



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102018073346-0 A2



(22) Data do Depósito: 13/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 02/06/2020

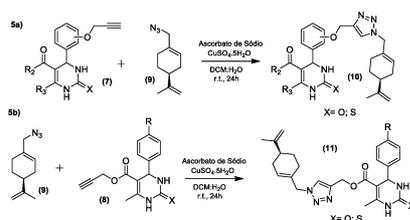
(54) **Título:** COMPOSTOS HÍBRIDOS PERILIL- DIHIDROPIRIMIDINONAS, PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS MESMOS E USO NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA TRATAR O CÂNCER E DOENÇAS CAUSADAS POR FUNGOS

(51) **Int. Cl.:** C07D 249/04; A61K 31/506; A61P 35/00.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.

(72) **Inventor(es):** DENNIS RUSSOWSKY; VINICIUS VENDRUSCULO; VANESSA PEREIRA DE SOUZA; MARCELO GONÇALVES MONTES D'OCA.

(57) **Resumo:** A presente invenção descreve a síntese de novos compostos híbridos Perilil-Dihidropirimidinonas (Per-DHPM) conectados por anéis 1,2,3-triazólicos. Especificamente, a presente invenção compreende a via de reação multicomponente de Biginelli e apresenta atividades biológicas antifúngicas e atividades antiproliferativas contra linhagens de células de câncer. A presente invenção se situa no campo da Química Medicinal.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

COMPOSTOS HÍBRIDOS PERILIL- DIHIDROPIRIMIDINONAS, PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS MESMOS E USO NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA TRATAR O CÂNCER E DOENÇAS CAUSADAS POR FUNGOS

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção descreve a síntese de novos compostos híbridos Perilil-Dihidropirimidinonas (Per-DHPM) conectados por anéis 1,2,3-triazólicos via reação multicomponente de Biginelli, que apresentam atividades biológicas anti-fúngicas e atividades antiproliferativas contra linhagens de células de câncer. A presente invenção se situa no campo da Química Medicinal.

Antecedentes da Invenção

[0002] Diversas doenças agem no organismo humano através de complexos mecanismos, os quais podem envolver não apenas um, mas sim variados fatores patogênicos. Doenças com tais características são definidas como doenças multifatoriais, podendo-se citar como exemplo o câncer.

[0003] No passado, os fármacos utilizados no combate ao câncer limitavam-se a compostos inibidores da polimerização das tubulinas, os quais impediam, por consequência, a divisão celular. O grande problema desta abordagem é que tais estruturas estão associadas também a outros processos biológicos, ocasionando assim severos efeitos colaterais ao organismo.

[0004] Visto que os fármacos tradicionais são muitas vezes ineficientes no combate a estas doenças multifatoriais, uma alternativa promissora para o tratamento destas doenças surge com a formulação de compostos multifuncionais (CMF).

[0005] Tais compostos são projetados com o objetivo de que uma única entidade química seja capaz de agir em variados alvos moleculares, atuando como uma espécie de “chave mestra” na desativação de variados fatores patogênicos associados às doenças multifatoriais.

[0006] Diferentes estratégias podem ser adotadas na construção de novos CMF. Dentre elas, pode-se citar a chamada “*knowledge-based approach*”, a qual se baseia na união entre diferentes tipos de moléculas com atividades biológicas conhecidas, que atuem nos alvos moleculares desejados.

[0007] Esta estratégia origina um novo composto híbrido que pode apresentar as atividades biológicas de seus precursores, exibindo ainda efeitos sinérgicos ou novas atividades.

[0008] Após a descoberta das DHPM Monastrol e Dimetilenastron (Figura 1), um novo mecanismo de inibição da mitose foi alcançado. O mesmo consiste na inibição da proteína motora Cinesina Eg5, a qual realiza um papel indispensável no processo de divisão celular. Obtiveram-se desta forma, agentes antimitóticos mais seletivos, diminuindo assim os danos a outros processos biológicos, fazendo das DHPM promissoras candidatas a drogas antitumorais.

[0009] Já o álcool perílico (Figura 2) é um composto natural pertencente à família dos terpenos, o qual tem demonstrado forte atividade antitumoral contra tumores sólidos. Estudos em animais demonstraram sua eficácia como agente quimioterápico na regressão de tumores de mama, pâncreas, pulmão, fígado e próstata. Pesquisas sugerem que ele atue na indução da apoptose de células tumorais sem afetar células normais, atingindo como um dos grandes objetivos buscados na descoberta de novos agentes antitumorais.

[0010] Aliando-se às promissoras características dos núcleos DHPM e perilil, a utilização de anéis triazólicos como *linker* pode trazer vantagens no que diz respeito à bioatividade dos novos compostos híbridos. Estes anéis possuem a habilidade de interagir com determinados alvos moleculares via ligações de hidrogênio, podendo, desta forma, intensificar a atividade biológica do composto hibridizado. Outra característica interessante dos triazóis é a sua capacidade de mimetizar características topológicas e eletrônicas da ligação peptídica, além de serem estáveis sob condições fisiológicas normais.

[0011] Através desta abordagem, diversos compostos híbridos que envolvem

DHPM ou triazóis já foram reportados na literatura por sua atuação como CMF.

[0012] Na busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária, foram encontrados os seguintes documentos que tratam sobre o tema:

[0013] O documento científico intitulado “Identification and characterization of human metabolites of CAI [5-amino-1-(4'-chlorobenzoyl-3,5-dichlorobenzyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide)” revela que o híbrido benzofenona-triazol CAI tem sido relatado em diversos estudos por sua ação citostática sobre células tumorais.

[0014] O documento científico intitulado “Carboxyamidotriazole inhibits oxidative phosphorylation in cancer cells and exerts synergistic anti-cancer effect with glycolysis inhibition” revela que o híbrido benzofenona-triazol CAI tem sido relatado em diversos estudos por sua ação citostática sobre células tumorais.

[0015] O documento científico intitulado “Discovery of coumarin-monastrol hybrid as potential antibreast tumor-specific agent” revela a pronunciada atividade antiproliferativa sobre variadas linhagens de células da molécula híbrida Cumarina-DHPM (Figura 3).

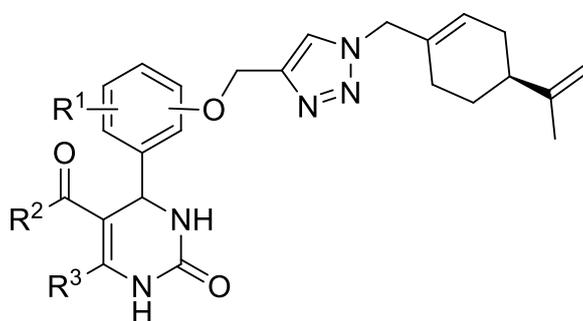
[0016] Assim, do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

[0017] Assim esta nova invenção se mostra como uma alternativa para resolver os diversos problemas e inconvenientes presentes na síntese de compostos híbridos com ação sobre células tumorais na intenção de avançar em direção à síntese de moléculas inéditas como promissores candidatos a apresentarem atividades biológicas antifúngicas e atividades contra doenças multifatoriais, atuando como CMF, em especial, no tratamento do câncer conforme mostrado genericamente na Figura 4.

Sumário da Invenção

[0018] Dessa forma, a presente invenção resolve os problemas do estado da técnica a partir de novos compostos híbridos Perilil-Dihidropirimidinonas (Per-DHPM) conectados por anéis 1,2,3-triazólicos sintetizados via reação multicomponente de Biginelli que apresentam atividades biológicas antifúngicas e atividades antiproliferativas contra linhagens de células de câncer.

[0019] Um primeiro objeto da presente invenção se refere a aos compostos híbridos Perilil-DHPM através da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre DHPM que contenham o grupo propargil e a (S)-Perilil Azida.



Estrutura Genérica: híbrido Perilil-DHPM

em que $R^1 = \text{H}; \text{OMe}$, $R^2 = \text{OEt}; \text{Me}$; $R^2/R^3 = -\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$

[0020] É um outro objeto da presente invenção, o processo de obtenção dos compostos híbridos, que compreende as seguintes etapas para a síntese de Dihidropirimidinona oxi-propargiladas:

- a) síntese dos aldeídos oxi-propargilados;
- b) síntese das Dihidropirimidinona propargiladas;
- c) aplicação da metodologia *one pot*.

as seguintes etapas para a síntese de da (S)-Perilil Azida:

- d) síntese do (S)-cloreto de perila;
- e) síntese da (S)-perilil azida;

e pela cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre os reagentes Dihidropirimidinona propargiladas e a (S)-Perilil azida.

[0021] É um outro objeto da presente invenção o uso do composto híbrido para preparar um medicamento para tratar o câncer e doenças causadas por

fungos.

[0022] Construção de novos compostos híbridos entre derivados do (S)-álcool perílico e de dihidropirimidinonas. A construção dos ditos compostos híbridos pode gerar CMF com promissoras atividades biológicas, em especial, atividades antitumorais.

[0023] Para proporcionar a união entre os núcleos do (S)-álcool perílico e de dihidropirimidinonas, faz-se necessária à presença de um linker, o qual consiste em uma conexão estável ou metabolizável capaz de realizar a conjugação entre as moléculas de interesse.

[0024] Os heterociclos 1,2,3-triazóis são ligantes ideais para a realização de hibridizações moleculares, uma vez que são estáveis sob condições fisiológicas normais e são capazes de formar ligações de hidrogênio, tendo ainda propriedades peptidomiméticas.

[0025] Ainda, o conceito inventivo comum a todos os contextos de proteção reivindicados se refere à síntese de novos compostos híbridos Perilil-Dihidropirimidinonas (Per-DHPM) conectados por anéis 1,2,3-triazólicos via reação multicomponente de Biginelli, que apresentam atividades biológicas antifúngicas e atividades antiproliferativas contra linhagens de células de câncer. Sendo que todos esses contextos aqui reivindicados podem resolver da mesma forma o problema das limitações dos fármacos tradicionais no combate a doenças multifatoriais como o câncer.

[0026] Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e serão descritos detalhadamente a seguir.

Breve Descrição das Figuras

[0027] São apresentadas as presente figuras:

[0028] A figura 1 mostra as estruturas químicas das DHPM Monastrol (3) e Dimetilenastron (4).

[0029] A figura 2 mostra as estruturas químicas do (S)-álcool perílico (1) e das dihidropirimidinonas (2).

[0030] A figura 3 mostra a representação dos híbridos Benzofenona-Triazol (5) e Cumarina-DHPM (6).

[0031] A figura 4 mostra representação geral de um Híbrido Perilil-DHPM.

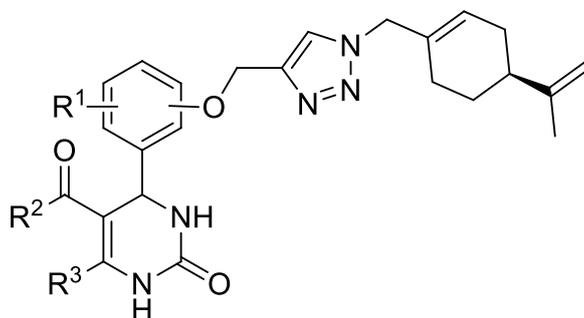
[0032] A figura 5 mostra a representação da Cicloadição de Huisgen entre a (S)-Perilil Azida e DHPM propargilada na porção aromática (5a) ou na porção éster (5b).

[0033] A figura 6 mostra a representação das estruturas dos novos híbridos Perilil-DHPM.

[0034] A figura 7 mostra o esquema geral de síntese dos novos híbridos Perilil-DHPM.

Descrição Detalhada da Invenção

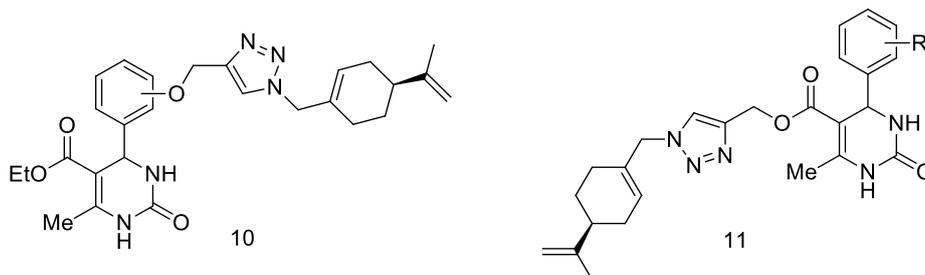
[0035] É um primeiro objeto da presente invenção prever os novos compostos híbridos Perilil-DHPM através da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre DHPM que contenham o grupo propargil e a (S)-Perilil Azida.



Estrutura Genérica: híbrido Perilil-DHPM

em que $R^1 = \text{H; OMe}$, $R^2 = \text{OEt; Me}$; $R^2/R^3 = -\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$

[0036] Em outra concretização, os compostos híbridos são os seguintes:



[0037] Em uma concretização, os compostos híbridos compostos híbridos de Perilil-DHPM são aqueles apresentados na figura 6.

[0038] É um outro objeto da presente invenção, o processo de obtenção dos compostos híbridos, que compreende as seguintes etapas para a síntese de Dihidropirimidinona oxi-propargiladas:

- a) síntese dos aldeídos oxi-propargilados;
- b) síntese das Dihidropirimidinona propargiladas;
- c) aplicação da metodologia *one pot*.

as seguintes etapas para a síntese de da (S)-Perilil Azida:

- d) síntese do (S)-cloreto de perila;
- e) síntese da (S)-perilil azida;

e pela cicloadição 1,3-dipolar de Huigen entre os reagentes Dihidropirimidinona propargiladas e a (S)-Perilil azida.

[0039] Em uma concretização do processo de obtenção dos compostos híbridos logo após a etapa b), opcionalmente compreender a etapa de otimizar o rendimento de DHPM.

[0040] Em uma concretização do processo, a porção aromática na Dihidropirimidinona oxi-propargiladas é obtida via reação de Biginelli.

[0041] Em uma concretização do processo a porção éster na Dihidropirimidinona oxi-propargiladas é obtida via reação Biginelli tetracomponente.

[0042] Em uma concretização do processo a Dihidropirimidinona oxi-propargiladas da etapa a) é obtida através da síntese de Williamson.

[0043] Em uma concretização do processo a etapa e) de síntese da (S)-perilil azida é obtida a partir do (S)-álcool perílico.

[0044] Em uma concretização do processo na etapa e) a síntese da (S)-perilil azida é obtida a partir do (S)-álcool perílico formando-se inicialmente o (S)-cloreto de perila.

[0045] Em uma concretização do processo a etapa e) a síntese da (S)-perilil azida é obtida a partir do (S)-álcool perílico formando-se inicialmente o (S)-

cloreto de perila via reação de Appel.

[0046] Em uma concretização do processo a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen ocorre sob catálise de cobre (I).

[0047] É um outro objeto da presente invenção o uso do composto híbrido para preparar um medicamento para tratar o câncer e doenças causadas por fungos.

[0048] As DHPM oxi-propargiladas na porção aromática (7) como apresentado na Figura 5 podem ser obtidas via reação de Biginelli (a metodologia é melhor descrita no artigo original - Russowsky, D.; Lopes, F. A.; Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. N. J. *Braz. Chem. Soc.* 2004, 15, 165.) utilizando-se aldeídos propargilados previamente sintetizados através da síntese de Williamson (a metodologia é melhor descrita no artigo original - Giguère, J. B.; Thibeault, D.; Cronier, F.; Marois, J. S.; Auger, M.; Morin, J. F. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 5497).

[0049] As DHPM oxi-propargiladas na porção éster da molécula (8) apresentada na Figura 5 são obtidas via reação de Biginelli tetracomponente, a qual foi desenvolvida recentemente (a metodologia é melhor descrita no artigo original - Rao, G. B. D.; Anjaneyulu, B.; Kaushik, M. P. *RSC Adv.* 2014, 4, 43321).

[0050] A (S)-perilil azida, por sua vez, é obtida a partir do (S)-álcool perílico, formando-se inicialmente o (S)-cloreto de perila, via reação de Appel (a metodologia é mais bem descrita no artigo original - Hui, Z.; Zhang, M.; Cong, L.; Xia, M.; Dong, J. *Molecules* 2014, 19, 6671) que posteriormente é convertido na (S)-perilil Azida (9) apresentada na Figura 5 (a metodologia é melhor descrita no artigo original - Ferrini, S.; Cini, E.; Taddei, M. *Synlett* 2013, 24, 491).

[0051] Por fim, as DHPM e a (S)-perilil Azida são submetidas à cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen sob catálise de cobre (I) através procedimento previamente estabelecido (a metodologia é mais bem descrita no artigo original - Moro, V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtkke, D. S.

Tetrahedron 2013, 69, 201–206) para a formação dos novos híbridos Perilil-DHPM (10 e 11) que possuem um anel 1,2,3-triazol como linker, conforme mostrado na Figura 5.

[0052] Levando em conta esses resultados pode-se concluir que a formação de novos compostos híbridos Perilil-DHPM representa associação específica inédita de Dihidropirimidinonas associadas a fragmentos do álcool Perílico.

[0053] A síntese desses novos compostos híbridos Perilil-DHPM apresenta diversas vantagens como a facilidade e a eficiência na síntese, matérias-primas abundantes, redução de resíduos, fácil purificação.

Exemplos - Concretizações

[0054] Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar, o escopo da mesma.

Exemplo I – Etapas da síntese dos compostos híbridos Perilil-DHPM

[0055] Na primeira etapa da construção dos compostos descritos, foi realizada a síntese dos aldeídos oxi-propargilados. Uma mistura de hidroxialdeído (5 mmol), brometo de propargila (10 mmol), carbonato de potássio (10 mmol, 1,38 g) e acetona (50 mL) foi submetida a agitação sob refluxo por 1h – 4h, sendo o término da reação observada por Cromatografia em Camada Delgada (CCD). Finalizada a reação, foi realizada uma filtração, e o filtrado foi evaporado, originando os benzaldeídos oxi-propargilados.

[0056] A segunda etapa do processo constitui-se da síntese das DHPM propargiladas. Nesta, foram transferidos o aldeído (2,0 mmol), ureia (2,4 mmol, 0,15 g), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,2 mmol, 0,075 g) e etanol (2 mL) a um balão, e em seguida adicionou-se o composto 1-3 dicarbonilado (2,0 mmol). Esta mistura foi submetida à agitação sob refluxo por 3h – 6h, sendo o término da reação observado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado, e a purificação foi realizada por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano-

acetato de etila como eluentes.

[0057] Para as DHPM sintetizadas a partir da dimedona, um processo diferenciado foi realizado a fim de otimizar os rendimentos reacionais. Foram transferidos o aldeído (2,0 mmol), ureia (2,4 mmol, 0,15 g), HCl (3 gotas) e etanol (2 mL) a um balão, e esta mistura foi submetida a agitação sob refluxo por 1h. Em seguida adicionou-se a dimedona (2,0 mmol, 0,28 g) em 6 porções, sendo uma delas a cada 30 minutos, mantendo o meio a 60°C, sob agitação. O término da reação foi observado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado, e a purificação foi realizada por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano-acetato de etila como eluentes.

[0058] Quando as DHPM foram sintetizadas com o grupo propargil na posição 5 do anel, uma metodologia *one pot* alternativa foi utilizada. Foram adicionados a um balão de 25 mL, acetoacetato de terc-butila (1,0 mmol, 0,16 g; 0,17 mL) e álcool propargílico (25,8 mmol, 1,45 g, 1,5 mL), e o sistema foi aquecido a 110°C por 30 minutos. Após isto se adicionou o aldeído (1,0 mmol) e a ureia (1,2 mmol, 0,072 g), e a mistura foi aquecida a 110°C, sendo o término da reação observada por CCD. O bruto reacional foi então lavado com éter etílico (3 x 10 mL), água gelada (3 x 15 mL), filtrado e seco sob vácuo.

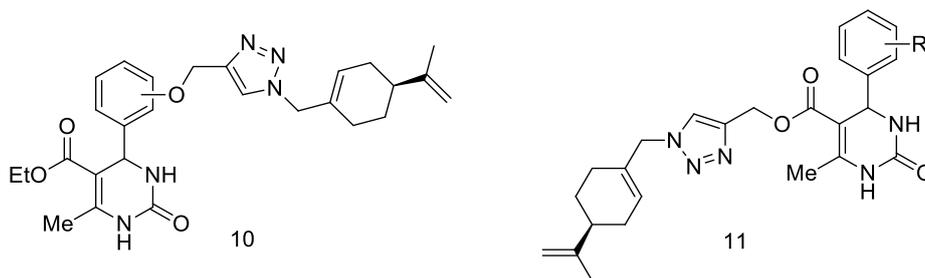
[0059] Enquanto a produção das DHPM propargiladas representa uma parte da rota sintética, a outra parte constitui-se da síntese da (S)-Perilil Azida. Para isso, inicialmente foi sintetizado o (S)-cloreto de perila, pela seguinte metodologia.

[0060] A uma solução de (S)-álcool perílico (10 mmol, 1,52 g, 1,59 mL) e trifetilfosfina (20 mmol, 5,24 g) em diclorometano (10 mL), foi adicionado gota a gota, a uma temperatura de 0°C, uma mistura de tetracloreto de carbono (20 mmol, 3,08 g, 1,93 mL) e diclorometano (3,4 mL). A reação foi submetida à agitação à temperatura ambiente, overnight. O término da reação foi confirmado por CCD. Na sequência, o solvente foi evaporado, e o sólido obtido foi lavado com hexano. O líquido de lavagem foi concentrado, e a purificação foi realizada por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano como eluente.

[0061] Para a síntese da (S)-perilil azida, foi preparada uma mistura de Cloreto de Perila (5 mmol, 0,85 g) e dimetilformamida (1,5 mL), e a esta foi adicionada azida de sódio (15 mmol, 0,97 g), ficando o meio sob agitação por 12h. O término da reação foi confirmado por CCD. Na sequência, foi adicionada água (5 mL), e a fase aquosa foi lavada com hexano (3 x 15 mL). A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e o filtrado foi evaporado, originando a (S)-perilil azida.

[0062] De posse das DHPM propargiladas e da (S)-perilil azida, a última etapa da rota consiste na realização da cicloadição 1,3-dipolar de Huigen. Foram transferidos a DHPM (0,5 mmol), (S)-perilil azida (0,6 mmol, 0,11 g), diclorometano (5 mL) e água (5 mL) a um balão, e em seguida adicionou-se sulfato de cobre pentahidratado (0,05 mmol, 0,012 g) e ascorbato de sódio (0,05 mmol, 0,01 g). A reação foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 24h, e o término da reação foi confirmado por CCD. Em seguida, adicionou-se EDTA 0,1M (10 mL), e a fase aquosa foi lavada com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado foi então evaporado, originando um sólido, que foi purificado através de decantação em éter etílico ou por cromatografia em coluna utilizando hexano-acetato de etila como eluentes.

[0063] São descritos abaixo exemplos dos diferentes compostos que integram a rota sintética utilizada, sendo que as particularidades destes exemplos não limita a invenção. Apenas um dos compostos 10 como exemplo geral daquele tipo de estrutura e um composto 11 como representante da classe de dihidropirimidinonas foram escolhidos para ser feita as análises de caracterização estrutural, sendo que os compostos 10 foram testados para câncer e os 11 contra fungos.



[0064] 4-propargiloxibenzaldeído. Sólido amarelo; p.f. 71oC; **RMN 1H** (400 MHz, CDCl₃): δ 9,90 (s, 1H); 7,86 (d, 2H, J= 8,8Hz); 7,09 (d, 2H, J= 8,6Hz); 4,78 (d, 2H, J= 2,5Hz); 2,58 (t, 1H, J= 2,4Hz); **RMN 13C** (75 MHz, CDCl₃): δ 190,8; 162,3; 131,9; 130,5; 115,1; 77,5; 76,4; 55,9; **IV** (ν_{\max} cm⁻¹): 3413, 3214, 2834, 2744, 2115, 1686, 1606, 1256, 1160, 1003, 827.

[0065] 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona. Sólido branco; p.f.: 153°C; **RMN 1H** (400 MHz, DMSO): δ 9,18 (sl, 1H); 7,69 (sl, 1H); 7,15 (d, 2H, J= 8,8Hz); 6,92 (d, 2H, J= 8,8Hz); 5,08 (d, 1H, J= 3,3Hz); 4,76 (d, 2H, J= 2,3Hz); 3,98 (q, 2H, J= 7,0Hz); 3,55 (t, 1H, J= 2,3Hz); 2,24 (s, 3H); 1,10 (t, 3H, J= 7,0Hz); **RMN 13C** (75 MHz, DMSO): δ 165,8; 156,8; 152,6; 148,6; 138,3; 127,8; 115,1; 99,9; 79,8; 78,6; 59,7; 55,8; 53,8; 18,2; 14,6; **IV** (ν_{\max} cm⁻¹): 3276, 3247, 3123, 2978, 2116, 1707, 1655, 1224, 1100, 790, 645; **HRMS** calculado para [C₁₇H₁₈N₂O₄+Na]: 337,1159; HRMS encontrado: 337,1152.

[0066] 5-propargiloxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona. Sólido amarelo pálido; p.f. 174°C; **RMN 1H** (400 MHz, DMSO): δ 9,28 (sl, 1H); 7,73 (sl, 1H); 7,15 (d, 2H, J= 8,8Hz); 6,87 (d, 2H, J= 8,8Hz); 5,08 (d, 1H, J= 3,5Hz); 4,66 (dd, 1H, J= 15,9 e 2,5Hz); 4,60 (dd, 1H, J= 15,9 e 2,5Hz); 3,72 (s, 1H); 3,46 (t, 1H, J= 2,5Hz); 2,25 (s, 3H); **RMN 13C** (100 MHz, DMSO): δ 165,0; 159,0; 152,6; 150,0; 137,2; 127,8; 114,2; 99,2; 79,3; 77,7; 55,5; 53,5; 51,4; 18,4; **IV** (ν_{\max} cm⁻¹): 3236, 3109, 2952, 2128, 1698, 1645, 1508, 1213, 1086, 773, 646.

[0067] (S)-Cloreto de Perila. Líquido incolor; **RMN 1H** (400 MHz, CDCl₃): δ 5,84 (sl, 1H); 4,75-4,72 (m, 2H); 4,04 (d, 1H, J= 11,8Hz); 4,00 (d, 1H, J= 11,6Hz); 2,21 – 2,12 (m, 4H); 2,03-1,98 (m, 1H); 1,91-1,86 (m, 1H); 1,75 (s,

3H); 1,56-1,48 (m, 1H); **RMN 13C** (75 MHz, CDCl₃): δ 149,3; 134,1; 126,9; 108,9; 50,1; 40,6; 30,6; 27,3; 26,3; 20,7; **IV** (ν_{\max} cm⁻¹): 3085, 2924, 1641, 1434, 1262, 882, 680.

[0068] (S)-Perilil Azida. Líquido incolor; **RMN 1H** (400 MHz, CDCl₃): δ 5,76 (sl, 1H); 4,76-4,73 (m, 2H); 3,70 (d, 1H, J= 13,4Hz); 3,65 (d, 1H, J= 13,1Hz); 2,19 – 2,10 (m, 4H); 2,05-1,96 (m, 1H); 1,90-1,86 (m, 1H); 1,75 (s, 3H); 1,55-1,49 (m, 1H); **RMN 13C** (100 MHz, CDCl₃): δ 149,3; 134,1; 126,4; 108,9; 57,4; 40,7; 30,4; 27,3; 27,0; 20,7; **IV** (ν_{\max} cm⁻¹): 3085, 2923, 2096, 1645, 1439, 1242, 891.

[0069] A Figura 7 representa o esquema geral de síntese dos novos híbridos Perilil-DHPM.

Exemplo II – Estruturas dos novos híbridos Perilil-DHPM

[0070] A Figura 6 representa as estruturas dos novos híbridos Perilil-DHPM.

[0071] Embora o relatório ensine os princípios da presente invenção, com exemplos de novos compostos híbridos obtidos, 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 da seguinte reivindicação e seus equivalentes.

[0072] São descritos abaixo os compostos 10a-c e 11 como exemplos das diferentes classes de compostos sintetizados. A particularidade destes exemplos não limita a invenção.

[0073] 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (10a). Sólido branco; p.f. 80°C; **RMN 1H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,50 (sl, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,23 (d, 2H, J= 8,8Hz); 6,91 (d, 2H, J= 8,8Hz); 6,02 (sl, 1H); 5,76 (sl, 1H); 5,34 (d, 1H, J= 2,4Hz); 5,17 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 4,78 – 4,65 (m, 2H), 4,08 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,17-2,10 (m, 2H); 1,94-1,80 (m, 4H); 1,72 (s, 3H); 1,52-1,41 (m, 1H); 1,16 (t, 3H, J= 7,0Hz); **RMN 13C** (100 MHz, CDCl₃): δ 165,7; 157,9; 153,5; 149,0; 146,2; 144,2; 136,7; 131,8; 127,8; 127,4; 122,4; 114,8; 109,0; 101,4; 62,1; 59,9;

56,5; 55,0; 40,4; 30,4; 27,0; 26,3; 20,7; 18,5; 14,1; **IV** (ν_{\max} cm^{-1}): 3230, 3102, 2936, 1693, 1638, 1600, 1427, 1227, 1082, 777; **HRMS** calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4+\text{H}]$: 492,2605; HRMS encontrado: 492,2607.

[0074] 5-acetil-6-metil-4-((3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (10b). Sólido branco; p.f. 145°C; **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 9,17 (sl, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,81 (sl, 1H); 7,25 (t, 1H, J= 7,8Hz); 6,96 (dd, 1H, J= 8,1 e 2,3Hz); 6,87-6,84 (m, 2H); 5,66 (sl, 1H); 5,24 (d, 1H, J= 3,5Hz); 5,11 (s, 2H); 4,90 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,14-2,04 (m, 5H); 1,95-1,88 (m, 3H); 1,76-1,69 (m, 4H); 1,41-1,31 (m, 1H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, DMSO): δ 194,2; 158,1; 152,1; 148,9; 148,2; 145,8; 142,6; 132,4; 129,6; 125,4; 124,6; 118,9; 113,4; 113,0; 109,4; 109,0; 61,0; 55,0; 53,6; 40,0; 30,2; 29,8; 26,7; 26,0; 20,5; 18,9; **IV** (ν_{\max} cm^{-1}): 3270, 3110, 2928, 1690, 1599, 1446, 1240, 1013, 806, 776; **HRMS** calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3+\text{Na}]$: 484,2319; HRMS encontrado: 484,2310.

[0075] 7,7-dimetil-4-((2-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (10c). Sólido branco; p.f.: 198°C; **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 9,34 (sl, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,22-7,14 (m, 3H); 7,04 (dd, 1H, J= 7,6 e 1,5Hz); 6,88 (t, 1H, J= 7,3Hz); 5,67 (sl, 1H); 5,48 (d, 1H, J= 2,3Hz); 5,24 (d, 1H, J= 12,3Hz); 5,20 (d, 1H, J= 12,6Hz); 4,91 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 2,38 (d, 1H, J= 17,4Hz); 2,32 (d, 1H, J= 17,1Hz); 2,16-1,84 (m, 7H); 1,74-1,68 (m, 4H); 1,41-1,30 (m, 1H); 1,02 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ 192,6; 155,3; 153,0; 151,7; 148,9; 143,3; 132,4; 132,0; 128,5; 127,5; 125,4; 124,2; 120,7; 113,0; 109,0; 105,6; 62,0; 55,1; 49,9; 47,5; 40,0; 39,2; 32,3; 29,8; 28,5; 27,4; 26,7; 25,9; 20,6; **IV** (ν_{\max} cm^{-1}): 3355, 3225, 2913, 1695, 1645, 1459, 1371, 1240, 1054, 796, 747, 558; **HRMS** calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3+\text{Na}]$: 524,2632; HRMS encontrado: 524,2626.

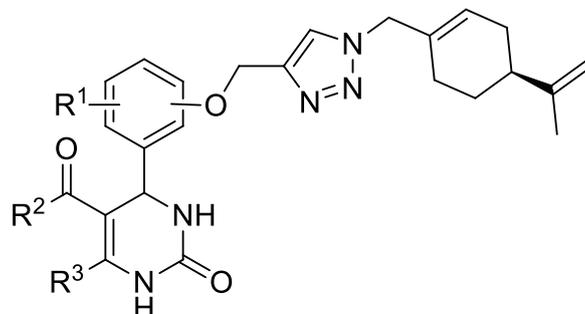
[0076] 5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (11). Sólido branco; p.f. 150°C; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,33 (sl, 1H); 7,25 (d, 1H, J= 4,5Hz); 7,18

(d, 2H, J= 8,8Hz); 6,79 (d, 2H, J= 8,8Hz); 5,72 (sl, 2H); 5,34 (d, 1H, J= 2,5Hz); 5,23 (dd, 1H, J= 12,8 e 1,8Hz); 5,14 (dd, 1H, J= 12,8 e 1,8Hz); 4,78 (s, 2H); 4,72 (d, 2H, J= 15,6Hz); 3,78 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,21-2,11 (m, 2H); 2,02-1,88 (m, 3H); 1,83-1,77 (m, 1H); 1,72 (s, 3H); 1,47-1,38 (m, 1H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 165,3; 159,1; 153,4; 148,9; 147,1; 143,2; 135,9; 131,8; 127,8; 127,2 (x2); 123,1 (x2); 113,9; 109,0; 100,8 (x2); 57,1; 56,3; 55,2; 54,9; 40,4; 30,4; 27,0; 26,2; 20,7; 18,6; **IV** (ν_{max} cm^{-1}): 3367, 3222, 3108, 2964, 1693, 1641, 1514, 1442, 1214, 1070, 785; **HRMS** calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4+\text{Na}]$: 500,2268; HRMS encontrado: 500,2272.

[0077] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes e alternativas, abrangidas pelo escopo das reivindicações a seguir.

Reivindicações

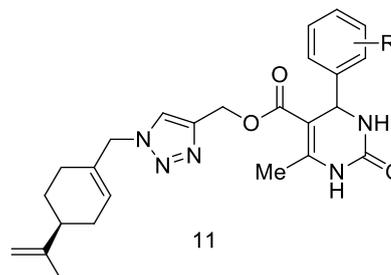
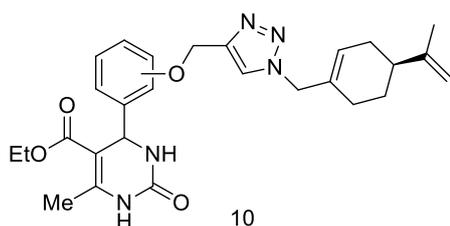
1. Compostos híbridos **caracterizados por** apresentarem Perilil-Dihidropirimidinonas e anéis 1,2,3-triazólicos como *linker*, conforme a estrutura:



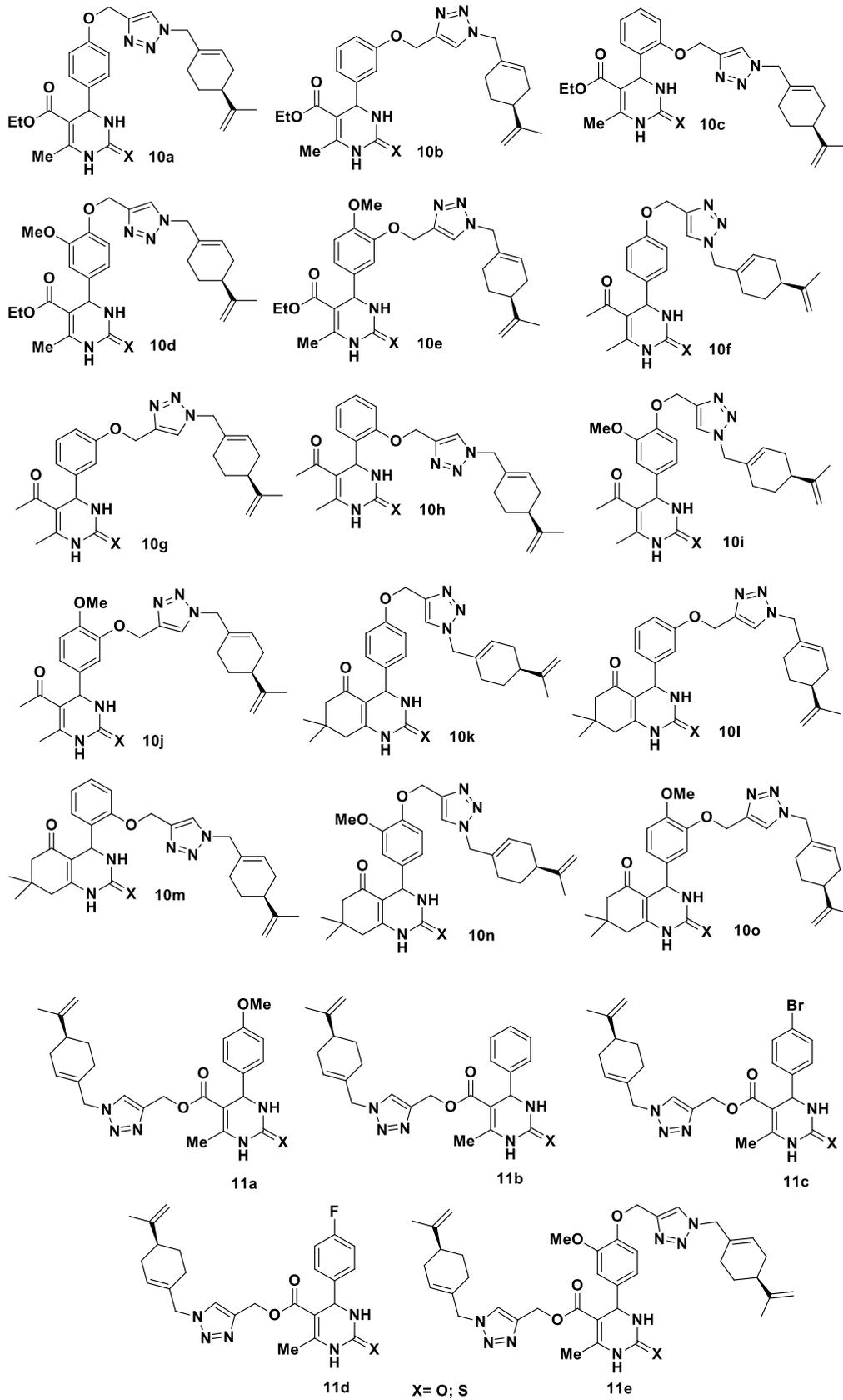
Estrutura Genérica: híbrido Perilil-DHPM

em que $R^1 = \text{H; OMe}$, $R^2 = \text{OEt; Me}$; $R^2/R^3 = -\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$

2. Compostos híbridos, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por serem aqueles das seguintes estruturas:



3. Compostos híbridos de acordo com a reivindicação 2 **caracterizados por** serem aqueles das seguintes estruturas:



4. Processo de obtenção dos compostos híbridos, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 3 **caracterizado** por compreender as seguintes etapas para a síntese de Dihidropirimidinona oxi-propargiladas:

- a) síntese dos aldeídos oxi-propargilados;
- b) síntese das Dihidropirimidinona propargiladas;
- c) aplicação da metodologia *one pot*;

as seguintes etapas para a síntese de da (S)-Perilil Azida:

- d) síntese do (S)-cloreto de perila;
- e) síntese da (S)-perilil azida;

e pela cicloadição 1,3-dipolar de Huigen entre os reagentes Dihidropirimidinona propargiladas e a (S)-Perilil azida.

5. Processo de obtenção dos compostos híbridos, de acordo com a reivindicação 4 **caracterizado por**, logo após a etapa b), compreender opcionalmente a etapa de otimizar o rendimento de DHPM.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pela** porção aromática na Dihidropirimidinona oxi-propargiladas ser obtida via reação de Biginelli.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pela** porção éster na Dihidropirimidinona oxi-propargiladas ser obtida via reação Biginelli tetracomponente.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pela** Dihidropirimidinona oxi-propargiladas pela etapa a) ser obtida através da síntese de Williamson.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pela** etapa e) a síntese da (S)-perilil azida ser obtida a partir do (S)-álcool perílico.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pela** etapa e) a síntese da (S)-perilil azida ser obtida a partir do (S)-álcool perílico formando-se inicialmente o (S)-cloreto de perila.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pela**

etapa e) a síntese da (S)-perilil azida ser obtida a partir do (S)-álcool perílico formando-se inicialmente o (S)-cloreto de perila via reação de Appel.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pela** cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen ocorrer sob catálise de cobre (I).

13. Uso dos compostos, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 **caracterizado por** ser para preparar um medicamento para tratar o câncer e doenças causadas por fungos.

14. Uso dos compostos, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 **caracterizado pelos** compostos (10) serem para preparar um medicamento para tratar o câncer.

15. Uso dos compostos, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 **caracterizado pelos** compostos (11) serem para preparar um medicamento para tratar doenças causadas por fungos.

FIGURAS

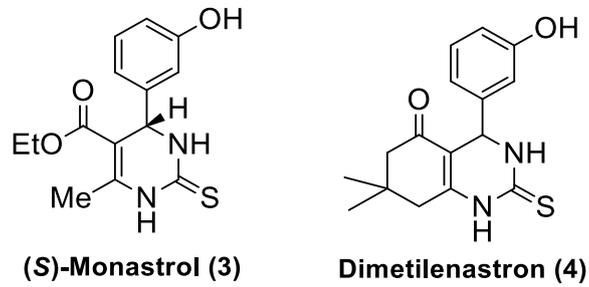


Figura 1

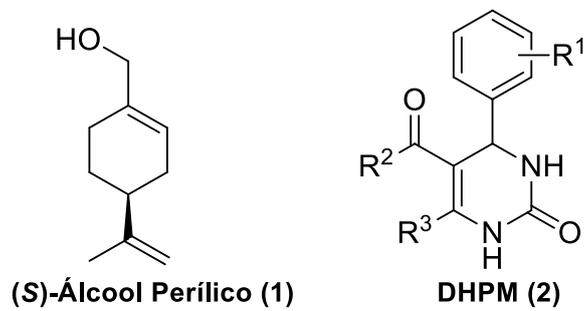


Figura 2

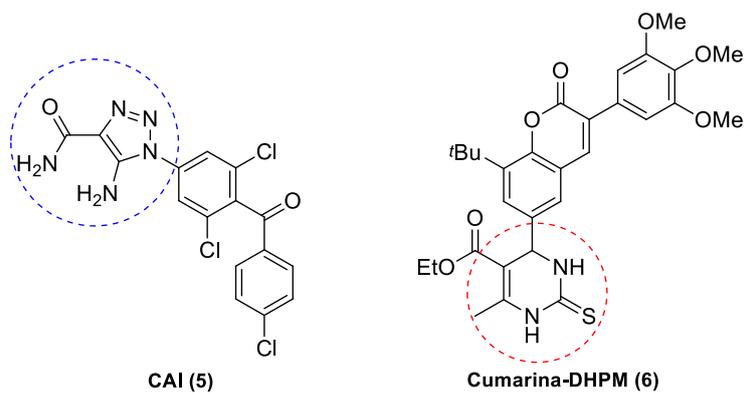
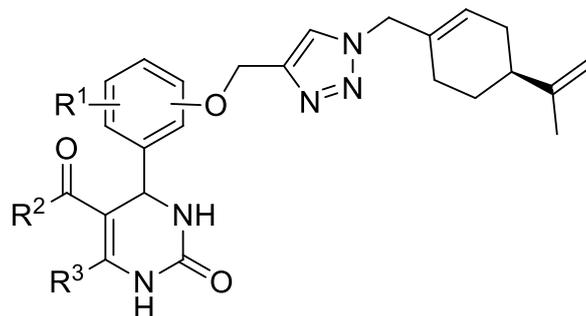


Figura 3



Estrutura Genérica: híbrido Perilil-DHPM

$R^1 = \text{H}; \text{OMe}, R^2 = \text{OEt}; \text{Me}; R^2/R^3 = -\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$

Figura 4

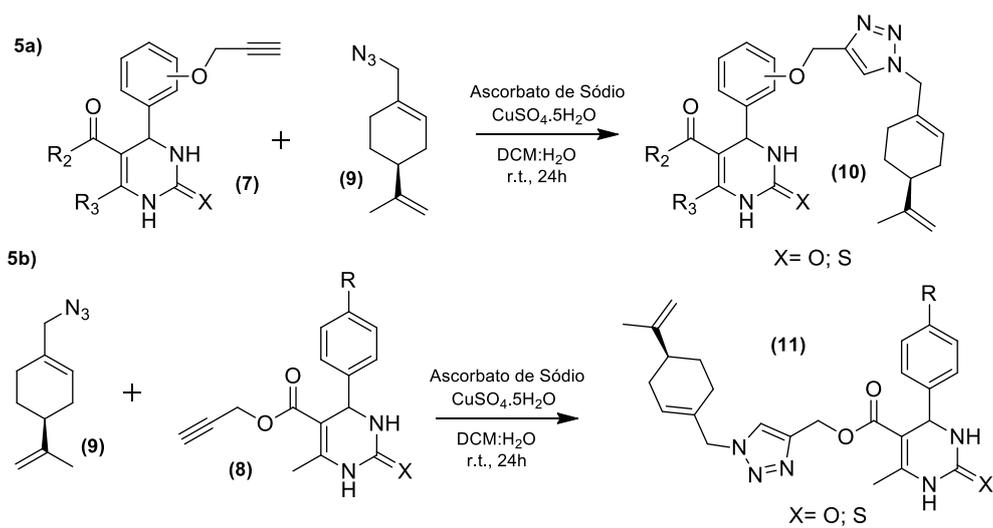


Figura 5

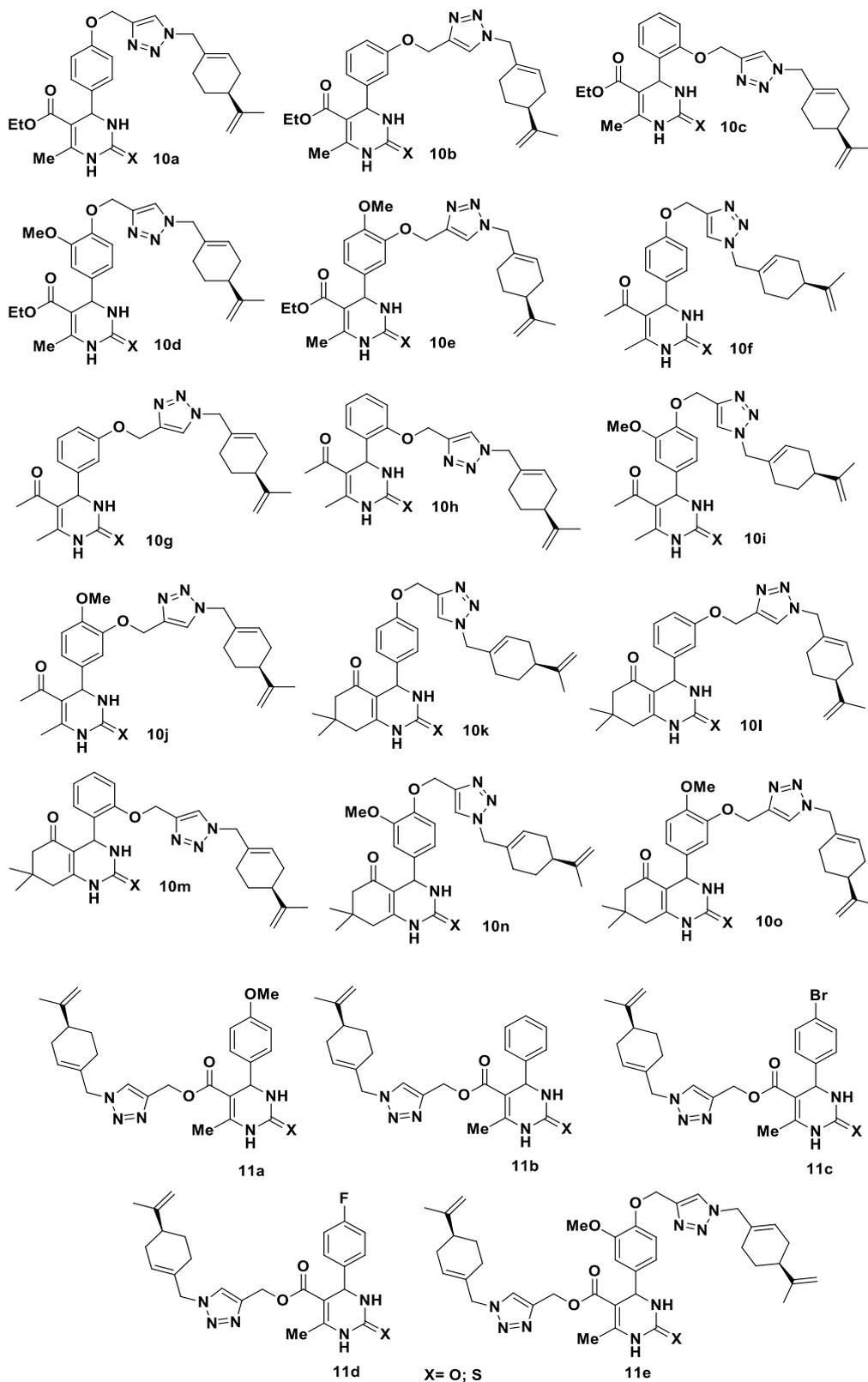


Figura 6

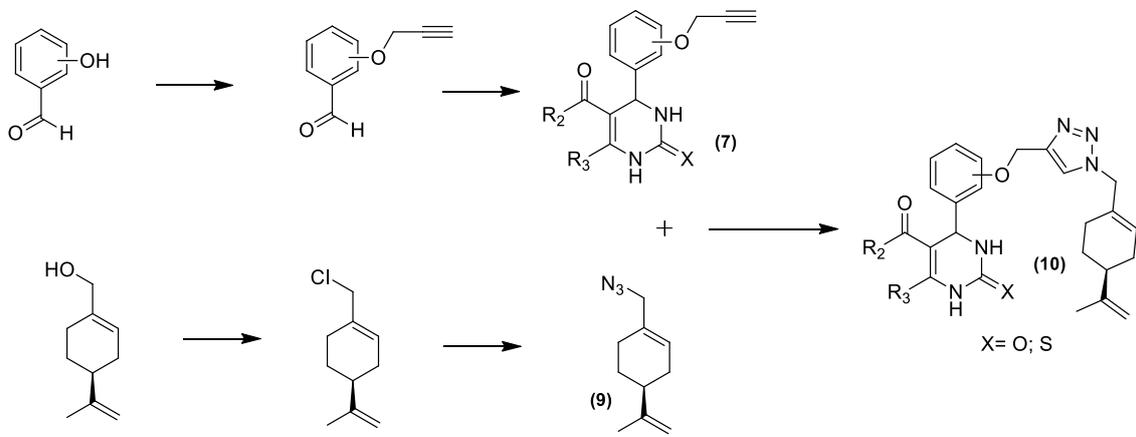


Figura 7

Resumo**COMPOSTOS HÍBRIDOS PERILIL- DIHIDROPIRIMIDINONAS, PROCESSO DE
OBTENÇÃO DOS MESMOS E USO NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA
TRATAR O CÂNCER E DOENÇAS CAUSADAS POR FUNGOS**

A presente invenção descreve a síntese de novos compostos híbridos Perilil-Dihidropirimidinonas (Per-DHPM) conectados por anéis 1,2,3-triazólicos. Especificamente, a presente invenção compreende a via de reação multicomponente de Biginelli e apresenta atividades biológicas antifúngicas e atividades antiproliferativas contra linhagens de células de câncer. A presente invenção se situa no campo da Química Medicinal.