

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE DERIVADOS *N*-ACILIDRAZÔNICOS NUCLEADOS PELA ESTRUTURA PRIVILEGIADA PIRIMIDINA

Julia Poletto (PIBIC/CNPq-UEM), Michael Jackson Vieira da Silva (PG)
Fernanda Andreia Rosa (Orientadora) e-mail: farosa@uem.br

Universidade Estadual de Maringá/Departamento de Química

Ciências Exatas e da Terra, Química.

Palavras-chave: pirimidinas, *N*-acilidrazonas, atividade antileishmania

Resumo:

A leishmaniose é uma doença negligenciada de difícil controle e causa de surtos epidêmicos, configurando um grave problema de saúde pública. Os medicamentos empregados no tratamento da Leishmaniose apresentam efeitos colaterais e resistência parasitária, demonstrando a necessidade do desenvolvimento de novos compostos antileishmania. Na literatura, o núcleo pirimidínico e a subunidade *N*-acilidrazona têm sido relatados como estruturas privilegiadas, oferecendo uma oportunidade promissora para a descoberta de possíveis fármacos antileishmania. Neste contexto, preparamos uma série de compostos híbridos pirimidina e *N*-acilidrazonas, a partir de uma β -enaminocetona. A primeira série de compostos (rota A) foi avaliada contra *Leishmania amazonensis* na forma promastigota, e os compostos **4h,I** mostraram-se ativos, com o melhor valor de atividade para o composto **4I** ($IC_{50} = 4,3 \pm 0,3$, $CC_{50} = 65,0 \pm 2,1$ e $IS = 15,1$). Por esse motivo, mais duas séries (rota B) foram sintetizadas para a posterior avaliação da atividade antileishmania.

Introdução

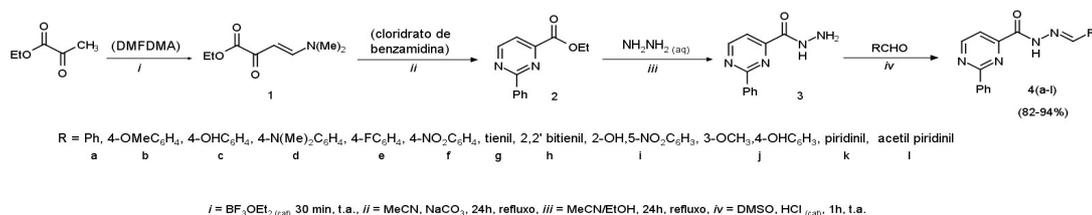
A leishmaniose representa um grave problema de saúde pública, apresentando-se como causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo. O tratamento da leishmaniose é difícil em virtude do limitado número de medicamentos, que por sua vez apresentam longo tempo de tratamento, possibilidade de recidivas e elevada toxicidade. Assim, nos últimos anos, houve um crescente interesse pela pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, que resultou na descoberta de inúmeros compostos com potencial aplicação no tratamento dessa doença. Dentre as diversas classes de compostos heterocíclicos que apresentam atividade, os núcleos pirimidínicos são descritos como importantes estruturas privilegiadas frente a atividade antileishmania.¹ Outra relevante estrutura privilegiada relatada é o grupamento *N*-acilidrazona,² que representa uma importante unidade de construção de novos fármacos, uma vez que compostos que contenham essa unidade possuem um amplo espectro de atividades biológicas como, por exemplo, atividade antileishmania.

Desta forma, o objetivo deste trabalho consiste na síntese e avaliação da atividade de compostos nucleados pelo anel pirimidínico substituído na posição-2 por diferentes grupamentos, e na posição-4 pela unidade arila ou heteroarila *N*-acilidrazona, visando ao desenvolvimento de novos agentes com potencial atividade antileishmania.

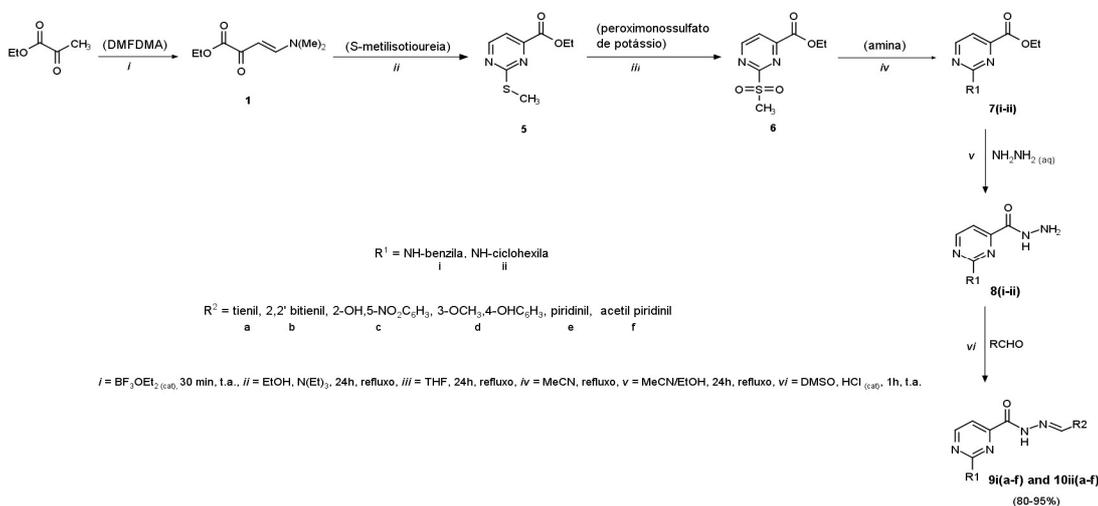
Materiais e métodos

Os materiais e métodos utilizados para a síntese dos compostos deste trabalho são apresentados nos **Esquemas 1 e 2**.³ Os compostos sintetizados estão sendo avaliados *in vitro* frente a forma promastigota do protozoário causador da Leishmaniose, *Leishmania amazonensis*, no laboratório de Microbiologia Aplicada aos Produtos Naturais e Sintéticos do Professor Celso Nakamura (UEM).

Esquema 1. Rota sintética A



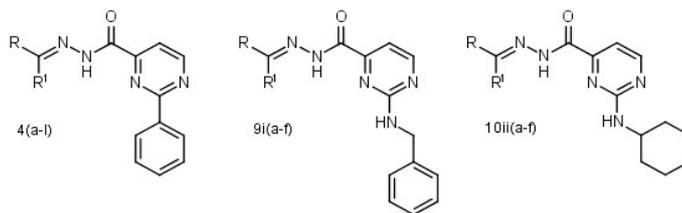
Esquema 2. Rota sintética B



Resultados e Discussão

A partir das rotas sintéticas propostas, A e B, obteve-se três séries de compostos, com um total de 24 derivados *N*-acilidrazônicos inéditos com rendimentos que variaram de bons a excelentes, apresentados na **Tabela 1**. Os compostos foram caracterizados pelas técnicas de RMN uni (¹H e ¹³C) e bidimensional (HSQC e HMBC) e espectrometria de massas de alta resolução.

Tabela 1. Rendimento e avaliação prévia da atividade antileishmania dos derivados *N*-acilidrazônicos sintetizados



Código	R	R ¹	Rend. (%) ^a	IC ₅₀ (amas.) (μM) ^b	CC ₅₀ (L929) (μM) ^c
4a	Ph	H	62	>200	N/A
4b	4-OMeC ₆ H ₄	H	75	>200	N/A
4c	4-OHC ₆ H ₄	H	63	>200	N/A
4d	4-N(Me) ₂ C ₆ H ₄	H	79	>200	N/A
4e	4-FC ₆ H ₄	H	75	>200	N/A
4f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	62	>200	N/A
4g	tienil	H	95	>200	N/A
4h	2,2'-bitienil	H	97	12,0±1,4	>100
4i	2-OH-5-NO ₂ C ₆ H ₄	H	79	32,9±5	323,5±16,5
4j	3-OMe-4-OHC ₆ H ₃	H	85	153,0±19	425,5±2,5
4k	piridinil	H	84	177,6±8,6	802,5±12,5
4l	piridinil	CH ₃	82	4,3±0,3	65,0±2,1
9ia	tienil	H	76	- ^d	- ^d
9ib	2,2'-bitienil	H	64	- ^d	- ^d
9ic	2-H-5-NO ₂ C ₆ H ₃	H	75	- ^d	- ^d
9id	3-OMe-4-OHC ₆ H ₃	H	82	- ^d	- ^d
9ie	piridinil	H	83	- ^d	- ^d
9if	piridinil	CH ₃	81	- ^d	- ^d
10iia	tienil	H	78	- ^d	- ^d
10iib	2,2'-bitienil	H	63	- ^d	- ^d
10iic	2-OH-5-NO ₂ C ₆ H ₃	H	70	- ^d	- ^d
10iid	3-OMe-4-OHC ₆ H ₃	H	78	- ^d	- ^d
10iie	piridinil	H	76	- ^d	- ^d
10iif	piridinil	CH ₃	79	- ^d	- ^d

^aRendimento do produto isolado; ^bConcentração inibitória mínima necessária para inibir 50% do crescimento do protozoário (*Leishmania amazonensis*, forma promastigota); ^cConcentração citotóxica correspondente a 50% de inibição de crescimento de fibloblastos (L929); ^dEm avaliação.

Conclusões

Os compostos das rotas sintéticas A e B foram satisfatoriamente sintetizados,

com bons rendimentos, e caracterizados. Até o dado momento, dispomos dos resultados da avaliação da atividade antileishmania dos compostos da primeira série, **4a-l**, entre os quais dois deles (**4h,l**) apresentaram bons valores de atividade ($IC_{50} = 4,3 - 12,0 \mu M$) e índice de seletividade ($IS = 8,3 - 15,1$).

Agradecimentos

CNPq, PIBIC, UEM.

Referências

1. SURYAWANSHI, S. N. *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* v. 23, p. 5235, 2013.
2. JACOMINI, A. P. *Eur. J. Med. Chem.* v.124, p. 340, 2016.
3. AQUINO, E. da C. *Eur. J. Org. Chem.* p. 306, 2017.