



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

(21) BR 102018073352-4 A2



(22) Data do Depósito: 13/11/2018

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

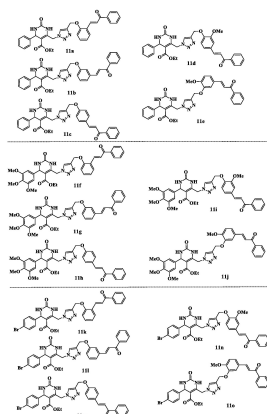
(54) **Título:** COMPOSTOS HÍBRIDOS DE CHALCONAS E DIHIDROPYRIMIDINONAS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS COMPOSTOS, PROCESSO DE PRODUÇÃO E USO DOS MESMOS

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

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

(72) **Inventor(es):** DENNIS RUSSOWSKY; EDUARDO BUSTOS MASS; MARCELO GONÇALVES MONTES D'OCA.

(57) **Resumo:** A presente invenção descreve novos compostos híbridos contendo chalconas e dihidropirimidinonas conectados por um anel 1,2,3-triazol, o processo de síntese dos mesmos e o seu uso no tratamento de câncer. A presente invenção se situa nos campos da bioquímica e medicina.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

COMPOSTOS HÍBRIDOS DE CHALCONAS E DIHIDROPIRIMIDINONAS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS COMPOSTOS, PROCESSO DE PRODUÇÃO E USO DOS MESMOS

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção descreve novos compostos híbridos contendo chalconas e dihidropirimidinonas. A presente invenção se situa nos campos da Bioquímica e Medicina.

Antecedentes da Invenção

[0002] A hibridização molecular é uma estratégia que consiste na construção de moléculas cuja estrutura possui uma combinação de farmacóforos ligados covalentemente.

[0003] Estas moléculas, frequentemente apresentam várias propriedades medicinais associadas e são denominadas de “fármacos multifuncionais” que podem atuar concomitantemente contra alvos diferentes em uma determinada doença.

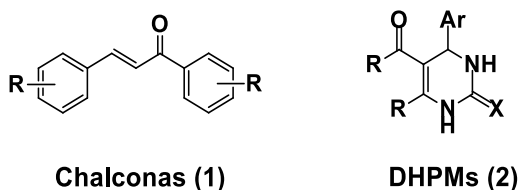
[0004] A multifuncionalidade surge da interação de substâncias químicas polifuncionalizadas com alvos ou receptores moleculares variados. Essa estratégia é especialmente importante quando se lida com doenças multifatoriais como o câncer, uma vez que diferentes condições fisiopatológicas são apresentadas e são tratadas com diferentes drogas ao mesmo tempo.

[0005] O câncer é uma doença em franca expansão em todo o mundo. Ao lado de outros tratamentos, a quimioterapia é uma ferramenta que tem recebido muita atenção, com o desenvolvimento constante de novos fármacos cada vez mais potentes e com menos efeitos colaterais.

[0006] Uma das estratégias é a identificação de compostos com acentuada atividade antimitótica, com o objetivo de inibir a proliferação celular do tumor. Uma grande parte destas drogas age através da complexação com as

proteínas α - e β -tubulina.

[0007] A construção de novos compostos híbridos entre derivados de chalconas e de dihidropirimidinonas (DHPMs) pode gerar compostos multifuncionais (CMF) com atividades antitumorais, anti-inflamatórias e antivirais, visto que ambas as classes de compostos possuem atividades dessa natureza. As chalconas e a dihidropirimidinonas possuem a seguinte fórmula estrutural:



[0008] Devido a esses fatos, se faz interessante o desenvolvimento de novos compostos híbridos contendo chalconas e dihidropirimidinonas para atuar no tratamento do câncer.

[0009] Na busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária, foram encontrados os seguintes documentos que tratam sobre o tema:

[0010] Os documentos Stuepp, C.S. *et al*, *Anticancer Res.* 2013, 33, 4463 e Matias, M, *et al*, *RSC Adv.* 2016, 6, 84943 revelam a atividade antiproliferativa frente a linhagem de células de câncer, dos compostos de DHPMs de origem sintética.

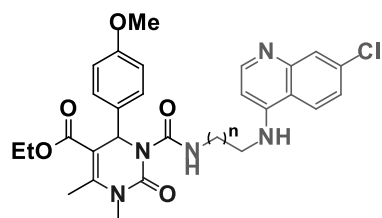
[0011] Os documentos Atwal, K.S. *et al*, *Med. Chem.* 1991, 34, 806 e Zorkun, I. S. *et al*, *Bioorganic Med. Chem.* 2006, 14, 8582 revelam a atividade como bloqueadores dos canais de cálcio dos compostos de DHPMs.

[0012] Os documentos Mokale, S.N. *et al*, *Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 4424 e Mishra, M.K. *et al*, *Int. J. Pharm. Sci.* 2010, 1, 92 revelam a atividade anti-inflamatória, dentre outras propriedades dos compostos de DHPMs.

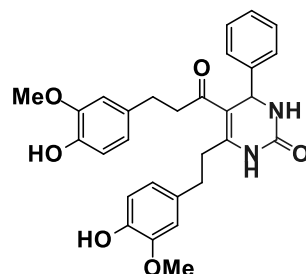
[0013] Entretanto nenhum desses documentos até agora citados revelam um composto híbrido contendo chalconas e dihidropirimidinonas para atuar no tratamento do câncer.

[0014] O documento October, N. *et al*, *ChemMedChem* 2008, 3, 1649, revela a síntese e exploração de novos híbridos com atividades antiproliferativas

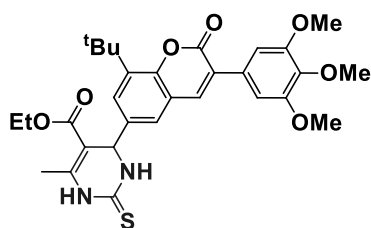
envolvendo o núcleo DHPM. Alguns exemplos de estruturas dos híbridos: DHPM-Cloroquina com atividade antimalária desenvolvidas nesse estudo possuem as seguintes fórmulas:



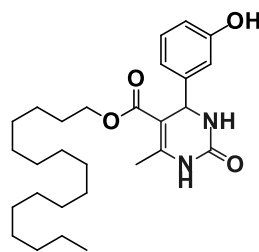
DHPM-Cloroquina



DHPM-Tetrahidrocurcumina



DHPM-Cumarina



DHPM-Ácido graxo

[0015] O documento Arunkhamkaew, S. *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 2880, revela um híbrido DHPM-tetrahidrocurcumina com atividade anti-Alzheimer.

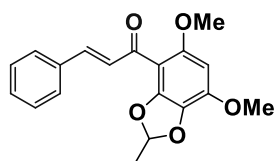
[0016] Os documentos Jandrey, E.H.F. *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 95, 552, e Sashidhara, K.V *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 60, 120 revelam os híbridos DHPM-ácido graxo e DHPM-Cumarina, que mostraram atividade antiproliferativa celular.

[0017] Porém, apesar desses documentos revelarem híbridos contendo DHPM na sua composição, nenhum deles revela um composto híbrido de DHPM contendo chalconas para atuar no tratamento do câncer.

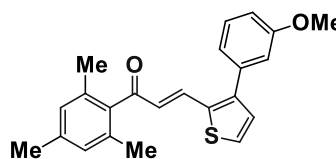
[0018] Por outro lado, apesar de existir na literatura documentos revelando híbridos com outros farmacóforos contendo chalconas, nenhum deles cita o composto aqui revelado na presente invenção.

[0019] O documento Chauhan, S.S. *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014, 24, 2820 revela chalconas com atividades antiproliferativa contra câncer. Alguns

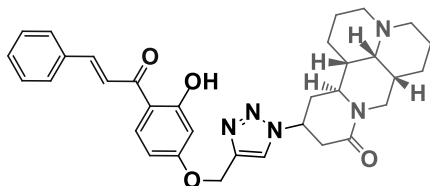
exemplos dessas estruturas estão representadas pelas seguintes fórmulas:



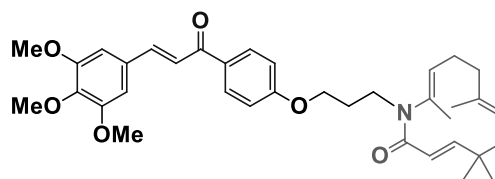
Litseona B (5)



Tiofeno-chalcona (6)



Híbrido Chalcona-Matrina (7)



Híbrido Chalcona-Azazerumbona (8)

[0020] 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.

[0021] Assim esta nova invenção se mostra como uma alternativa para resolver os diversos problemas e inconvenientes presentes no tratamento de câncer já existentes na intenção de avançar em direção da aplicação de novos compostos híbridos contendo chalconas e dihidropirimidinonas que soluciona os problemas de falta de alternativas de compostos para o tratamento de câncer.

Sumário da Invenção

[0022] Dessa forma, a presente invenção resolve os problemas do estado da técnica a partir de novos compostos híbridos contendo chalconas e dihidropirimidinonas conectados por um anel 1,2,3-triazol para uso no tratamento de câncer.

[0023] Juntamente com as características farmacológicas das chalconas e DHPMs, a utilização de anéis 1,2,3-triazólicos como conector pode trazer vantagens à bioatividade de compostos híbridos.

[0024] As chalconas e DHPMs podem ser combinados de diferentes formas e os heterocíclicos 1,2,3-triazóis são ligantes ideais para a realização de

hibridizações moleculares, possuem alta estabilidade química, as características aromáticas e possíveis sítios de ligações de hidrogênio, são qualidades desejáveis.

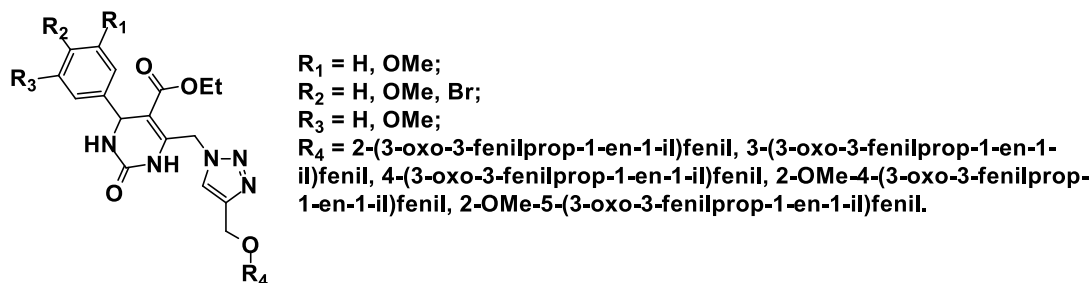
[0025] Esses anéis possuem a habilidade de interagir com alvos moleculares intensificando a atividade biológica do híbrido.

[0026] Outra característica dos triazóis é a capacidade de mimetizar características topológicas e eletrônicas de amidas, além de serem estáveis sob condições fisiológicas. A investigação das atividades biológicas desses compostos tem trazido grandes avanços no campo da química medicinal.

[0027] A presente invenção também proporciona uma maior facilidade e eficiência no processo de síntese desse híbrido, um fácil método de purificação, o uso de matérias-primas abundantes, a redução de resíduos. A combinação de passos aqui utilizados leva aos produtos sintetizados de forma inédita. Quaisquer problemas que tenham sido encontrados, como impurezas, foram contornados através de purificação por cromatografia em coluna.

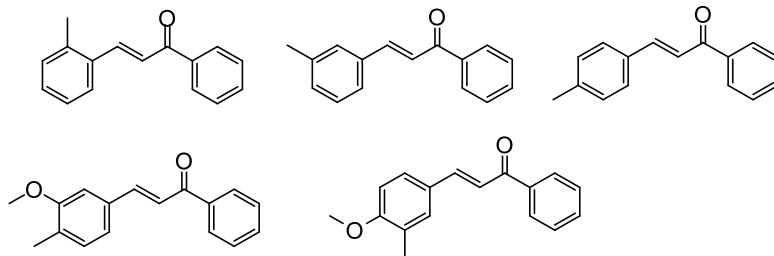
[0028] É revelado assim novos compostos híbridos contendo chalconas e dihidropirimidinonas conectados por um anel 1,2,3-triazol que atuam no tratamento do câncer conforme definido e revelado na descrição detalhada e pelas figuras do presente pedido de patente.

[0029] É um primeiro objeto da presente invenção os compostos híbridos contendo chalconas e dihidropirimidinonas conectados por um anel 1,2,3-triazol sendo conforme a estrutura:



[0030] Alguns exemplos de chalconas que podem estar na posição R4 da estrutura mencionada são apresentados a seguir, entretanto as possíveis chalconas que podem posicionar em R4 não se limitam aos exemplos dados a

seguir:



[0031] É um objeto da presente invenção uma composição compreendo os compostos híbridos contendo chalconas e dihidropirimidinonas conectados por um anel 1,2,3-triazolda e um excipiente farmacologicamente aceitável. É um objeto da presente invenção o processo de síntese dos compostos híbridos que compreendem a adição de 0,2 a 10 mmol da azido-DHPM, 0,2 a 10 mmol da propargiloxi-chalcona, 1 a 10% de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 1 a 10% de ascorbato de sódio, 1 a 10 mL de diclorometano e 1 a 10 mL de água destilada em um balão de fundo redondo; em seguida a mistura reacional foi submetida à agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 2 horas; após essa etapa, foram adicionados 2 a 20 mL de EDTA 0,1 M e foram feitas 3 extrações com CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada com NaCl_{sat} e foi seca com MgSO_4 ; por fim, foi feita a filtração, o solvente foi evaporado e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna.

[0032] É um objeto da presente invenção o uso dos compostos híbridos para preparar um medicamento para tratar o câncer.

[0033] Ainda, o conceito inventivo, comum a todos os contextos de proteção reivindicados, se refere a novos compostos híbridos contendo chalconas e dihidropirimidinonas conectados por um anel 1,2,3-triazol, o processo de síntese dos mesmos e o seu uso no tratamento de câncer. Sendo que todos esses contextos aqui reivindicados resolvem da mesma forma o problema de falta de alternativas de compostos para o tratamento de câncer.

[0034] Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e serão descritos detalhadamente a seguir.

[0035]

Breve Descrição das Figuras

[0036] Com o intuito de melhor definir e esclarecer o conteúdo do presente pedido de patente, é apresentada a presente figura:

[0037] A figura 1 mostra a cicloadição de Huisgen entre as azido-DHPMs e propargilóxi-Chalconas.

[0038] A figura 2 mostra

[0039] A figura 3 mostra RMN H¹ do composto 11C.

[0040] A figura 4 mostra RMN C¹³ do composto 11C.

[0041] A figura 5 mostra IVTF – RTA do composto 11C.

[0042] A figura 6 mostra EMAR (IES) calculado para [C₃₂H₂₉N₅O₅ + Na]⁺ do composto 11C.

[0043] A figura 7 mostra RMN H¹ do composto 11i.

[0044] A figura 8 mostra RMN C¹³ do composto 11i.

[0045] A figura 9 mostra IVTF – RTA do composto 11i.

[0046] A figura 10 mostra EMAR (IES) calculado para [C₃₆H₃₇N₅O₉ + Na]⁺ do composto 11i.

[0047] A figura 11 mostra RMN H¹ do composto 11o.

[0048] A figura 12 mostra RMN C¹³ do composto 11o.

[0049] A figura 13 mostra IVTF – RTA do composto 11o.

[0050] A figura 14 mostra EMAR (IES) calculado para [C₃₃H₃₀BrN₅O₆ + Na]⁺ do composto 11o.

Descrição Detalhada da Invenção

[0051] A fim de se obter melhor clareza e compreensão dos termos e definições aqui usados para descrever a presente invenção, segue uma breve descrição dessas definições e particularidades para assim poder evitar possíveis dúvidas de interpretação.

[0052] Chalcona: cetonas α-β-insaturadas onde tanto a carbonila quanto a porção olefínica estão ligadas à grupamentos aromáticos.

[0053] É um primeiro objeto da presente invenção os compostos híbridos contendo chalconas e dihidropirimidinonas conectados por um anel 1,2,3-triazol (*linker*) que atuam no tratamento do câncer.

[0054] Em uma concretização os compostos apresentam as estruturas da Figura 2.

[0055] Em uma concretização preferencial os compostos, são aqueles apresentados em 11f, 11g, 11h, 11i, 11j.

[0056] Em um objeto, a presente invenção apresenta uma composição compreendendo pelo menos um dos compostos híbridos contendo chalconas e dihidropirimidinonas conectados por um anel 1,2,3-triazol (*linker*) e um excipiente farmacologicamente aceitável.

[0057] As chalconas contendo uma porção alcino terminal são sintetizadas utilizando-se aldeídos propargilados e acetofenona através da reação de Claisen-Schmidt, enquanto as azido-dihidropirimidinonas (azido-DHPM) são produzidas por reação multicomponente de Biginelli e azidação com azida de sódio. As azido-DHPM, quando hibridizadas com as propargiloxi-chalconas geram uma combinação de compostos com possíveis atividades antiproliferativas contra linhagens tumorais.

[0058] As azido-DHPMs foram obtidas em duas etapas: reação de Biginelli e reação de azidação descritos na literatura.

[0059] As propargiloxi-chalconas foram obtidas em duas etapas: propargiloxi-benzaldeídos obtidos via síntese de Williamson seguido de reação tipo Knoevenagel, gerando as Chalconas.

[0060] As azido-DHPM e as propargiloxi-chalconas foram ligadas através da reação de Huisgen catalisada por cobre (I) conforme mostrado na Figura 1.

[0061] O curto tempo reacional e facilidade de tratamento conferem eficiência ao processo de síntese.

[0062] A presente invenção possui aplicação como agentes antiproliferativos contra linhagens de câncer a fim de se tratar tal patologia.

[0063] A presente invenção possui diversas vantagens devido as

características farmacológicas das chalconas e DHPMs, às suas diversas combinações de hibridização possíveis, o uso do 1,2,3-triazóis que são ligantes ideais para a realização de hibridizações moleculares, possuem alta estabilidade química, as características aromáticas e possíveis sítios de ligações de hidrogênio, são qualidades desejáveis.

[0064] Esses anéis possuem a habilidade de interagir com alvos moleculares intensificando a atividade biológica do híbrido.

[0065] Outra característica dos triazóis é a capacidade de mimetizar características topológicas e eletrônicas de amidas, além de serem estáveis sob condições fisiológicas, proporcionam uma maior facilidade e eficiência no processo de síntese desse híbrido, um fácil método de purificação, o uso de matérias-primas abundantes, a redução de resíduos.

[0066] É um objeto da presente invenção o processo de síntese dos compostos híbridos que compreendem a adição de 0,2 a 10 mmol da azido-DHPM, 0,2 a 10 mmol da propargiloxi-chalcona, 1 a 10% de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 1 a 10% de ascorbato de sódio, 1 a 10 mL de diclorometano e 1 a 10 mL de água destilada em um balão de fundo redondo; em seguida a mistura reacional foi submetida à agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 2 horas; após essa etapa, foram adicionados 2 a 20 mL de EDTA 0,1 M e foram feitas 3 extrações com CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada com NaCl_{sat} e foi seca com MgSO_4 ; por fim, foi feita a filtração, o solvente foi evaporado e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna.

[0067] Em uma concretização, o processo de síntese dos compostos híbridos compreende a adição de 0,2 mmol da azido-DHPM, 0,2 mmol da propargiloxi-chalcona, 0,02 mmol de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,02 mmol de ascorbato de sódio, 2,0 mL de diclorometano e 2,0 ml de água destilada em um balão de fundo redondo; em seguida a mistura reacional é submetida à agitação magnética à temperatura ambiente por 2 horas; após essa etapa, são adicionados 4,0 mL de EDTA 0,1 M e são feitas 3 extrações com CH_2Cl_2 , a fase orgânica é lavada com NaCl_{sat} e seca com MgSO_4 ; por fim, é feita a filtração, o solvente

evaporado e a mistura purificada por cromatografia em coluna.

[0068] É um objeto da presente invenção o uso dos compostos híbridos para preparar um medicamento para tratar o câncer.

[0069] A eficiência dessa síntese global ocorre devido a sua natureza convergente, em que os diferentes compostos são produzidos paralelamente e por fim, unidos através da formação de uma ligação entre eles. Nesse trabalho, foi utilizado o anel 1,2,3-triazol como união entre as moléculas, construído através da Reação de Huisgen catalisada por Cobre (I). REF. Moro, A. V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 201.

[0070] A alta eficiência das reações, facilita os métodos de purificação, que renderam os produtos com elevada pureza.

[0071] As matérias primas abundantes são: Benzaldeídos substituídos, acetofenona, ureia, água, hidróxido de sódio, ácido acético, acetona, etanol, carbonato de potássio, ascorbato de sódio.

[0072] A redução dos resíduos ocorre através da recuperação dos solventes e da sílica-gel utilizados em purificações de cromatografia em coluna.

Exemplos - Concretizações

[0073] 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 – Síntese do composto híbrido de chalcona, dihidropirimidinonas e 1,2,3-triazol

[0074] Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,2 mmol (60 mg) da azido-DHPM, 0,2 mmol (52 mg) da propargiloxi-chalcona, 0,02 mmol (6,9 mg) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,02 mmol (4,0 mg) de ascorbato de sódio, 2,0 mL de diclorometano e 2,0 mL de água destilada. A mistura reacional foi submetida à agitação magnética à temperatura ambiente até o desaparecimento da mancha de um dos reagentes de partida na placa de CCD (cerca de 2 horas). Após foram adicionados 4,0 mL de EDTA 0,1 M e foram feitas 3 extrações com

CH₂Cl₂. A seguir a fase orgânica foi lavada com NaCl_{sat.} e foi seca com MgSO₄. Após a filtração o solvente foi evaporado e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna.

As estruturas dos novos híbridos CHADIHIP sintetizados

[0075] São descritos a seguir, as estruturas dos compostos híbridos de chalconas DHPMs e 1,2,3-triazóis (CHADIHIP) (figura 2).com algumas de suas diversas combinações de hibridização possíveis, sintetizados pelo processo aqui descrito, apenas com o intuito de se exemplificar os possíveis produtos obtidos, contudo, sem limitar outras possíveis combinações conforme definido e revelado no presente pedido de patente

[0076] 5-Etoxicarbonil-4-fenil-6-[[4-metil-oxi-O-(4-(1-fenil-2-(E)-propen-1-ona)fenil)-1,2,3-triazolil]metil]-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (11c): Sólido amarelo com ponto de fusão 111 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,43 (1H, sl), 8,03-7,98 (2H, m), 7,90 (1H, s), 7,77 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,61-7,55 (3H, m), 7,52-7,47 (2H, m), 7,42 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,29-7,20 (5H, m), 7,01 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,10 (1H, sl), 5,77 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 5,65 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 5,40 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 5,22 (2H, s), 4,09 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 1,15 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 190,5; 164,8; 160,2; 152,4; 144,4; 143,7; 142,7; 141,4; 138,4; 132,6; 130,2; 128,8; 128,7; 128,4; 128,3; 128,1; 126,6; 124,1; 120,0; 115,2; 104,4; 61,9; 60,9; 55,6; 49,0; 13,9. **IVTF-RTA** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3238, 3131, 2957, 1695, 1643, 1211, 1171, 1016. **EMAR** (IES) calculado para [C₃₂H₂₉N₅O₅ + Na]⁺: 586,2061, encontrado: 583,2062.

[0077] 5-Etoxicarbonil-6-[[4-metil-oxi-O-(4-(1-fenil-2-(E)-propen-1-ona)-2-metoxifenil) 1,2,3-triazolil]metil]-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (11i): Sólido amarelo com ponto de fusão 102 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (1H, sl), 8,04-8,00 (2H, m), 7,97 (1H, s), 7,74 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,61-7,56 (1H, m), 7,54-7,48 (2H, m), 7,40 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,20 (1H, dd, *J* = 8,4 e 1,9 Hz), 7,14 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 6,42 (2H, s), 6,08 (1H,sl), 5,85 (1H, d, *J* = 14,5 Hz), 5,59 (1H, d, *J* =

14,5 Hz), 5,34 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 5,26 (2H, s), 4,12 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,74 (6H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 190,54; 164,70; 153,41; 152,38; 149,84; 149,53; 144,71; 143,52; 141,50; 138,33; 138,30; 137,77; 132,61; 128,66; 128,53; 128,40; 124,66; 128,53; 128,40; 124,66; 122,76; 120,40; 113,57; 110,69; 104,09; 103,44; 62,74; 60,85; 60,71; 56,02; 55,81; 48,00. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3246, 3107, 2929, 2851, 1696, 1653, 1222, 1125, 1000. **EMAR** (IES) calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_9 + \text{Na}]^+$: 706,2483, encontrado: 706,2482.

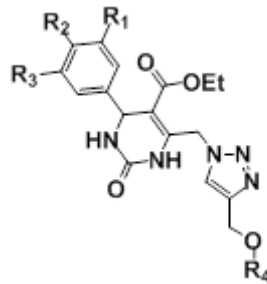
[0078] 5-Etoxicarbonil-4-(4-bromofenil)-6-[[4-metil-oxi-O-(5-(1-fenil-2-(E)-propen-1-ona)-2-metoxifenil)-1,2,3-triazolil]metil]-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (11o): Sólido amarelo com ponto de fusão 121 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,67 (1H, sl), 8,03 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,97 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,67 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,50 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,42-7,35 (3H, m), 7,27-7,20 (1H, m), 7,10 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,35 (1H, sl), 5,80 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,60 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,34 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 5,29 (2H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 190,50; 164,52; 152,40; 151,79; 147,73; 144,65; 143,78; 141,80; 141,75; 138,28; 132,63; 131,89; 128,56; 128,45; 128,41; 127,89; 124,59; 124,11; 122,15; 120,14; 113,02; 111,52; 103,84; 62,93; 60,97; 55,88; 55,02; 47,86; 13,96. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3253, 3093, 2937, 1694, 1653, 1218, 1094, 1010. **EMAR** (IES) calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{BrN}_5\text{O}_6 + \text{Na}]^+$: 694,1270, encontrado: 694,1270.

[0079] Os compostos 11c, 11i e 11o são representantes de cada um dos 3 grupos de moléculas avaliadas. 11c é derivado de um tipo de dihidropirimidinona; 11i é um dos derivados de um segundo tipo de dihidropirimidinona e por sua vez, 11o é um representante do terceiro tipo de dihidropirimidinona.

[0080] 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.

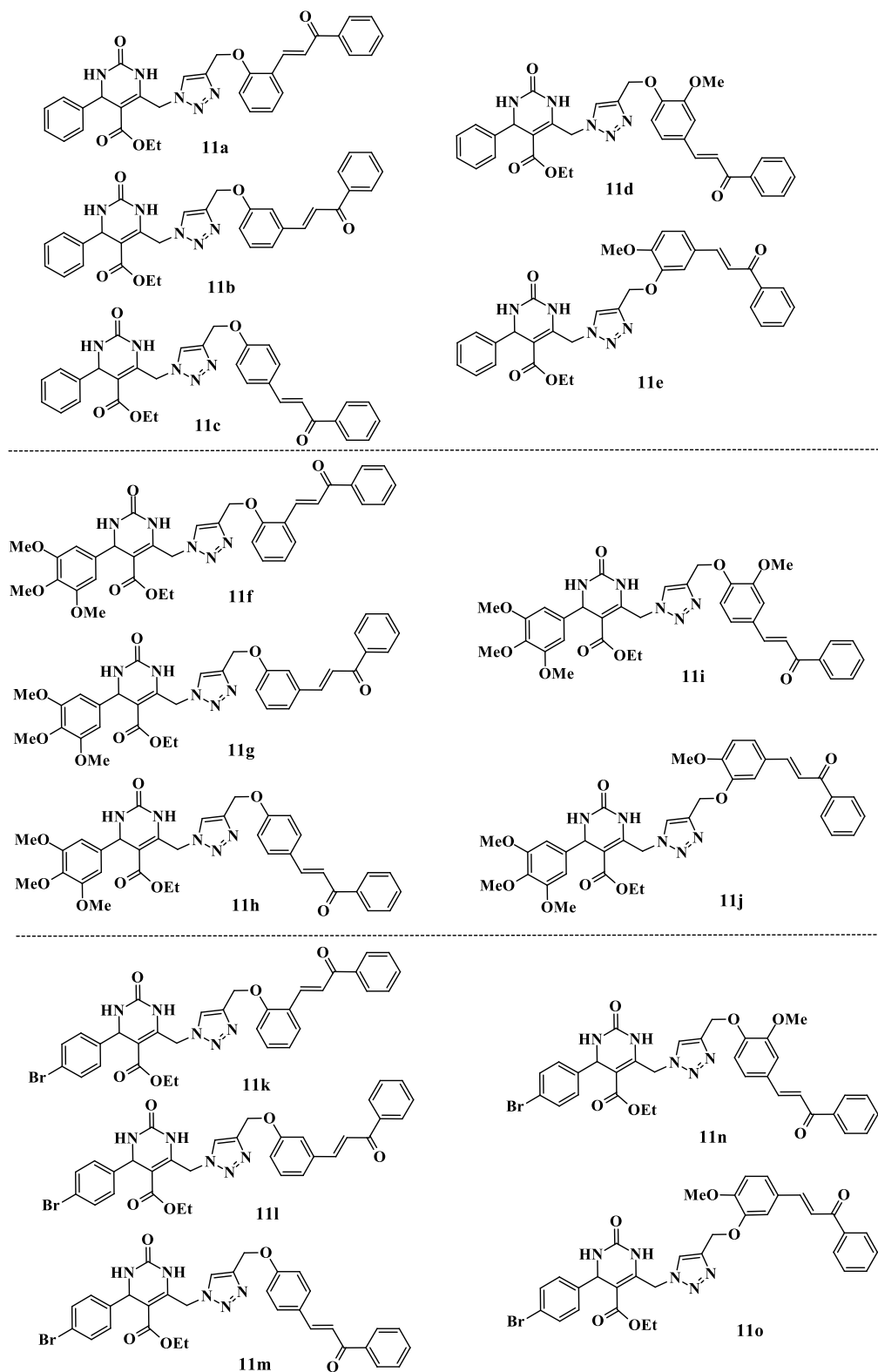
Reivindicações

1. Compostos híbridos **caracterizados por** conter chalconas e dihidropirimidinonas na sua composição, sendo conectadas por um anel 1,2,3-triazol e por ser como revelado na fórmula:



em que, R1 = H, OMe; R2 = H, OMe, Br; R3 = H, OMe; e R4 = 2-(3-oxo-3-fenilprop-1-em-il)fenil, 3-(3-oxo-3-fenilprop-1-il)fenil, 4-(3-oxo-3-fenilprop-1-em-1-il)fenil, 2-OMe-4-(3-oxo-3-fenilprop-1-em-1-il)fenil, 2-OMe-5-(3-oxo-3-fenilprop-1-em-1-il)fenil).

2. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados por** apresentarem as seguintes estruturas:



3. Compostos, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizados por** serem os apresentados em 11f, 11g, 11h, 11i, 11j.
4. Composição **caracterizada por** compreender pelo menos um dos compostos conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 e um excipiente farmacologicamente aceitável.
5. Processo de síntese dos compostos híbridos conforme definido na reivindicação 1 **caracterizado** pela adição de 0,2 mmol da azido-DHPM, 0,2 mmol da propargiloxi-chalcona, 0,02 mmol de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,02 mmol de ascorbato de sódio, 2,0 mL de diclorometano e 2,0 mL de água destilada em um balão de fundo redondo; em seguida a mistura reacional é submetida à agitação magnética à temperatura ambiente por 2 horas; após essa etapa, são adicionados 4,0 mL de EDTA 0,1 M e são feitas 3 extrações com CH_2Cl_2 , a fase orgânica é lavada com NaCl_{sat} e seca com MgSO_4 ; por fim, é feita a filtração, o solvente evaporado e a mistura purificada por cromatografia em coluna.
6. Uso dos compostos híbridos conforme definido na reivindicação 1 **caracterizado por** ser para preparar um medicamento para tratar o câncer.

FIGURAS

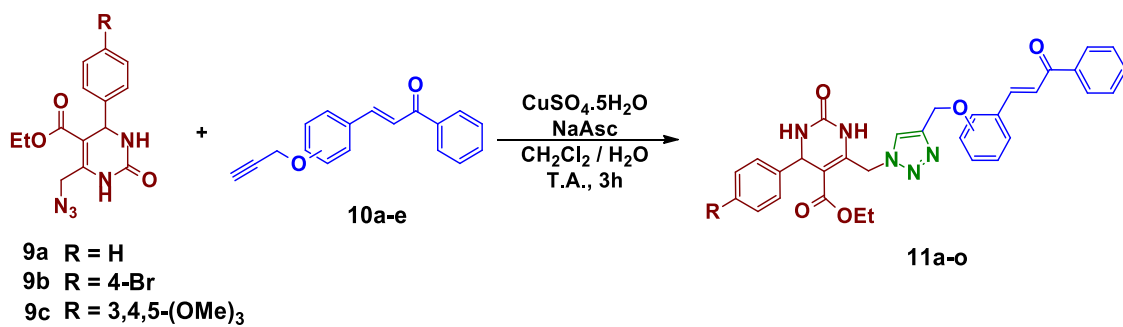


Figura 1

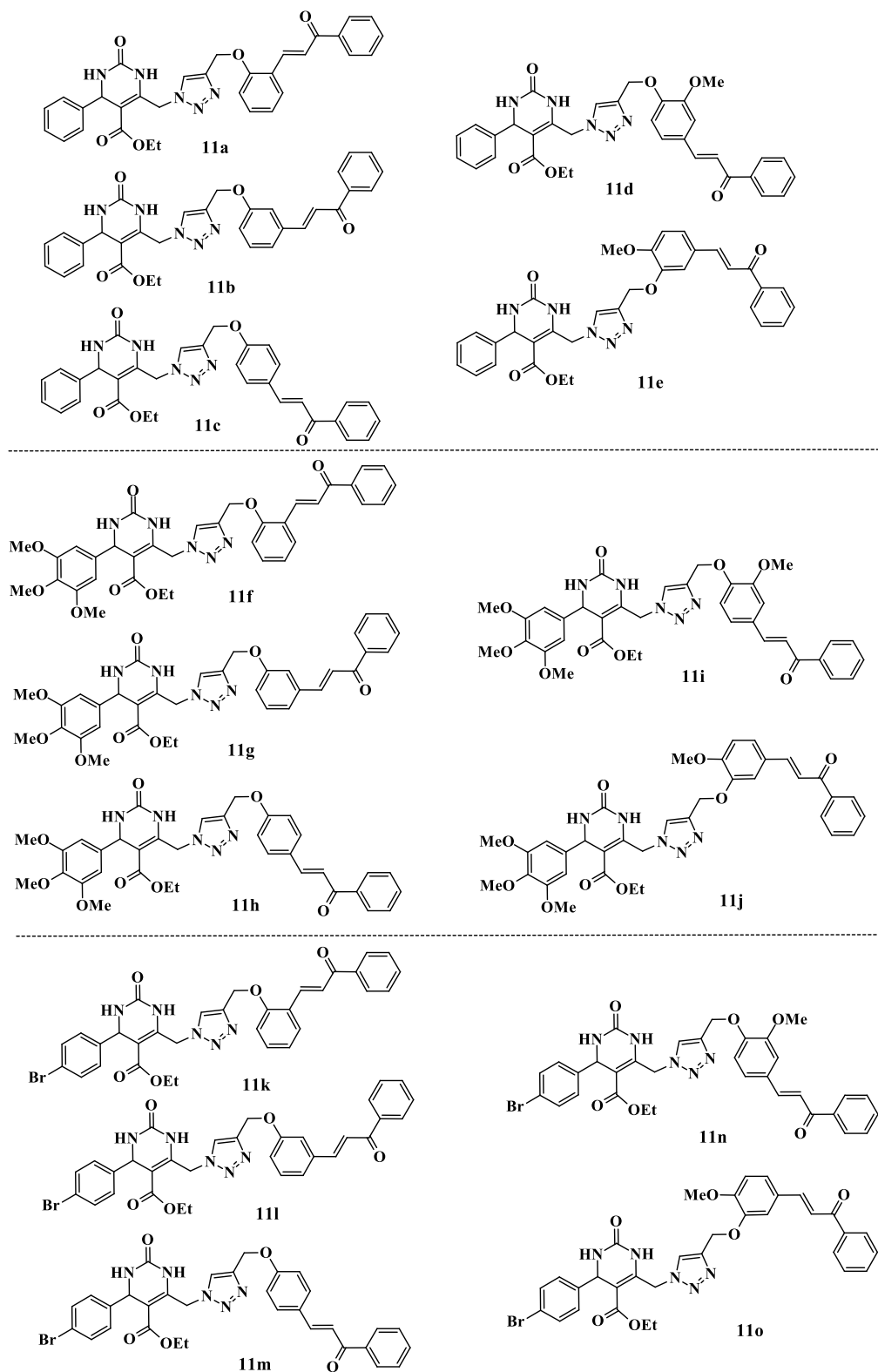


Figura 2

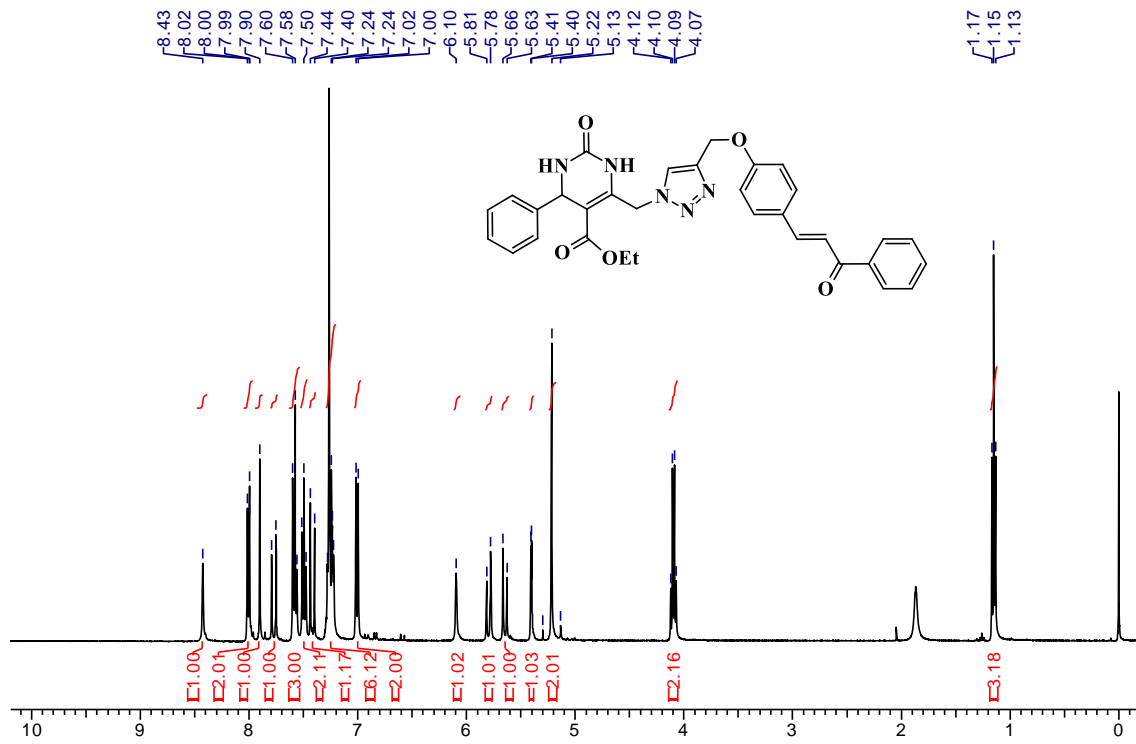


Figura 3

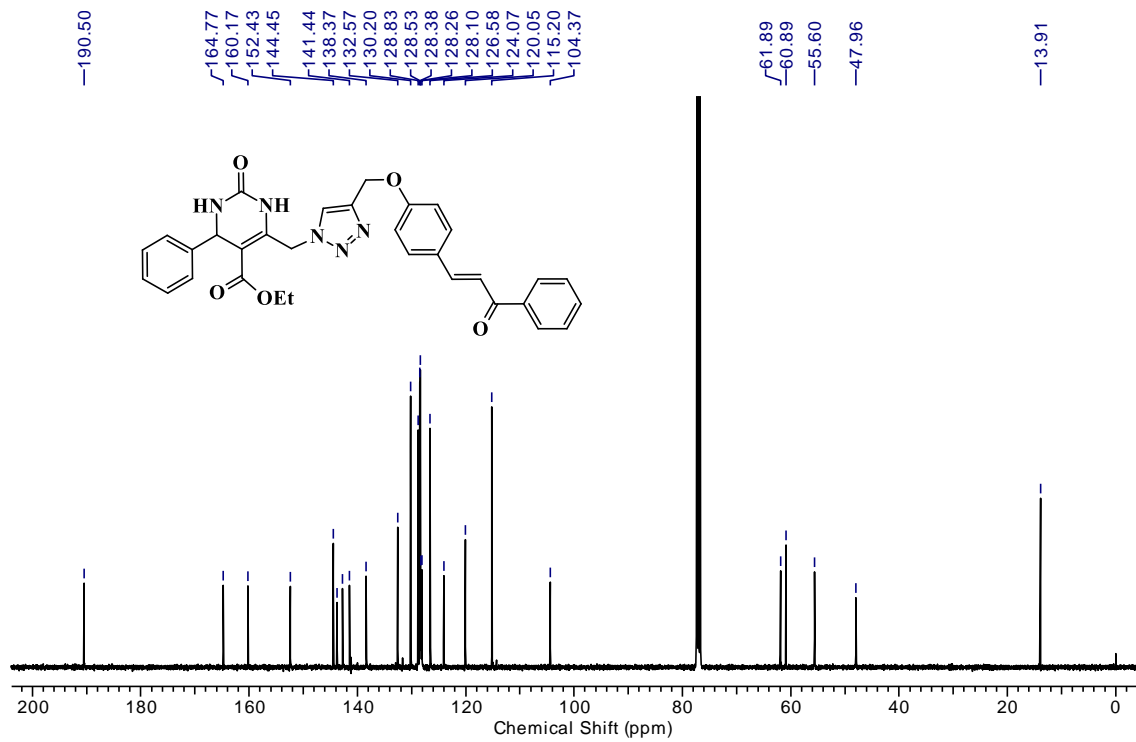


Figura 4

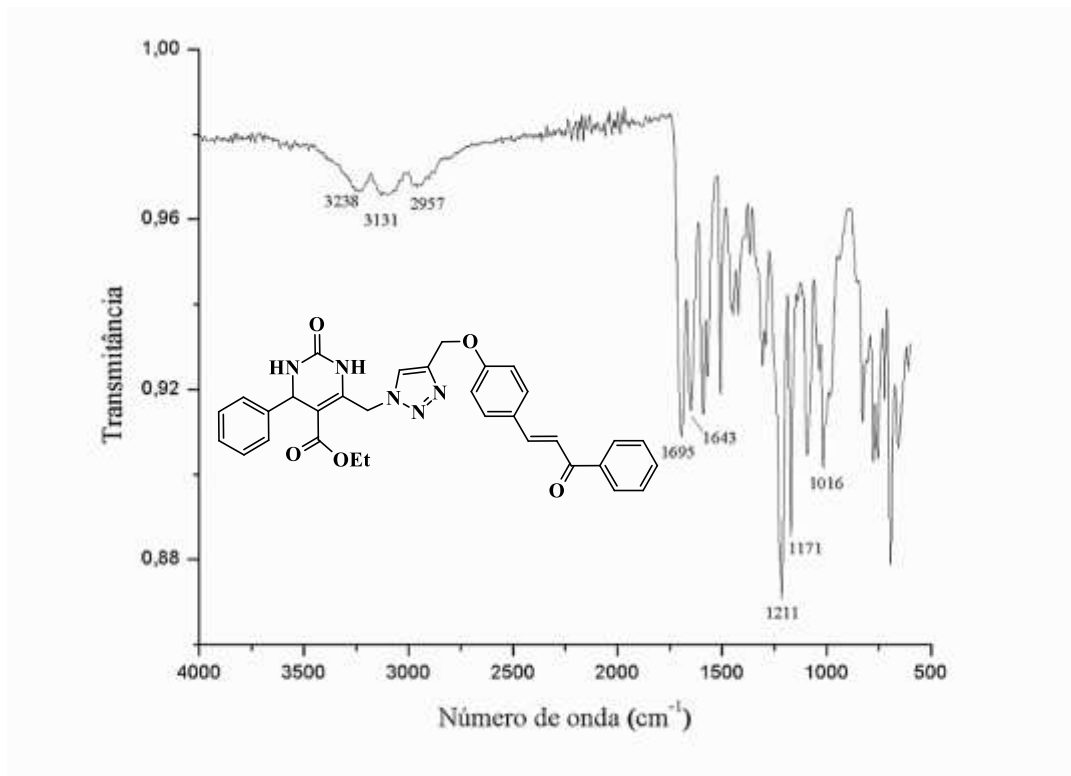


Figura 5

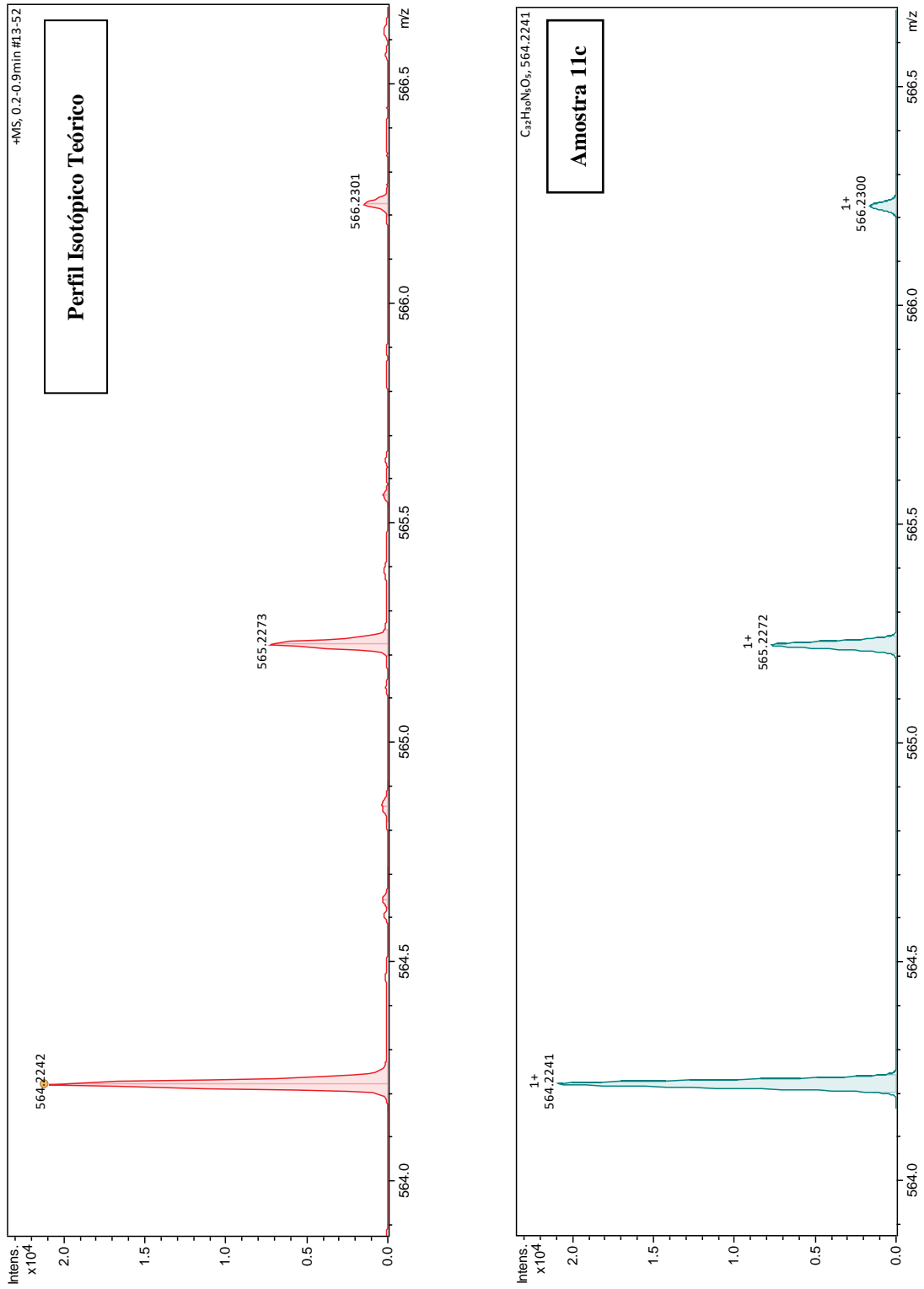


Figura 6

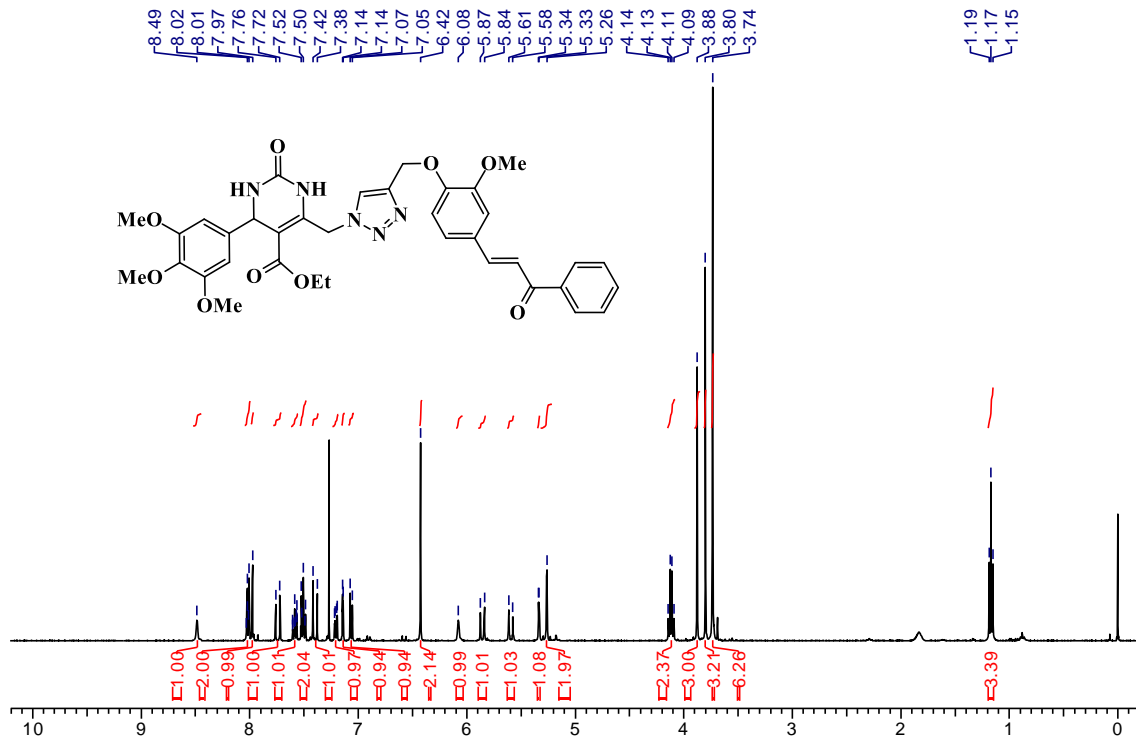


Figura 7

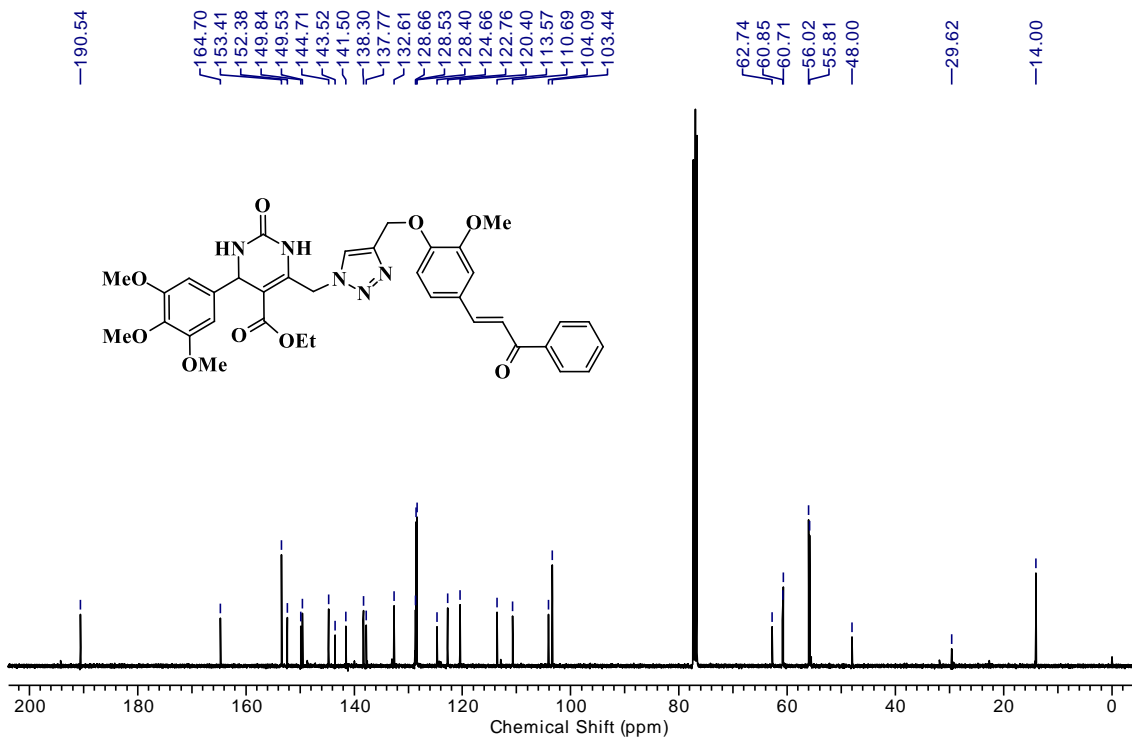


Figura 8

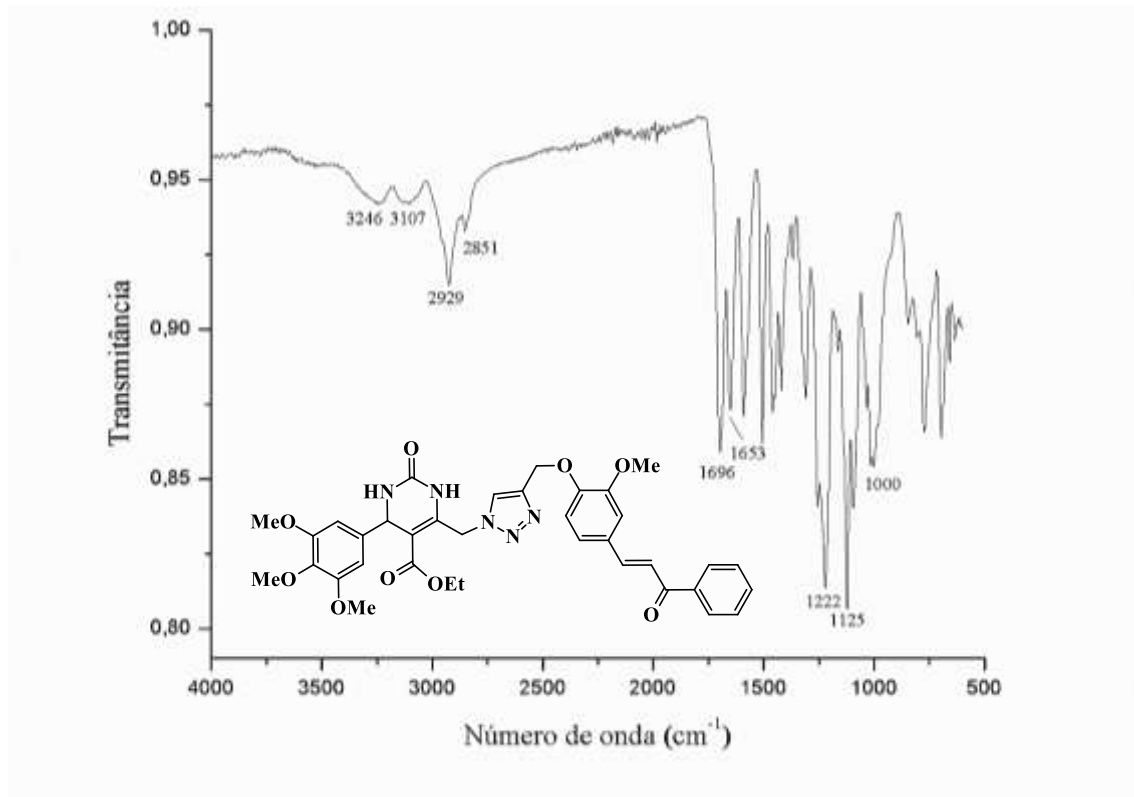


Figura 9

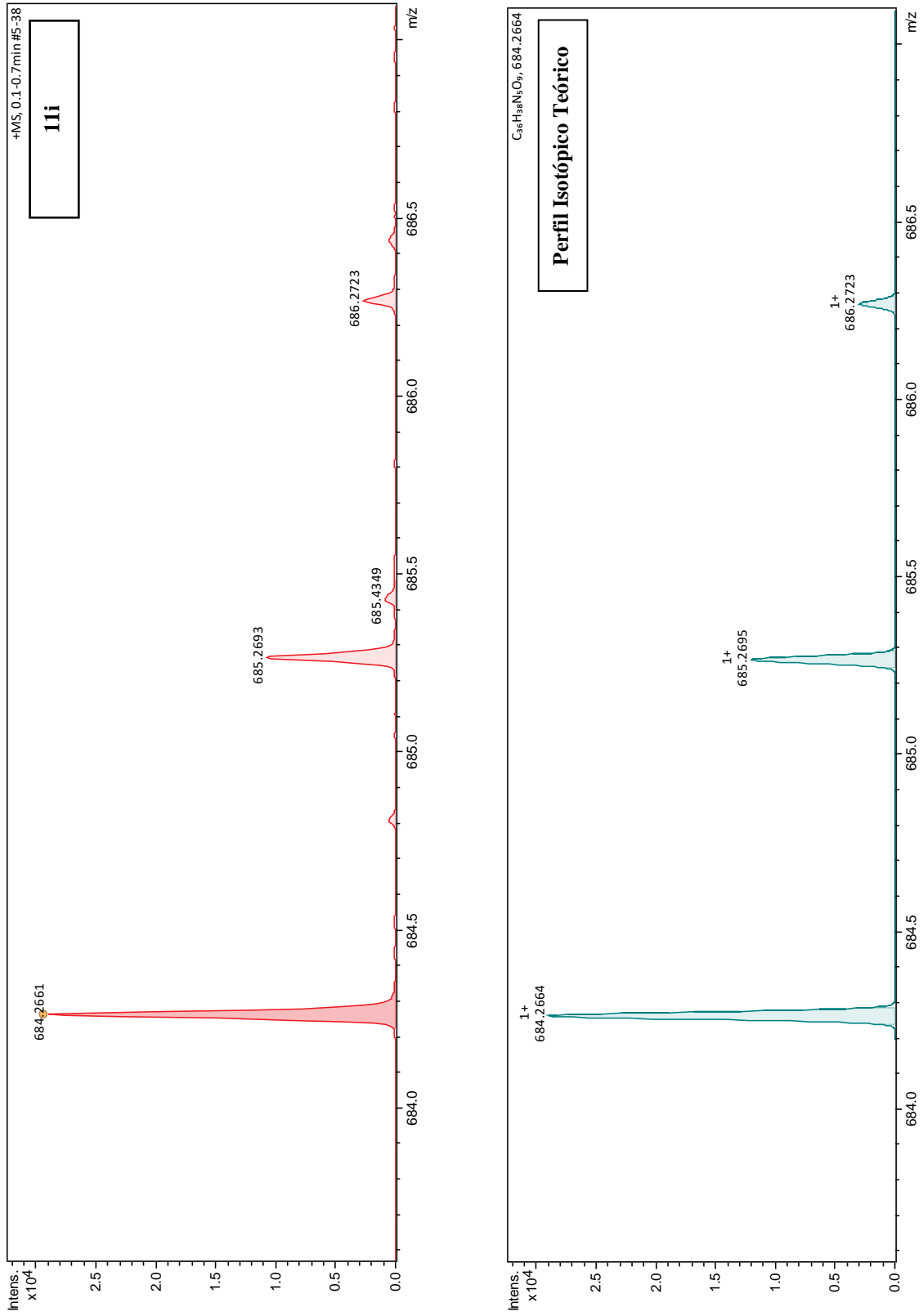


Figura 10

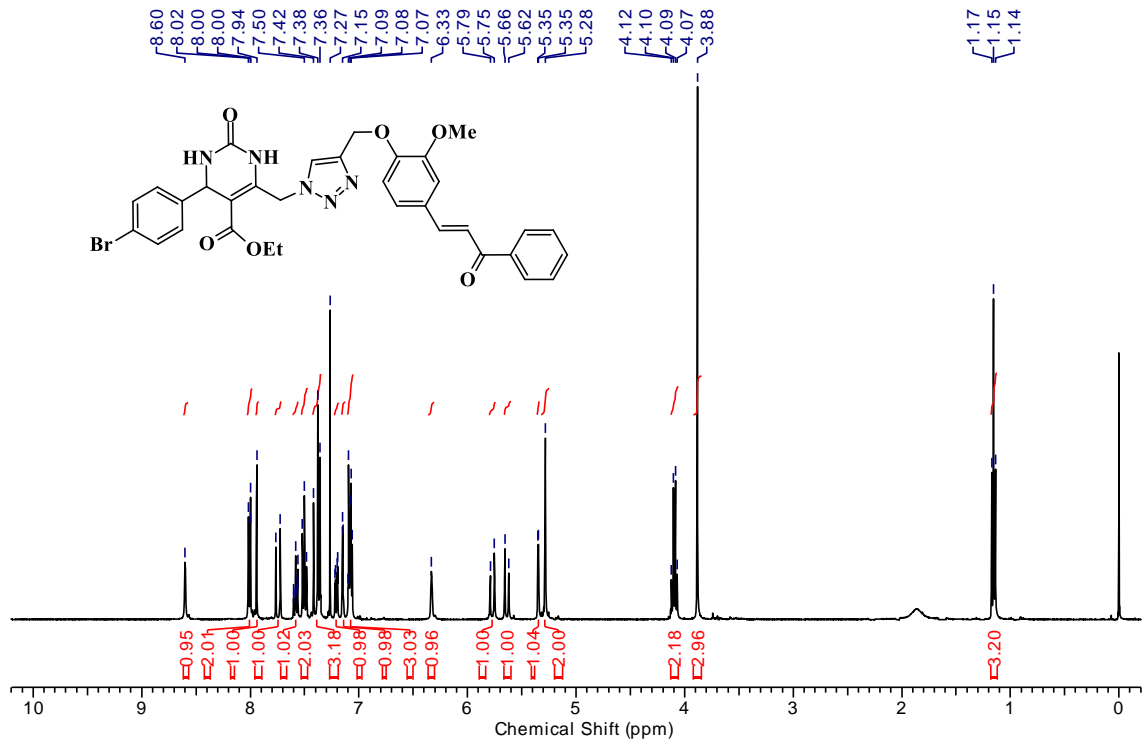


Figura 11

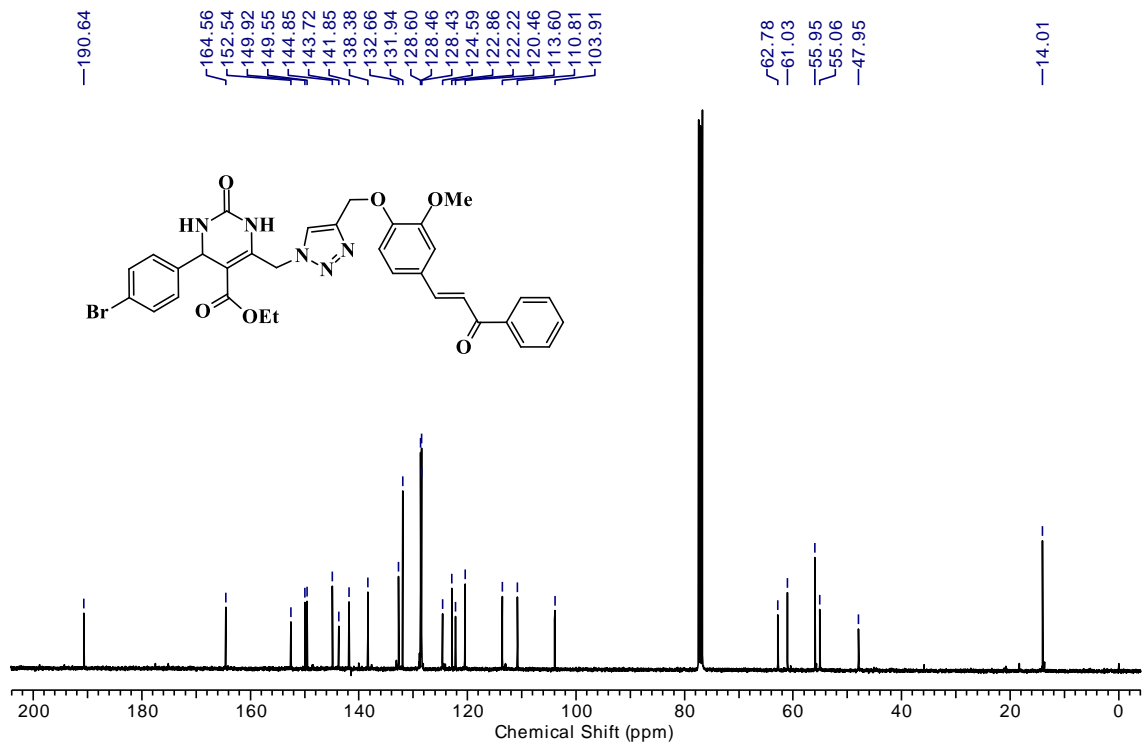


Figura 12

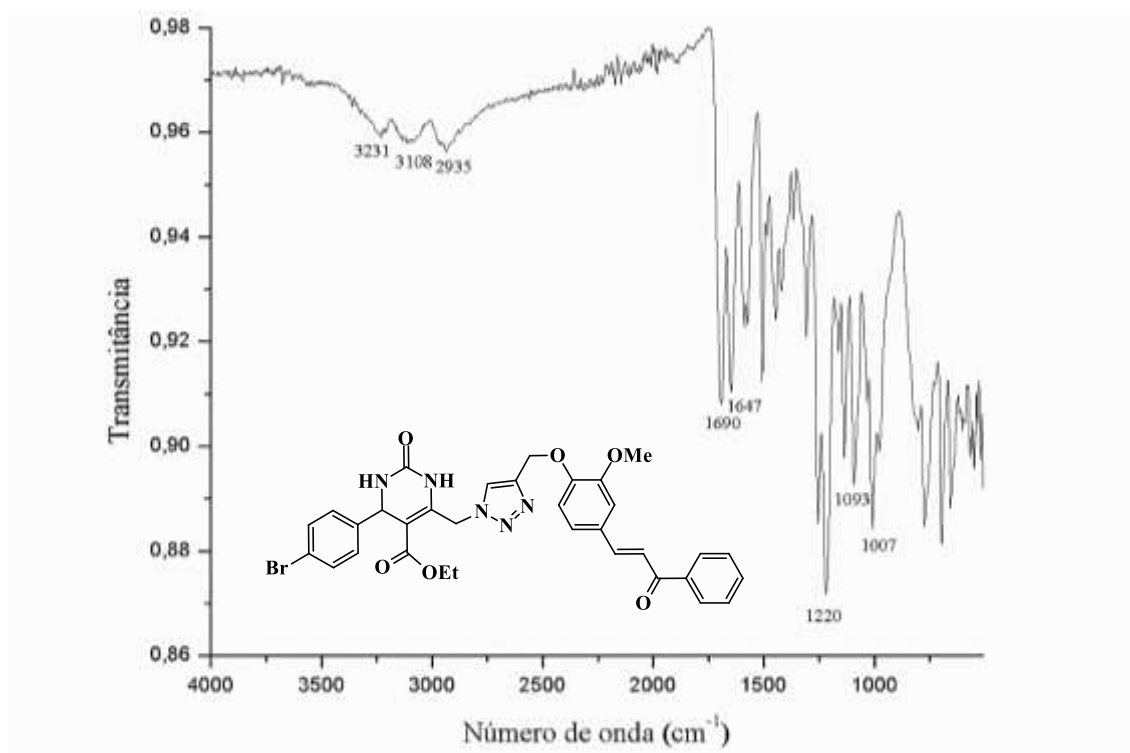


Figura 13

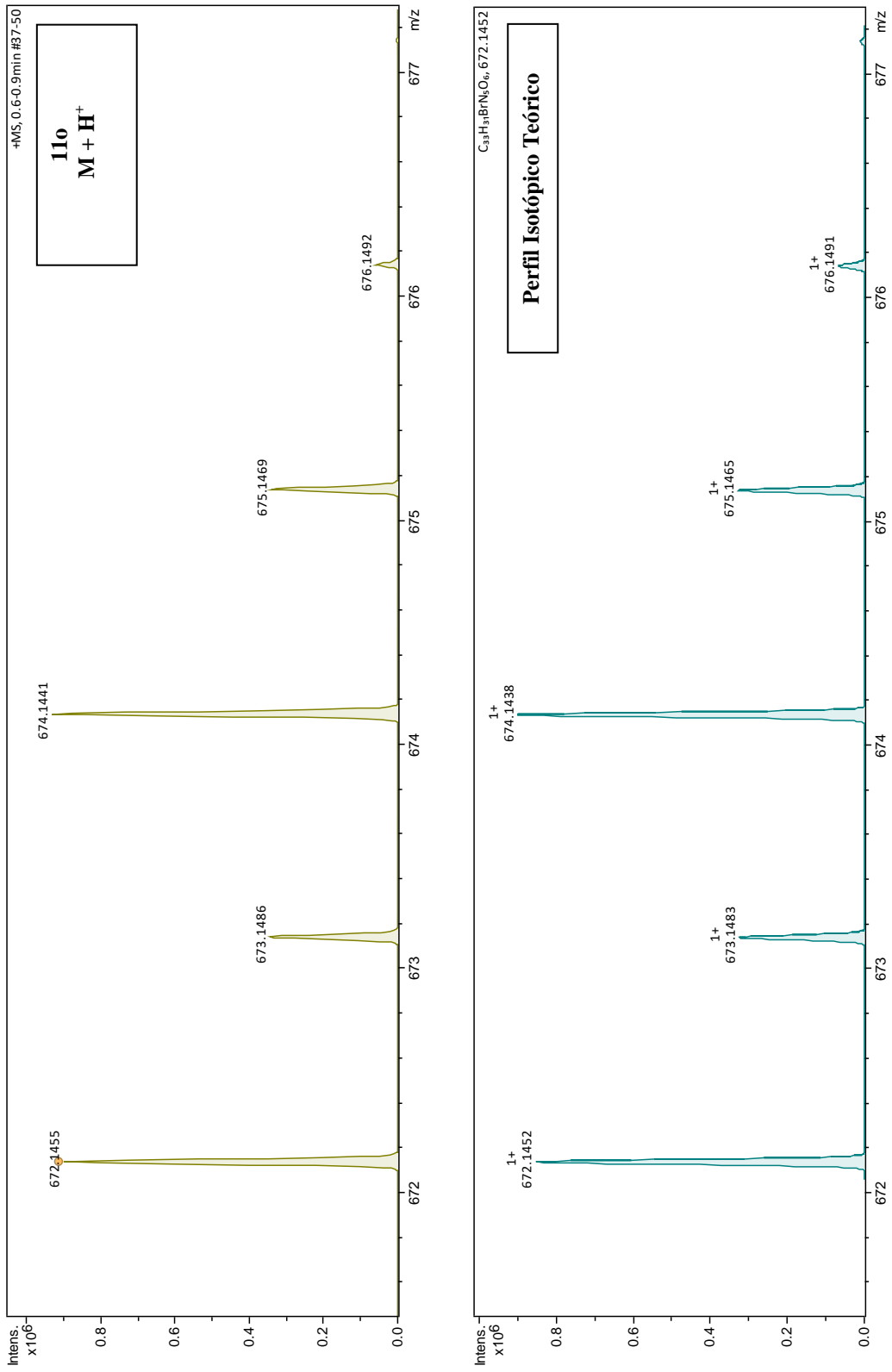


Figura 14

Resumo

**COMPOSTOS HÍBRIDOS DE CHALCONAS E DIHIDROPIRIMIDINONAS,
COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS COMPOSTOS, PROCESSO DE
PRODUÇÃO E USO DOS MESMOS**

A presente invenção descreve novos compostos híbridos contendo chalconas e dihidropirimidinonas conectados por um anel 1,2,3-triazol, o processo de síntese dos mesmos e o seu uso no tratamento de câncer. A presente invenção se situa nos campos da bioquímica e medicina.