



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102013007455-1 A2

(22) Data do Depósito: 28/03/2013

(43) Data da Publicação: 24/04/2018



* B R 1 0 2 0 1 3 0 0 7 4 5 5 A

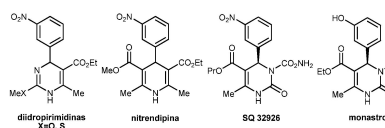
(54) **Título:** NOVAS 3,4-DIIDROPIRIMIDIN-2 (1H) -ONAS GRAXAS E SEUS DERIVADOS

(51) **Int. Cl.:** C07D 239/22; A61K 31/513; A61P 9/00; A61P 31/00; A61P 29/00

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

(72) **Inventor(es):** MARCELO GONÇALVES MONTES D'OCA; DENNIS RUSSOWSKY; TAMARA GERMANI MARINHO; RAFAEL CENTURIÃO BRINKERHOFF

(57) **Resumo:** NOVAS 3,4-DIIDROPIRIMIDIN-2 (1H)-ONAS GRAXAS E SEUS DERIVADOS. A presente invenção prevê a síntese novas 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas (DHPMs) graxas e seus derivados visando o aumento da lipofilicidade das DHPMs através da inserção de cadeias graxas de doze até vinte e dois carbonos (C12-C22) ramificadas, com diferentes grupos funcionais (-OH, -C=O, -NR₂, -NH₂, -SH, -SR, sendo que R=alquil ou aril) saturados, poliinsaturados e insaturados. A síntese ocorre através de uma reação multicomponente (RMC) em bons rendimentos com um procedimento simples e direto, realizado, em uma única etapa envolvendo a ciclocondensação de compostos 1,3-dicarbonílicos graxos e seus derivados, aldeídos, ureia ou tioureias ou guanidina na presença de catalisadores.



**“NOVAS 3,4-DIIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONAS GRAXAS E SEUS
DERIVADOS”**

[001] Embora muitos trabalhos e patentes descritos na literatura e descrevam modificações do protocolo original de Biginelli para a síntese de 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas (DHPMs) através da aplicação de novos catalisadores heterogêneos, uso de fontes não convencionais de aquecimento para promover a reação, poucos descrevem metodologias para a síntese de novas 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas (DHPMs). Nos últimos anos nosso grupo vem desenvolvendo metodologias para síntese de novos compostos graxos nitrogenados e investigando a atividade biológica destes.

[002] Dentro desse contexto, nesta invenção é proposto um processo para a síntese de novas 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas e seus derivados bem como o aumento da lipofilicidade destas moléculas biologicamente ativas através da síntese de DHPMs contendo cadeias graxas provenientes de fontes renováveis em suas estruturas. Após a obtenção dos precursores graxos a reação para obtenção das novas DHPMs graxas é realizada em uma única etapa através de uma reação multicomponente. A metodologia explora a síntese das 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas e a funcionalização destas com substituintes graxos saturados, poliinsaturadas e insaturados, ramificados e com diferentes grupos funcionais, a partir de ácidos graxos provenientes de fontes renováveis, visando à modificação de propriedades físicas, ponto de fusão, polaridade e solubilidade das DHPMs, as quais resultam em diferentes propriedades biológicas e tecnológicas, expandindo a aplicabilidade destes compostos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] Compostos heterocíclicos nitrogenados despertam um interesse especial em Química Orgânica e Medicinal por apresentarem uma variedade ampla de propriedades farmacológicas importantes. Dentro deste contexto, diidropiridin-2-(1*H*)-onas (DHPMs) [1] e seus derivados (Figura 1), comumente chamados de compostos de Biginelli [2], têm se mostrado ferramentas para o estudo da estrutura e função moduladora do canal iônico de cálcio. Correlações de valores de IC₅₀ para atividade vasorrelaxante demonstraram que as DHPMs são agentes cardiovasculares potentes. [3] Em alguns casos, estas apresentam atividade bloqueadora do canal de cálcio sendo significativamente mais potentes que as diidropirimidinas análogas ou, sensivelmente menos potentes que a diidropiridina nitrendipina, agente bloqueador do canal de cálcio clássico.[4] No caso da DHPM (*R*)-SQ 32926 foi verificada uma atividade anti-hipertensiva de longa duração.[5,6] Outras atividades farmacológicas foram observadas para DHPMs como, α_1 -1-a-antagonista,[7] antibacteriana [8] e anti-inflamatória [9].

[004] O procedimento mais simples e direto para a síntese de DHPMs foi mostrado em 1893 por Pietro Biginelli. [10] A arte de visualizar uma transformação química eficiente levou Biginelli a realizar, em uma única etapa, a preparação da 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-ona. A síntese ocorreu através de uma reação multicomponente (RMC) envolvendo a ciclocondensação de acetoacetato de etila, benzaldeído e uréia, na presença de quantidades catalíticas de HCl. Este protocolo, embora quimicamente elegante por utilizar apenas uma etapa foi ignorado durante vários anos permanecendo inexplorado por utilizar condições severas de reação, catálise ácida durante 18 horas, e resultar em rendimentos baixos (20-50%).

[005] Mais tarde o protocolo de Biginelli emergiu na literatura, metodologias utilizando modificações em busca de melhores rendimentos tornaram esta reação mais atrativa para obtenção de DHPMs, inclusive em larga escala, estando em destaque e sendo assunto de grande interesse para químicos e engenheiros. [11] Experimentos na ausência de solventes foram relatados utilizando catálise por $Zn(OTf)_2$ [12], $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ [13] e $Yb(OTf)_3$ [14]. O uso de catalisadores reutilizáveis como, $Cu(OTf)_2$ [15], nanocompósitos ferro-sílica aerogel [16] e sílica- SO_4H [17], levaram a formação de DHPMs. A utilização dos líquidos iônicos $BMImBF_4$ e $BMImPF_6$ [18] e de ácidos de Lewis, [19] $SnCl_2$ [20] e $In(OTf)_3$ [21], também levou aos produtos de Biginelli em melhores rendimentos.

[006] Ainda com relação a atividade das DHPMs, estudos *in vitro* mostraram ainda que a diidropimidin-2(1*H*)-tiona monastrol [22] possui atividade antimetabólica, inibindo a miosina-cinase Eg5, podendo ser considerada um candidato promissor para o tratamento do câncer.

[007] Assim, estas informações acerca do monastrol incentivaram a investigação da modificação da sua estrutura pela inserção de cadeias graxas as DHPMs, o que pode vir a contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos a serem usados no tratamento do câncer e outras doenças. Cabe salientar também que estes compostos devido as suas características estruturais também podem ser utilizados para aplicações tecnológicas, como surfactantes, tensoativos, organogéis, geleificantes, espessantes, emulsificantes, expandindo a aplicabilidade destes compostos.

[008] Assim, é objeto desta invenção é a síntese novas 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas graxas e seus derivados visando o aumento da lipofilicidade das DHPMs através da inserção de cadeias graxas de doze até vinte e dois carbonos (C12-C22) ramificadas, com diferentes grupos funcionais (-OH, -C=O, -NR₂, -NH₂, -SH, -SR, sendo que R=alquil ou aril) saturados, poliinsaturados e insaturados.

[009] Outro objeto da invenção é sintetizar novas 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas e seus derivados em bons rendimentos com um procedimento simples e direto, realizado, em uma única etapa. A síntese ocorre através de uma reação multicomponente (RMC) envolvendo a ciclocondensação de compostos 1,3-dicarbonílicos graxos, aldeídos e uréia, tioureias e guanidina na presença de quantidades catalíticas de catalisadores. Dentro deste contexto, o procedimento respeita os princípios da química verde (limpa) economia de átomos e geração de resíduos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[010] A presente invenção prevê a síntese das 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas e seus derivados, substituídas com a cadeia graxa na posição C-5 ou C-6, ou em ambas as posições, a partir da reação multicomponente de Biginelli, utilizando compostos 1,3-dicarbonílicos graxos como, por exemplo, β -cetoésteres, acetilacetonas, β -cetoamidas ou β -tioacetoesteres graxos, obtidos de ácidos graxos, na presença de ureia, tiouréia, guanidina e diferentes aldeídos aromáticos contendo ou não heteroátomos e também aldeídos aromáticos substituídos com grupos doadores ou retiradores de elétrons, conforme mostrado nas Figuras 2-7. A reação ocorre na presença de catalisadores

básicos ou ácidos, ácidos de Lewis, metais, sais metálicos, óxidos metálicos, organocatalisadores ou líquidos iônicos, na presença ou não de solvente.

[011] Em uma fórmula de realização preferida da presente invenção para a síntese das 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas graxas e seus derivados substituídos na posição C-5, na Figura 8 descreve-se, por exemplo, sem limitar a invenção a particularidade deste exemplo, o processo a partir da reação multicomponente de Biginelli utilizando-se os β -cetoésteres graxos **Ia** derivados, por exemplo, do ácido palmítico, esteárico, oleico, ricinoleico ou linoleico, uréia e benzaldeído na presença de catalisadores tricloreto de índio e de acetonitrila (MeCN, Me=CH₃) como solvente.

[012] Em outra forma de realização da presente invenção para síntese das 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas graxas e seus derivados substituídas na posição C-6, na Figura 9 descreve-se, por exemplo, sem limitar a invenção a particularidade deste exemplo, o processo a partir da reação multicomponente de Biginelli utilizando-se os β -cetoésteres graxos **Ic** derivados, por exemplo, do ácido palmítico, esteárico, oleico, ricinoleico ou linoleico, ureia e benzaldeído na presença de catalisadores tricloreto de índio e de acetonitrila (MeCN, Me=CH₃) como solvente.

[013] A seguir é descrito o procedimento experimental típico para preparar os novos compostos graxos descritos na invenção. Este procedimento não limita a invenção a particularidade deste exemplo.

[014] Procedimento Experimental: Em um balão são adicionados aldeído (1 mol), β -ceto éster graxo (1 mol), uréia (1,3 mol), catalisador InCl₃ (0,1 mol) e 2,5 mL de acetonitrila. A mistura é mantida à 90°C, sob agitação constante até que o consumo total

do aldeído seja indicado. A mistura reacional é colocada para resfriar. Após, o sólido resultante é filtrado e lavado com solvente apropriado. Os compostos são purificados por recristalização originando as novas DHPMs graxas na sua forma pura (rendimentos de 70-90%).

[015] A relação dos materiais de partida é preferivelmente de 1:1:1,3 em mol de aldeído, β -ceto éster graxo e ureia e seus derivados (por exemplo, tiourea), também foram obtidos bons rendimentos em outras proporções molares.

[016] Exemplos:

[017] **5-Octadecilcarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona** (Figura 10). Sólido, p.f.: 131-133 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,91 (s, 1H, NH); 7,29 (m, 5H, Ph); 5,63 (s, 1H, NH); 5,39 (s, 1H, CH); 4,01 (m, 2H, $\text{CH}_2 \alpha$); 2,31 (s, 3H, CH_3); 1,51 (t, 2H, $\text{CH}_2 \beta$); 1,22 (m, 30H, 15 CH_2); 0,88 (t, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 165,7, 153,4, 146,5, 143,6, 128,7, 126,5, 101,2, 64,2, 55,7, 31,9-22,7, 18,6, 14,1.

[018] **5-(Z)-Octadec-9-enilcarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona** (Figura 11). Sólido, p.f.: 93- 95 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 8,42 (s, 1H, NH); 7,27 (m, 5H, Ph); 5,87 (s, 1H, NH); 5,36 (m, 2H, CH); 5,33 (s, 1H, CH); 3,99 (m, 2H, $\text{CH}_2 \alpha$); 2,34 (s, 3H, CH_3); 2,01 (m, 4H, CH_2); 1,75 (t, 2H, $\text{CH}_2 \beta$); 1,39 (m, 22H, 11 CH_2); 0,87 (t, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 165,1, 153,4, 146,5, 143,6, 129,8, 128,7-126,5, 101,1, 64,2, 55,7, 31,9-22,6, 18,6, 14,1.

[019] **5-Hexadecilcarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-tiona** (Figura 12). Sólido, p.f.: 116-117 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 8,25 (s, 1H, NH);

7,57 (s, 1H, NH); 7,29 (m, 5H, Ph); 5,37 (s, 1H, CH); 4,04 (m, 2H, CH₂ α); 2,31 (s, 3H, CH₃); 1,52 (t, 2H, CH₂ β); 1,33 (m, 26H, 13CH₂); 0,87 (t, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 175,1, 165,9, 165,6, 143,5, 129,5-127,4, 103,4, 65,3, 56,8, 32,6-23,3, 18,9, 14,8.

[020] **5-(Z)-octadec-9-enilcarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-tiona** (**Figura 13**). Sólido, p.f.: 82-84 °C. **RMN** ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 10,29 (s, 1H, NH); 9,59 (s, 1H, NH); 9,42 s, 1H, OH); 6,90 (m, 5H, Ph); 5,31 (m, 2H, CH); 5,06 (s, 1H, CH); 3,38 (m, 2H, CH₂ α); 2,28 (s, 3H, CH₃); 1,96 (m, 4H, CH₂); 1,45 (t, 2H, CH₂ β); 1,19 (m, 22H, 11 CH₂); 0,83 (t, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 184,2, 174,5, 165,6, 165,0, 157,9, 145,3, 129,9, 117,4, 115,1, 113,7, 100,9, 63,9, 54,4, 39,9-22,5, 17,6, 14,4.

[021] Os seguintes exemplos **V-XIV** mostrados na Figura 14, 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas graxas substituídas na posição C-5 ou C-6, ou em ambas, são providos para melhor definir a invenção sem, no entanto, limitar a invenção a particularidade desses exemplos.

[022] Embora o relatório ensine os princípios da presente invenção, com vários exemplos para fins de ilustração e melhor entendimento da invenção, será entendido que a invenção engloba todas as variações estruturais utilizáveis, adaptações ou modificações como dentro do escopo das seguintes reivindicações e seus equivalentes.

[023] **BIBLIOGRAFIA**

1. Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043.
2. Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937.

3. (a) Kappe, C. O. *Molecules* **1998**, 3, 1. (b) Jauk, B.; Pernat, T.; Kappe, C. O. *Molecules*, **2000**, 5, 227.
4. Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. Z.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2629.
5. Atwal, K.S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806.
6. Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3254.
7. Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5898.
8. Hurst, E. W.; Hull, R. *J. Med. Pharm. Chem.* **1961**, 3, 215.
9. Sadanandam, Y. S.; Shetty, M. M.; Diwan, P. V. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 87.
10. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.
11. (a) Stadler, A.; Yousefi, B. H.; Dallinger, D.; Walla, P.; Eycken, E. V.; Kaval, N.; Kappe, C. O. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 707. (b) Laird, T. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 450. (c) Laird, T.; Hermitage, S. A. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, 4, 306.
12. Xu, H.; Wang, Y-G. *Chinese J. Chem.* **2003**, 21, 327.
13. Bose, D. S.; Fatima, L.; Mereyala, H. B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 587.
14. Ma, Y.; Qian, C.; Wang, L.; Yang, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3864.

15. Paraskar, A. S.; Dewkar, G. K.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3305.
16. Martínez, S.; Meseguer, M.; Casas, L.; Rodríguez, E.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Roig, A.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A. *Tetraheron* **2003**, *59*, 1553.
17. Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Fard, M. A. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2889.
18. Peng, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5917.
19. (a) Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454. (b) Lu, J.; Ma, H. *Synlett*, **2000**, 63. (c) Lu, J.; Bai, Y. *Synthesis*, **2002**, 466. (d) Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270. (e) Fu, N-Y.; Yuan, Y-F.; Cao, Z.; Wang, S-W.; Wang, J-T.; Peppe, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801. (f) Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, K. B.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6497. (g) Reddy, C. V.; Mahesh, M.; Raju, P. V. K.; Babu, R.; Reddy, V. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2657. (h) Lu, J.; Bay, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9075. (i) Kumar, K. A.; Kasthuraiah, M.; Reddy, C. S.; Reddy, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7873. (j) Tu, S.; Fang, F.; Miao, C.; Jiang; Feng, Y.; Shi, D.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6153. (k) Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. S. *Synthesis* **1999**, 1799.
20. (a) D'Oca, M. G. M.; Russowsky, D.; Godoi, M. N.; Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; Lopes, F. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165. (b) Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; Fatima, A. de; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; Carvalho, J. E. de *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173.

21. D'Oca, M. G. M.; Russowsky, D.; Godoi, M. N.; Costenaro, H.S.; Kramer, E.; Machado, P. S. *Quím. Nova* **2005**, *28*, 1010.
22. Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science*, **1999**, *286*, 971.

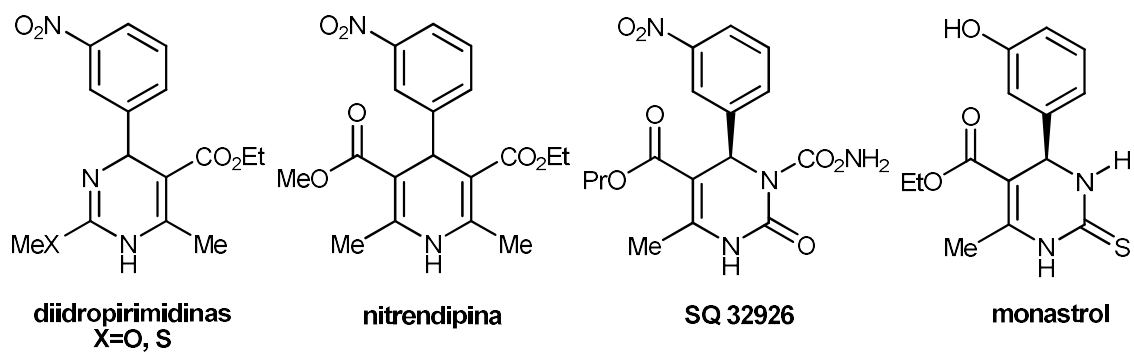
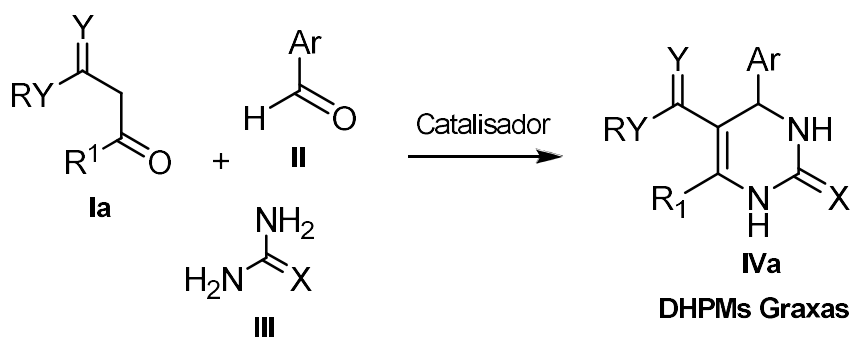
REIVINDICAÇÕES

1 – **NOVAS 3,4-DIIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONAS GRAXAS E SEUS DERIVADOS IVa-f**, caracterizadas por, apresentar fórmulas estruturais mostradas na Figura 15, contendo anel heterocíclico comum e substituídas com cadeias graxas contendo de 12 (doze) até 22 (vinte e dois) carbonos, nas posições C-5 e C-6 ou em ambas as posições, independentemente da combinação dos grupos **R** e **R1** e da combinação entre as cadeias graxas utilizadas simultaneamente e grupos alquil ou aril, e também independente do número de carbonos, ramificações, grupos funcionais presentes e grau de insaturação presentes em **R** e **R1**, garantindo assim em pelo menos **R** e **R1**, ou em ambos **R** e **R1**, a inserção de cadeias graxas de doze até vinte e dois carbonos (C12-C22) ramificadas, com diferentes grupos funcionais (-OH, -C=O, -NR`₂, -NH₂, -SH, -SR`, sendo que R`=alquil ou aril) saturados, poliinsaturados e insaturados, são obtidas a partir da reação multicomponente de Biginelli, utilizando β -cetoésteres, acetilacetonas, β -cetoamidas ou β -tiocetoesteres graxos e seus derivados 1,3-dicarbonílicos **Ia-f** mostrados na Figura 16, utilizando uréia, tiouréia ou guanidina e diferentes aldeídos aromáticos ou heteroaromáticos contendo átomos de oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio e grupos doadores e/ou retiradores de elétrons mostrados na Figura 17, na presença de catalisadores que podem ser básicos ou ácidos, ácidos de Lewis, metais, sais metálicos, óxidos metálicos, organocatalisadores ou líquidos iônicos na presença ou ausência de solventes, utilizando fontes de aquecimento convencional, microondas ou ultra-som.

2 – **NOVAS 3,4-DIIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONAS GRAXAS E SEUS DERIVADOS IVa-f**, caracterizadas por, propor a sua utilização e de seus derivados para fins farmacológicos, devido as características estruturais das novas 3,4-diidropirimidin-

2(1*H*)-onas graxas e seus derivados **IVa-f** prevendo o uso no tratamento do câncer e outras doenças já descritas na literatura para os compostos semelhantes a estes, chamados de compostos de Biginelli, diidropirimidin-2(1*H*)-onas, como por exemplo, atividade vasorrelaxante e cardiovascular potente, atividade anti-hipertensiva, antibacteriana e anti-inflamatória e outras atividades biológicas já descritas para esta classe de compostos conforme mostrado na Figura 18.

3 – NOVAS 3,4-DIIDROPIRIMIDIN-2(1*H*)-ONAS GRAXAS E SEUS DERIVADOS IVa-f, caracterizadas por, propor a sua utilização e de seus derivados para fins industriais devido as características estruturais das novas 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas graxas e seus derivados **IVa-f**, e o uso destas para aplicações tecnológicas, como surfactantes, tensoativos, organogeis, geleificantes, espessantes e emulsificantes, devido a presença das cadeias graxas lipofílicas na estrutura dos compostos DHPMs graxos **IVa-f** aliado a hidrofobicidade do anel diidropirimidínico pode influenciar na superfície de contato entre dois líquidos fazendo com que as DHPMs graxas funcionem como tensoativos, surfactantes domésticos ou industriais, já que estes são estruturalmente compostos por parte solúvel em água e a outra não.

FIGURAS**Figura 1**

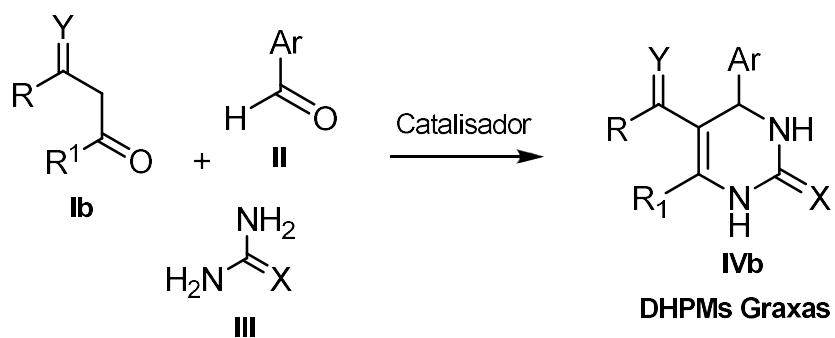
R= Cadeia graxa, C12-C22, saturada, poliinsaturada ou insaturada

R₁= Grupo alquil ou aril

Ar= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons

X e Y= O, S ou NH

Figura 2



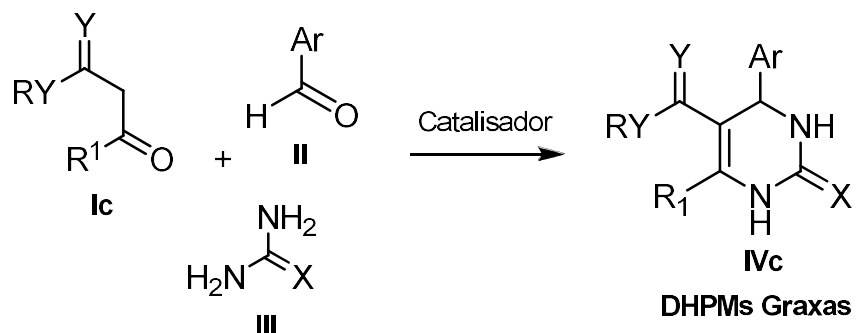
R= Cadeia graxa, C12-C22, saturada, poliinsaturada ou insaturada

R¹= Grupo alquil ou aril

Ar= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons

X e Y = O, S ou NH

Figura 3



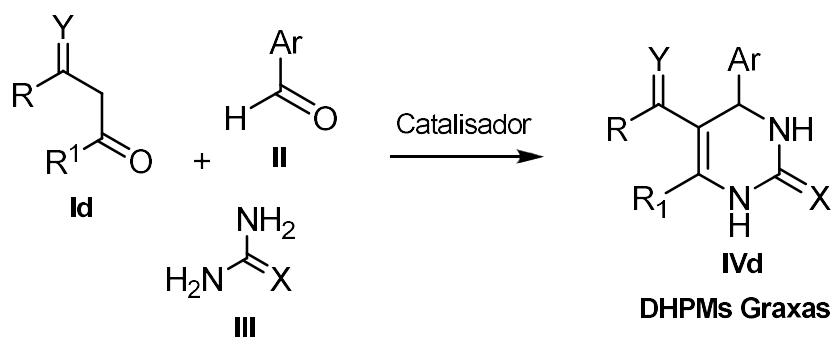
R= Grupo alquil ou aril

R¹= Cadeia graxa, C12-C22, saturada, poliinsaturada ou insaturada

Ar= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons

X e Y= O, S ou NH

Figura 4



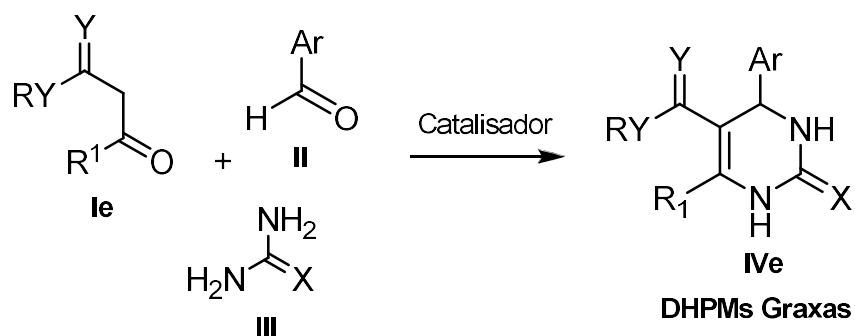
R= Grupo alquil ou aril

R¹= Cadeia graxa, C12-C22, saturada, poliinsaturada ou insaturada

Ar= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons

X e Y = O, S ou NH

Figura 5

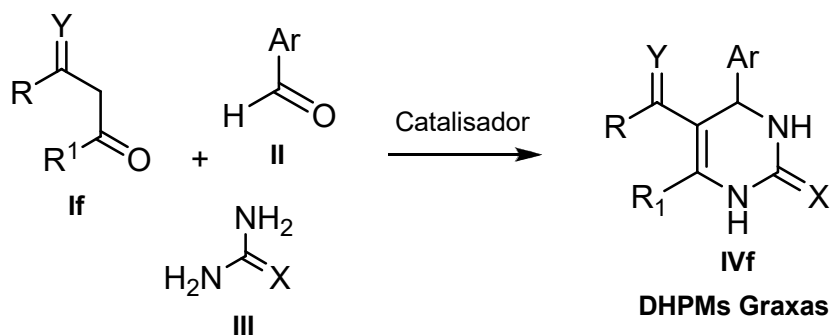


R e R¹= Cadeia graxa, C12-C22, saturada, poliinsaturada ou insaturada

Ar= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons

X e Y= O, S ou NH

Figura 6



R e R¹= Cadeia graxa, C12-C22, saturada, poliinsaturada ou insaturada
 Ar= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons
 X e Y= O, S ou NH

Figura 7

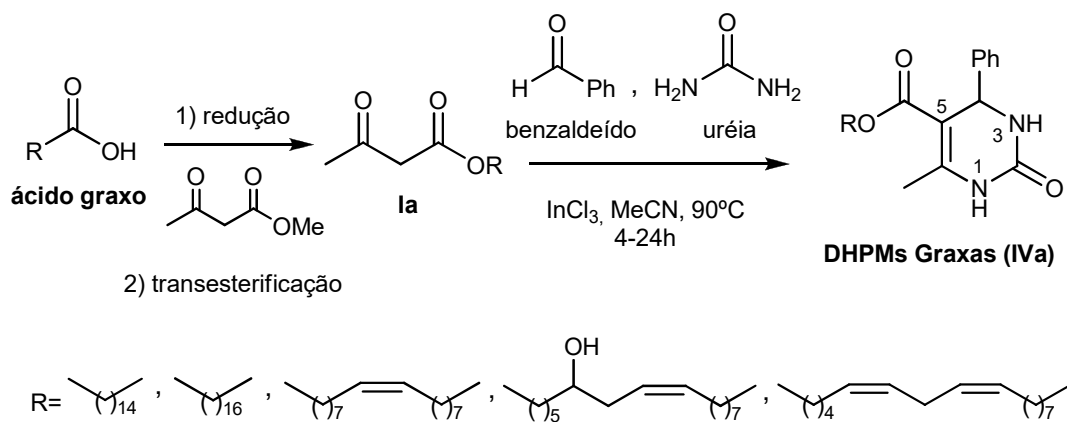


Figura 8

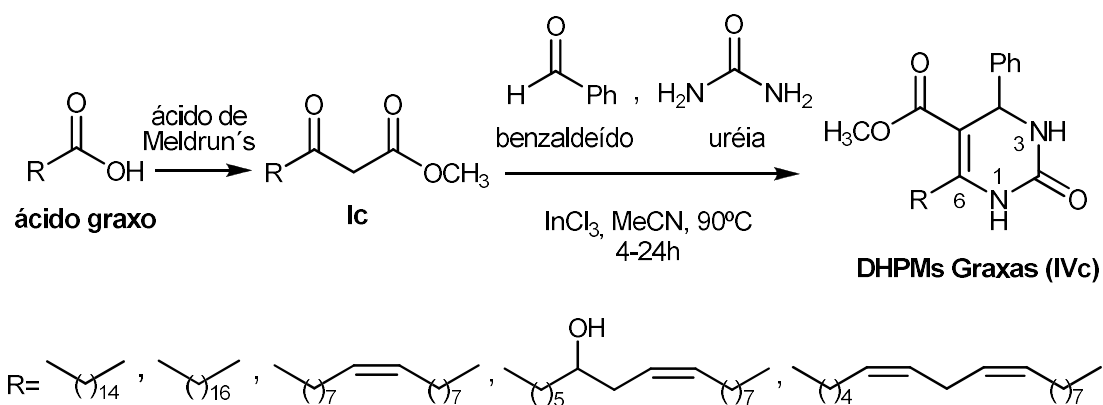


Figura 9

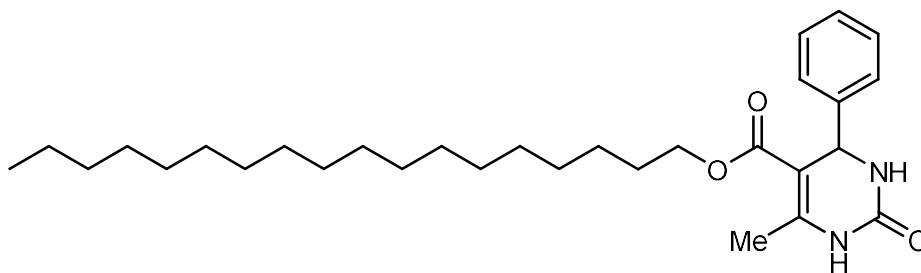


Figura 10

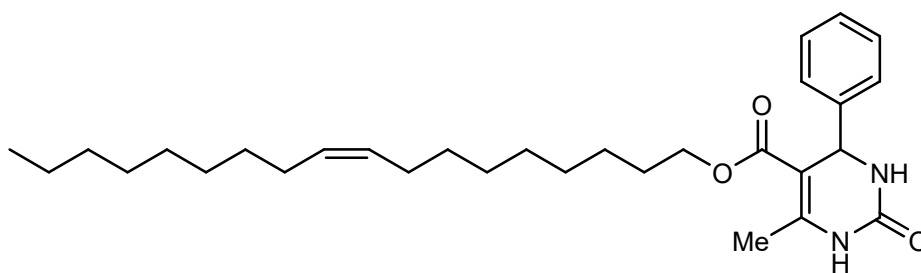


Figura 11

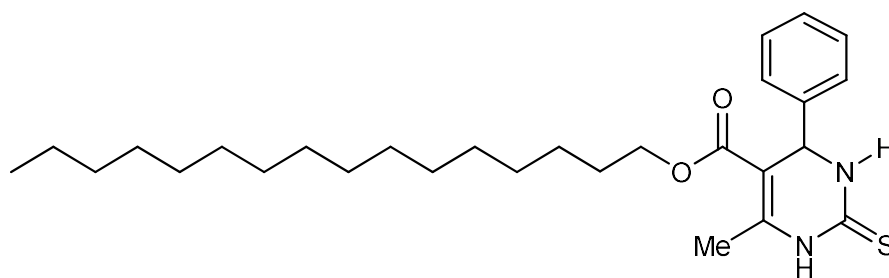


Figura 12

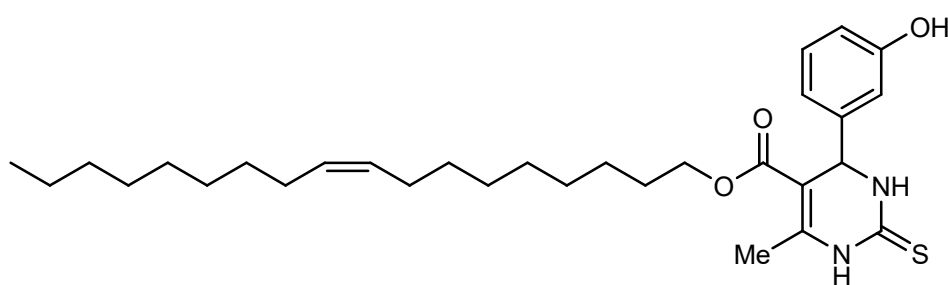


Figura 13

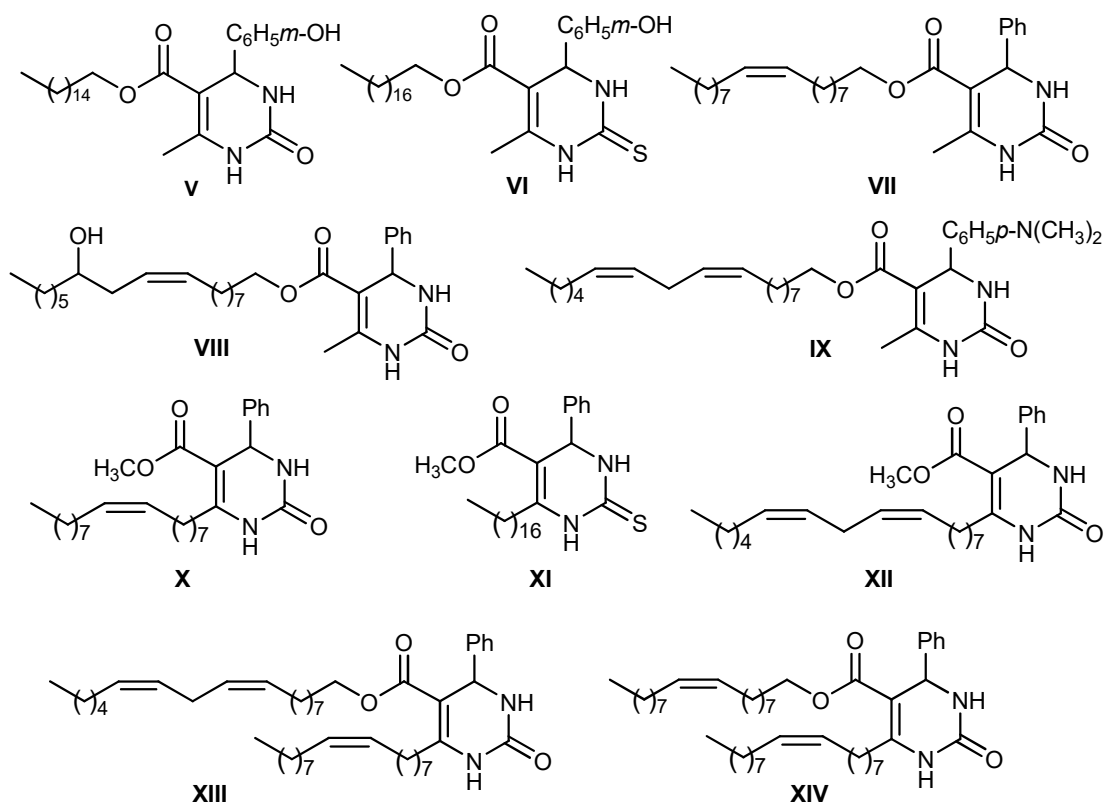
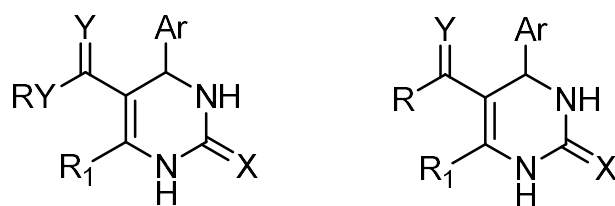


Figura 14



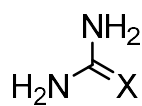
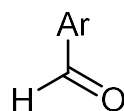
DHPMs Graxas IVa-f

Figura 15



Compostos 1,3-dicarbonílicos Ia-f

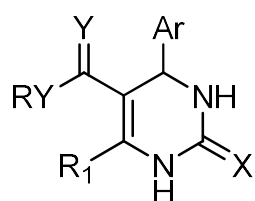
Figura 16

ureia, tiourea
e guanidinas

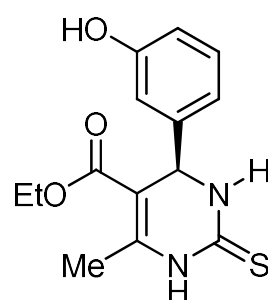
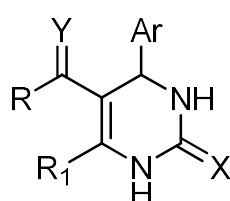
aldeídos aromáticos

Ar= Grupo aromático contendo O, S ou N, fenil, naftil, ou fenil e naftil
contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons
X e Y = O, S ou NH

Figura 17



DHPMs Graxas IVa-f



monastrol
(antimitótico, candidato promissor
para o tratamento do câncer)

Figura 18

RESUMO**NOVAS 3,4-DIIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONAS GRAXAS E SEUS DERIVADOS.**

A presente invenção prevê a síntese novas 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas (DHPMs) graxas e seus derivados visando o aumento da lipofilicidade das DHPMs através da inserção de cadeias graxas de doze até vinte e dois carbonos (C12-C22) ramificadas, com diferentes grupos funcionais (-OH, -C=O, -NR₂, -NH₂, -SH, -SR, sendo que R=alquil ou aril) saturados, poliinsaturados e insaturados. A síntese ocorre através de uma reação multicomponente (RMC) em bons rendimentos com um procedimento simples e direto, realizado, em uma única etapa envolvendo a ciclocondensação de compostos 1,3-dicarbonílicos graxos e seus derivados, aldeídos, ureia ou tioureias ou guanidina na presença de catalisadores.