piridazinona (**5**). A porção éster, por uma reação de substituição nucleofílica acílica com o nucleófilo monoidrato de hidrazina, foi transformada na carboidrazida (**6**). Posteriormente, a carboidrazida (**6**) foi

convertida nas *N*-acilidrazonas propostas (**7a-e**), por meio de reações de condensação com diferentes aldeídos.



Condições reacionais: i) BF₃.MeOH, 30 min, t.a.; ii) CH₂Cl₂, Py, -30 a -25° C, 15 min; iii) EtOH, refluxo, 24h
iv) EtOH, refluxo, 4h30min; v) MeCN:EtOH (1:1), refluxo, 24 h; vi) cat.HCl, DMSO, t.a., 1-5h

Esquema 1. Rota sintética para obtenção das *N*-acilidrazonas (**7a-e**).

Resultados e Discussão

Os compostos foram sintetizados conforme a rota proposta.⁵ Na primeira etapa reacional, a β-enaminocetona (**2**) foi obtida com baixo tempo reacional, utilizando catálise de um ácido de Lewis, apresentando um rendimento satisfatório de 71%, purificada por destilação sob vácuo. Já na etapa posterior, a β-enaminodicetona (**3**) foi obtida também com baixo tempo reacional, necessitando de uma etapa de extração com solução ácida para neutralizar o meio básico, sendo obtida com rendimento de 50%. A formação do anel pirimidínico (**4**) na terceira etapa foi realizada em refluxo de etanol e posterior purificação por coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária sílica gel 60 e fase móvel no modo isocrático, utilizando a polaridade (3:7) de hexano/acetato de etila. O rendimento dessa etapa foi

58%. Na etapa de ciclocondensação da pirimidina para formação do núcleo pirimido[4,5-*d*]piridazinona (**5**) foi empregado, também, refluxo de etanol e o composto precipitou puro no meio reacional, sendo obtido como rendimento de 69%. Já na etapa de conversão do grupo éster na carboidrazida (**6**), foi empregada mistura de solventes para solubilizar o reagente de partida **5**. O produto também precipitou puro no meio reacional com ótimo rendimento de 97%. As *N*-acilidrazonas (**7a-e**) foram obtidas por uma metodologia branda, com baixo tempo reacional (1-5h) em temperatura ambiente. As reações foram acompanhadas por TLC e os produtos foram precipitados pela adição de água ao meio reacional, sendo obtidos puros, com rendimentos variando de 60 a 90%.

Conclusões

As novas pirimido-piridazinonas contendo o grupo *N*-acilhidrazona foram sintetizadas em seis etapas utilizando metodologias simples, sendo obtidos com bons rendimentos. Além disso, em estudos posteriores serão avaliadas suas atividades antifúngicas frente a *Paracoccidioides brasiliensis* e seu potencial para se tornarem novos candidatos a fármacos para o tratamento de PCM.

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES, CNPQ, Fundação Araucária, a Universidade Estadual de Maringá (UEM), ao CCE, ao DQI e ao grupo ECO-DM.

Referências

Colombo A. L., Filho T., Mendes R. P., Moretti M. L., Queiroz F. De., Shikanai-yasuda M. A. **Consenso em paracoccidioidomicose**. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(3):297-31.

Coimbra C. E. A., Coutinho Z. F., Oliveira R. M., Travassos C., Wanke B., Xavier D. R. **Hospital morbidity due to paracoccidioidomycosis in Brazil (1998 – 2006)**. *Trop Med Int Heal*. 2015;20(5):673-680

Gonçalves D. S., Silva M. J. V., Souza T. F., Jacomini A. P., Back D. F., Basso E. A., Mourac S., Rosa F. A., A. **Synthesis of a New Polyfunctionalised Pyrimidine-4-carboxylate and Its Application for the Construction of a Series of Pyrimidine Derivatives**. *Synthesis (Stuttg)*. 2016;48:3042-3049.