



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

(21) BR 102017015128-0 A2



(22) Data do Depósito: 14/07/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 29/01/2019

(54) **Título:** HETEROCICLOS PIRIMIDÍNICOS POTENCIALMENTE BIOATIVOS E RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL

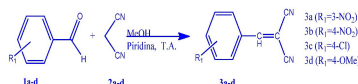
(51) **Int. Cl.:** C07D 239/42.

(52) **CPC:** C07D 239/42.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

(72) **Inventor(es):** SEBASTIÃO JOSÉ DE MELO; ZENAIDE SEVERINA DO MONTE; RAJENDRA MOHAN SRIVASTAVA; EMERSON PETER DA SILVA FALCÃO; RICARDO OLIVEIRA DA SILVA.

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se à obtenção e elucidação de uma nova classe de compostos heterocíclicos, derivados da pirimidina, reconhecidas devido à diversidade de atividades biológicas e farmacológicas e pelo conhecimento prévio de inúmeras viabilidades sintéticas. As modificações estruturais obtidas visam à otimização das rotas sintéticas e conferem às novas moléculas diferentes propriedades físicas e químicas, bem como alteram/potencializam suas propriedades biológicas, acarretando em mudanças na distribuição nas células e nos tecidos. Essas discretas modificações estruturais também podem revelar efeitos biológicos que haviam estado latentes ou eclipsados pelos efeitos colaterais do composto protótipo. Sendo assim, esta invenção apresenta, dezoito compostos inéditos e a sua determinação estrutural através de técnicas de RMN de Correlações Bidimensionais: Correlações 1H-1H, HSQC e HMBC foram aplicados aos derivados pirimidínicos, proporcionando a caracterização estrutural dos compostos 3a-l e 5k-m além de caracteriza-los por espectroscopia na região do infravermelho e de massas. Esse estudo foi necessário por que verificamos que espectroscopia unidimensional de 1H e 13C era insuficiente, para a atribuição de todos os sinais. Nesta patente também apresentamos uma proposta sintética para as pirimidinas 3a-b e 6a-b utilizando irradiação em forno de micro-ondas, em fase sólida e em (...).



Heterociclos pirimidínicos potencialmente bioativos e respectivo processo de obtenção e elucidação estrutural

- [1] A presente invenção refere-se à síntese e elucidação estrutural de derivados pirimidínicos potencialmente bioativos não conhecidos, os quais são compostos heteroaromáticos (US9624243 B2; 2017).
- [2] No passado havia a busca por substâncias químicas com ação terapêutica de origem natural para cura de patologias, mas eram desconhecidas as ações dessas substâncias.
- [3] Contudo, com o passar dos anos houve o aumento significativo da população e consequentemente da prevalência de numerosos processos patológico fazendo-se necessários estudos mais aprofundados a respeito de tais processos e de seu tratamento, surgindo assim, outras substâncias terapêuticas de origem microbiana, mineral, semissintética e principalmente sintética (XAVIER et al., 2013; PIZZUTI, 2005).
- [4] Na química, por exemplo, a síntese orgânica contribui significativamente na obtenção de novas moléculas com potencial a ser descoberto que podem ser obtidas também por semissíntese, a partir de um protótipo de fonte natural com aplicação comprovada, como o derivado 5-hidroximetil-2-metoxi-4-aminopirimidina, isolado a partir do *Bacillus megaterium* que apresentou atividade antimicrobiana com amplo espectro de fungos e bactérias (PIZZUTI, 2005).
- [5] Logo, graças ao grande progresso da síntese orgânica, no arsenal terapêutico predominam atualmente os fármacos de origem sintética, que são em sua maioria heterociclos nitrogenados (US9624243 B2; 2017), esta classe de compostos está amplamente distribuída na natureza e nela se incluem estruturas químicas fundamentais para a vida (US8846708 B2, 2014; ROCHA et al., 2011; MENDONÇA et al., 2005; MONTANARI 1995; KOROLKOVAS e BURCKHALTER, 1982).
- [6] Outra importante aplicação desses heterociclos nitrogenados se revela na química medicinal (PI0616799-3 A2, 2011; JOULE, MILLES e SMITH, 2000). Estas moléculas atuam como blocos de construção (FRUTOS, et al., 2013; JOULE,

MILLES e SMITH, 2000) para inúmeros componentes farmacêuticos (APIs) presentes em medicamentos (US8846708 B2, 2014; JALLI et al., 2013), como os derivados de pirimidinas que são subestruturas de nucleotídeos que fazem a composição do DNA e RNA (PI 0616799-3 A2, 2011; AL-ISSA et al., 2012).

- [7] Na literatura existem diversos métodos de obtenção de derivados de pirimidina, bem como há estudos de propriedades biológicas e farmacológicas (US8846708 B2, 2014; PI 0616799-3 A2, 2011; PI 9611628-5 A2, 1999; WO2012046193 A1, 2012; FALÇÃO et al., 2006; MENDONÇA, et al., 2003; MELO, et al., 2002;).
- [8] A síntese de pirimidinas por meio convencional requer um maior tempo reacional para a sua obtenção além do uso de solventes prejudiciais à saúde.
- [9] Motivados a implementar uma ferramenta que tivesse crescente destaque no campo da síntese, decidimos sintetizar novas moléculas não só por síntese através do método convencional, como também através de um método não relatado na literatura para os compostos 3a-b e 6a-b, tratados nesta patente, por Irradiação em forno de Micro-ondas em fase sólida e em solução, a fim de reduzir drasticamente o tempo reacional, eliminar o uso de solventes tóxicos, minimizar a produção de resíduos e desenvolver uma nova metodologia de síntese da série em discussão para comparar com o método de síntese convencional.
- [10] Sendo assim, a síntese utilizando a irradiação em forno de micro-ondas em fase sólida e em solução são ambientalmente sustentáveis, quando comparados com métodos de obtenções já empregados e relatados na literatura por grupos de pesquisadores.
- [11] Pois atualmente sabemos que a indústria farmacêutica visa métodos rápidos que empregue a química verde, a fim de minimizar ou eliminar o uso de substâncias nocivas à saúde, e por consequência busca também evitar a geração dessas substâncias nocivas durante a realização do protocolo experimental.
- [12] As elucidações estruturais foram realizadas por espectroscopias, como os espectros de infravermelho dos modelos Perkin Elmer Spectrum 400 e IFS66 com transformada de Fourier sendo as amostras preparadas como filmes finos ou pastilhas de KBr as leituras obtidas na faixa de 650 a 4000 cm^{-1} , os espectro de

^1H -RMN e ^{13}C - RMN do espectrofotômetro Varian VNMRS 400 operando em 400 MHz e em 100 MHz, e do espectrofotômetro Varian Unity operando 300 MHz e 75 MHz, os espectros de massa MALDI-TOF MS da Bruker Daltonics, Autoflex III e LCMS-IT-TOF da SHIMADZU.

- [13] Dos compostos sintetizados por método convencional, selecionamos alguns para fazer um estudo de RMN inédito na série de compostos em estudo, obtivemos as caracterizações usando experimentos da Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Correlações Bidimensionais 2D: ^1H - ^1H COSY (Espectroscopia Correlação), (HSQC) Correlação Heteronuclear de Múltipla Ligação (HMBC) e Correlação Quântica Única Heteronuclear.
- [14] Os deslocamentos químicos foram obtidos em partes por milhão (ppm), tendo como padrão interno tetrametilsilano (TMS) como referência para RMN ^1H $\delta=0,00$ ppm, para clorofórmio deuterado (CDCl_3) $\delta=7,27$ ppm, para o metanol deuterado (CD_3OD) $\delta=3,35$ ppm e $4,78$ ppm e para dimetil sulfoxido deuterado (DMSO) $\delta=2,5$ ppm.
- [15] Todas as constantes de acoplamento (J) foram medidas em Hertz (Hz) e as multiplicidades expressas em sinal amplo (b), singleto (s), duplete (d), tripleto (t) e multiplete (m).
- [16] Para a obtenção dos derivados pirimidínicos são necessários dois intermediários, o aduto de Knoevenagel ou intermediário de Michael substituídos e as amidinas ou arilamidinas substituídas.
- [17] Síntese do aduto de Knoevenagel (Esquema 1) foi obtido através da condensação de Knoevenagel, por meio da reação de aldeídos substituídos com a malononitrila, utilizando a piridina como base, todos os adutos (bisnitrilas **3a-d**) já são relatadas na literatura de PATAI (1960), CIBA (1966) e FALCÃO (2003), contudo posteriormente forma sintetizadas empregando as referências acima referido.
- [18] Em um balão de fundo redondo, foram adicionadas quantidades equimolares do aldeído aromático convenientemente substituído **1a-d** e da malononitrila **2a-d**.
- [19] Os reagentes são mantidos em agitação, utilizando metanol como solvente, à temperatura ambiente por tempo reacional de 1 a 2 horas, sendo a reação

acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), sílica gel em alumínio 60 mesh F254, Merck.

- [20] Ao final da reação, pode-se observar em alguns casos a formação dos cristais, estes foram filtrados a vácuo e armazenados em dessecador.
- [21] O filtrado restante foi evaporado sob pressão reduzida.
- [22] O sólido resultante da evaporação foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como solvente de eluição a mistura de *n*-hexano-acetato de etila (8:2).
- [23] Por fim, o produto obtido é cristalizado em metanol e armazenado em dessecador.
- [24] O método de síntese utilizado para as obtenções dos derivados das arilamidinas foi o de Pinner (1892), todas as amidinas nessa patente são comercialmente disponibilizadas, contudo posteriormente as mesmas foram obtidas por meio da síntese utilizando o método acima (MELO et al., 2002, FALCÃO, 2003, MONTE, 2016).
- [25] Na obtenção de arilamidinas **3a-f** foram necessários, em alguns casos, a obtenção das benzonitrilas substituídas, estas foram obtidas a partir da reação entre benzaldeídos substituídos com o cloridrato de hidroxilamina em excesso, nas presenças de formiato de sódio e ácido fórmico (Esquema 2).
- [26] Sendo assim, em um balão de fundo redondo de 500 mL, adaptado com condensador e sob agitação e tomando como exemplo a *p*-metoxibenznitrila, foi adicionado 0,1 mol de *p*-metoxibenzaldeído, 0,1 mol de cloridrato de hidroxilamina, 0,184 mol de formiato de sódio e 3,98 mol de ácido fórmico(PA).
- [27] As misturas correspondentes foram refluxadas em banho de óleo aquecido, por 2 horas, reação acompanhada por CCD, utilizando como eluente o sistema acetato de etila- *n*-hexano (1:1), em seguida as benzonitrilas substituídas foram cristalizada utilizando-se gelo.
- [28] O material foi filtrado o vácuo em funil sinterizado e lavado com água gelada, para eliminar o excesso de ácido fórmico.
- [29] Os cristais foram então mantidos em dessecador até peso constante.
- [30] O ponto de fusão (modelo do fusiômetro Buchi B-540) dos cristais das

benzonitrilas substituídas obtidas foram determinados e comparados com os da literatura.

- [31] Para desenvolver o método da síntese das amidinas substituídas foram necessárias duas outras etapas: a primeira sendo a síntese dos iminoéteres **2a-f** pela reação das benzonitrilas substituídas **1a-f**, etanol (grau HPLC), utilizando ácido clorídrico gasoso como catalisador. Em seguida os iminoéteres foram submetidos à ação do amoníaco para obtenção das arilamidinas substituídas **3a-f**, na segunda etapa (Esquema 3).
- [32] Obtenção dos benzoiminoéteres substituídos: em um balão de fundo redondo de 500 mL, foi colocado cloreto de sódio, previamente mantido em estufa, juntamente com toda a vidraria a ser utilizada, até o momento da reação para evitar umidade.
- [33] Ao se retirar a vidraria da estufa, esta é mantida vedada até atingir temperatura ambiente.
- [34] Em seguida, adiciona-se ácido sulfúrico (PA) em dosador com volume do ácido de até 1/3 do total do dosador.
- [35] Em seguida utilizou-se um balão de 125 mL com duas bocas onde foram colocados 42,86 mmol das benzonitrilas substituídas solubilizadas em 10 mL de etanol (grau HPLC).
- [36] Em uma das bocas do balão foi acoplado um adaptador contendo cloreto de cálcio para retirar a umidade do meio reacional e na outra boca do balão foi adicionada uma rolha emborrachada com um orifício para nela acoplar um pipeta de Pasteur conectada a uma mangueira de silicone pela qual passaram o gás ácido clorídrico (HCl) produzido após o ácido sulfúrico reagir com cloreto de sódio.
- [37] O dosador de ácido sulfúrico foi conectado ao balão com cloreto de sódio por meio de um adaptador com lateral, à qual foi conectada uma mangueira de borracha de silicone ligada a pipeta Pauster que já se encontra adaptada ao balão conforme o descrito no item 36, por onde o ácido clorídrico fluiu, depois de formado.
- [38] Após o sistema montado e as juntas vedadas adequadamente, o ácido sulfúrico (PA) começou a ser gotejado no cloreto de sódio e o ácido clorídrico a fluir pelo

para meio reacional como descrito no item anterior, borbulhando através do tubo de vidro na solução de nitrila e etanol.

[39] A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 6 horas, sendo a reação acompanhada por CCD, utilizando como eluente o sistema *n*-hexano-acetato de etila (8:2).

[40] Ao fim, o aparato foi desmontado e o líquido reacional evaporado à pressão reduzida e sem aquecimento em rota evaporador.

[41] Em seguida, o material foi cristalizado com éter seco e filtrado a vácuo e guardado em dessecador até a etapa reacional seguinte, a reação de síntese da amidina.

[42] O iminoéter por ser uma classe de compostos instável, a reação do mesmo com amoníaco não deverá exceder de 24 horas.

[43] Síntese dos derivados das arilamidinas substituídas tomando-se o mesmo cuidado, descrito na reação anterior, quanto à umidade, foi montado um aparato semelhante: em um balão de 1000 mL, adaptado a um condensador, foram colocado 500 mL de hidróxido de amônio (PA), que sob aquecimento por meio de uma manta, formou-se amoníaco e este reagiu com o iminoéter produzindo a amidina, após contato do iminoéter por meio de mangueira interligada com o balão contendo o iminoéter solubilizados em 10 mL de metanol grau HPLC mantido em banho gelo e sobre agitação.

[44] Na parte superior do condensador foi acoplado adaptador, conectado por uma mangueira de borracha, a um dedo frio contendo hidróxido de potássio até aproximadamente 1/3 do volume.

[45] O dedo frio, por sua vez foi conectado a um tubo de vidro conecado a uma das duas bocas do balão de 125 mL, onde foi colocado iminoéter dissolvido com metanol (Grau HPLC), sendo a solução mantida sob agitação a temperatura próximo de zero grau.

[46] A outra boca do balão foi acoplada a um adaptador contendo cloreto de cálcio.

[47] A reação ocorreu entre 3 e 4 horas, sendo acompanhada por CCD, utilizando o mesmo sistema de eluição utilizado na reação anterior.

[48] As arilamidinas substituídas (Esquema 3) foram cristalizadas em *n*-heptano ou *n*-

pentano.

- [49] Obtenção dos derivados pirimidínicos **3a-l** por método convencional foram obtidos segundo metodologia adaptada (MELO et al., 2002), a partir de reações sucessivas (Esquema 4).
- [50] Os derivados pirimidínicos **3a-l** (Esquema 4) foram obtidos a partir da reação entre quantidades equimolares (5,63 mmol) dos derivados da arilamidina **1a-l**, e do intermediário de Michael **2a-l** utilizando-se como solvente metanol (20ml) em um balão de fundo redondo, mantido sob agitação e em refluxo, no qual foram sendo adicionadas lentamente 10 gotas de piperidina, sendo necessárias 6 horas para a reação ser concluída.
- [51] O meio reacional foi esfriado à temperatura ambiente, sendo que em alguns casos, houve a formação de cristais, que foram separados por filtração a vácuo.
- [52] Em todos os outros casos o solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido resultante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica-gel como adsorvente, e diferentes sistemas de eluição, com a polaridade aumentada gradualmente.
- [53] O produto uma vez obtido foi cristalizado em solvente apropriado.
- [54] Os rendimentos e ponto de fusão dos compostos foram determinados.
- [55] Síntese dos derivados pirimidínicos funcionalizados com pirrolina ou com maleimida **5k-m** (Esquema 5) por método convencional em um balão de fundo redondo foram adicionados quantidades equimolares (3,46 mmol) dos compostos **3k e 3l** com o pirrolina **4a**, estes foram solubilizados em metanol, e na mistura foram adicionadas algumas gotas de piperidina como um catalisador.
- [56] A reação foi realizada à temperatura de refluxo, e acompanhada por CCD, durante 2 horas, quando todos os reagentes foram consumidos e a mesma foi considerada finalizada percebeu a formação de cristais dos compostos **5k e 5l** (Esquema 5).
- [57] Os compostos foram cristalizados em metanol como solvente.
- [58] Em um balão de fundo redondo foram adicionados em quantidades equimolares (3,46 mmol) do composto **3m** (MONTEIRO, 2005) com o maleimida **4b**, estes foram solubilizados em ácido acético.

- [59] A reação foi realizada à temperatura de refluxo do solvente, e acompanhada por CCD, durante 2 horas, quando todos os reagentes foram consumidos e a mesma foi considerada finalizada percebeu a formação de cristais dos compostos **5m** (Esquema 5).
- [60] Os compostos foram lavados com bastante água destilada na filtração a vácuo para se retirar o excesso de ácido acético e posteriormente armazenado em dessecador.
- [61] Obtenção dos derivados pirimidínicos por irradiação de micro-ondas CEM Discover (modelo Discover System 908005; potência máxima 700 W; frequência 2,45 GHz) foram realizadas usando-se na fase sólida uma quantidade catalítica de uma base sobre condições livres e nos caso em solução usamos alíquotas de metanol.
- [62] Síntese dos derivados pirimidínicos **3a-b**, não há relato na literatura da utilização desse método para esses compostos **3a-b** (Esquema 6), foi realizada por técnica de irradiação em um forno de Micro-ondas em fase sólida foram obtidos pela reação entre arilamidinas (**1a-b**) e intermediários de Michael (**2a-b**).
- [63] Os reagentes foram macerados e homogeneizado e posteriormente transportados para o frasco do reator do forno de micro-onda, em que foram adicionadas gotas catalíticas da base (3 a 5 gotas) de piperidina, os parâmetros estabelecidos para o micro-ondas foram 100 W de potência, 75° C de temperatura e o tempo reacional em torno de 10 minutos.
- [64] A temperatura foi mantida abaixo da temperatura de ponto de ebulição da base.
- [65] Para dá sequencia a etapa de funcionalização dos compostos **3a-b** foram necessárias às reduções dos grupos nitro das pirimidinas substituídas dos compostos.
- [66] Redução dos compostos **3a-b** para formar os compostos **4a-b** (Esquema 7) as reduções foram obtidas submetendo os compostos **3a-b** à ação de hidrogênio, utilizando-se paládio como catalisador.
- [67] O gás hidrogênio foi introduzido em balões de festas, e em seguida conectados a uma seringa com agulha. No balão de fundo redondo de 20 mL, com duas bocas,

foram adicionados 20 mg da amostra a ser reduzida, em seguida a mesma foi solubilizada em 10 mL de acetato de etila (PA) e posteriormente adicionado *palladium* 20% e o balão vedado com septo de borracha.

[68] A solução foi mantida, à temperatura ambiente por um período de até 2 horas, O fluxo de hidrogênio foi acompanhado através da conexão de um Trap, com silicone líquido, a reação foi monitorada por CCD em sistema de eluição contendo *n*-hexano/acetato de etila (8:2, v/v).

[69] Concluída redução deu-se início a etapa da funcionalização com o anidrido succínico **5a**.

[70] Síntese dos derivados pirimidínicos funcionalizados com succinimida **6a-b** por método em Irradiação em forno de Micro-ondas em solução, não há relato na literatura da utilização desse método para esses compostos **6a-b**, tendo sido a terceira e última etapa, obtivemos os compostos **6a-b** (Esquema 8) por meio de reação entre os compostos **4a-b** com o anidrido succínico **5a**, utilizando irradiação em micro-onda em solução, empregando-se utilizando-se nitrobenzeno (2 a 5 mL) como solvente.

[71] Os parâmetros estabelecidos para o micro-ondas foram 100 W de potência, 220° C de temperatura (temperatura de refluxo do solvente) e o tempo reacional foi de em média 12 minutos.

[72] Os compostos foram cristalizados e recristalizados em ciclohexano/acetato de etila (6:4).

[73] Considerando que todos os compostos têm três anéis aromáticos e oito carbonos quaternários, selecionamos os compostos **3b**, **3c** e **3g** para realizar o estudo de elucidação da estrutura química da série de pirimidina sintetizada por método de síntese convencional, a seguir será apresentada uma discussão aprofundada do composto **3b** e **3c**.

[74] O estudo de RMN bidimensional foi necessário, pois verificamos que ao usarmos espectros ^1H e ^{13}C era impossível atribuir todos os sinais.

[75] Os resultados e discussões detalhados de um dos compostos um no sistema *meta*, composto **3c** selecionado para o estudo da espectroscopia ressonância

magnética nuclear de hidrogênio bidimensional.

- [76] Análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais do composto 4-amino-5-ciano-2-(*p*-metilfenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3c**) o espectro de RMN de ^1H do composto (Figura 1a-b) mostrou um singleto em δ 2,38 relativo ao grupo metil e um sinal largo centrado em 8,06 ppm, atribuído ao grupo amino.
- [77] O espectro ^1H - ^1H COSY (figura 2a-b) mostra dois sistemas de spins, que são constituídos por sinais centrados em δ 8,75, 8,42 e 7,89 ppm, para o primeiro sistema, δ 8,29 e 7,34 ppm, para o segundo sistema, o sinal a δ 8,75 ppm (t, 2,1 Hz, 1H) foi atribuído ao núcleo H2", enquanto o sinal a δ 7,89 ppm (t, 8,1 Hz, 1H) foi atribuído ao núcleo H5 ".
- [78] Vale salientar que, a atribuição feita a núcleo H2" é explicada por duas razões: primeiro, o deslocamento aparece em campo mais baixo devido à sua estrutura, onde o próton mencionado tem um grupo nitro na posição *orto* e o anel pirimidina está também ligado na posição *orto* ao hidrogênio (Ligação 1" $\rightarrow$ 6, veja Figura 3).
- [79] Uma vez que o próton H2" aromático "tem dois grupos de retiradores de elétrons do anel de pirimidina de um lado e o grupo nitro, porque não há prótons nas proximidades, o processo de relaxamento é bastante lento, isso explica a menor área integrada também para este próton.
- [80] Além disso, assumindo que a estrutura da molécula é plana, o par de elétrons livres em N-1 desempenha uma adicional sobre H2", influencia causando uma maior transferência para o campo mais baixo.
- [81] O multipeto entre δ 8,47-8,39 ppm (2H) foi atribuído aos núcleos H4 " e H6 ".
- [82] Os dois dupletos a δ 8,29 ppm e δ 7,34 ppm foram atribuídos ao sistema AA'BB ', mas eles não foram designados.
- [83] No espectro ^{13}C , o sinal a δ 21,2 ppm foi atribuído ao grupo metilo, enquanto o sinal a δ 84,7 ppm foi atribuído ao núcleo C5.
- [84] No o espectro HMBC (Figura 4a-d), o sinal a δ 21,2 ppm está correlacionado com o dupeto a δ 7,34 ppm.
- [85] Assim, o sinal a δ 7,34 ppm foi atribuído aos núcleos H3 'e H5', e o sinal a δ 8,29 ppm foram atribuídas aos núcleos H2 e H6.

- [86] Como os núcleos de hidrogênio do sistema AA'BB já foi atribuído, é possível atribuir os núcleos de carbono nessa sistema usando espectros HMBC e HSQC (Figura 5a-b).
- [87] Os sinais a δ 129,3 e 128,5 ppm foram atribuídos aos núcleos C3 ' / C5 e C2' / C6', respectivamente no ^{13}C RMN (Figura 6).
- [88] O sinal atribuído aos núcleos H3 ' / H5' mostra uma correlação HMBC com os sinais atribuídos ao grupo metilo, C3 ' / C5 ' e os núcleos C1'.
- [89] Portanto, o sinal a δ 133,6 ppm foi atribuído ao núcleo C1'.
- [90] O pico atribuído aos núcleos H2 ' / H6' apresenta uma correlação HMBC com os sinais atribuídos a C2, C2 ' / C6' e C4 '.
- [91] Então, os sinais em δ 164,3 e 141,9 ppm foram atribuídos aos núcleos C2 e C4 ', respectivamente.
- [92] O primeiro sistema de spin, observado no espectro COSY, foi atribuído ao anel substituído m-NO₂.
- [93] As correlações HMBC e HSQC foram utilizadas para atribuir os núcleos de carbono para este sistema.
- [94] Os sinais a δ 123,4 e 130,4 ppm foram atribuídos aos núcleos C2" e C5", respectivamente. Para atribuir os núcleos H4", H6", C4" e C6", usamos correlações HMBC.
- [95] Os núcleos H4" mostram a correlação HMBC com os sinais atribuídos ao C6 " e C2 " núcleos, enquanto o H6 " núcleos apresenta uma correlação HMBC com os núcleos C6, C2 " e C4 ".
- [96] Portanto, os sinais a δ 8,47-8,39 ppm foram atribuídos a H6 " e H4 ", respectivamente. Os sinais a δ 125,5 e 135,1 ppm foram atribuídos a C6 " e C4 ", respectivamente.
- [97] O sinal a δ 166,0 ppm foi atribuído ao núcleo C6.
- [98] O sinal atribuído a H5 " Apresenta correlações HMBC com os núcleos C3" e C1", por outro lado, núcleo C3 " mostra uma correlação HMBC fraca com os núcleos H4 " e H2".
- [99] Então, os sinais a δ 147,8 e 138,1 ppm foram atribuídos aos núcleos C3 " e

C1'', respectivamente. Finalmente, os sinais a δ 164,4 e 116,1 ppm foram atribuídos ao grupo CN e ao núcleo C4, respectivamente.

- [100] Análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3c) O espectro de ^1H -RMN (Figura 7) do composto foi examinado, observou-se que o mesmo apresentou um singleto em δ 3,01 ppm atribuído a H1'', e quatro sinais a δ 6,77; 7,64; 7,97 e 8,24 ppm.
- [101] Observamos duas correlações COSY (Figura 8): δ 6,77 com δ 8,24 ppm; e δ 7,64 com δ 7,97. Portanto, existem dois sistemas AA'BB', com todos mostrando uma constante de acoplamento igual a 9,30 Hz.
- [102] Também uma banda centrado em δ 7,73 ppm foi observada e atribuído aos núcleos de hidrogênios do grupo amino.
- [103] O espectro de ^{13}C RMN apresentou 14 sinais (Figura 9).
- [104] O sinal a δC 39,7 ppm foi facilmente atribuído a grupos metilos. Para atribuir todos os outros, era necessário obter espectros 2D.
- [105] No espectro HSQC (Figura 10), foram observadas as seguintes correlações para os sistemas AA'BB': δH 6,77 ppm – δC 111,1 ppm; δH 7,64 ppm – δC 128,5 ppm; δH 7,97 ppm – δC 130,4 ppm; e δH 8,24 ppm – δC 130,1 ppm.
- [106] Mas uma atribuição completa só foi possível utilizando a experiência HMBC (Figura 11, Tabela 1).
- [107] Neste espectro, as correlações foram observadas a partir do sinal atribuído ao grupo metilo (δH 3,01 ppm), com os seguintes sinais: δC 152,6 ppm, atribuída ao núcleo C4', e δC 39,7 ppm apresenta todas as correlações HMBC observadas e as atribuições feitas. Os sinais em δC 164,3, 116,8 e 82,4 ppm ainda não foram atribuídos.
- [108] Além disso, os núcleos C4, C5 e C1''' não foram atribuídos, considerando a

estrutura do composto 3c, foi atribuído o sinal em δC 82,4 para o núcleo C5 devido sua proximidade a um carbono de hibridização sp.

- [109] O núcleo C1''' é deslocado para campo mais baixo do núcleo C4, fazendo com que o sinal δC 164,30 ppm fossem atribuído ao núcleo C4.
- [110] Na espectrometria de na Região do Infravermelho as absorções do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3c) (Figura 13) apresentaram estiramentos simétrico e assimétrico para banda da amina (-NH₂) 3117 cm⁻¹ e 3039 cm⁻¹, respectivamente.
- [111] A banda C-H de sistemas saturados, os substituintes em C2 e C6 fenilas, entre 2900-2080 cm⁻¹, banda da cabonitrila (-CN) entre 2230 cm⁻¹, bandas das ligações NO, C=C entre 1600 cm⁻¹, 1580-1520 cm⁻¹, respectivamente.
- [112] A deformação angular fora do plano das bandas C-H entre 1400-1340 cm⁻¹.
- [113] Por analogia, foram realizadas as caracterizações dos demais compostos sintetizados.
- [114] Espectrometria de Massas através da técnica LCMS (LC-MS-IT-TOF) com a detecção apenas do íon molecular foi possível comprovar a formação dos derivados da pirimidina.
- [115] Por exemplo, (Figura 13 e 14), o composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-clorofenil)-pirimidina (3k) durante o processo de ionização tem o acréscimo de próton na razão m/z, apresentando assim no espectro um [M+H]⁺ de 350,1138 m/z.
- [116] Pode-se notar uma característica importante neste espectro em relação à abundância isotópica do átomo de cloro. Sabe-se que na natureza existem dois isótopos estáveis deste átomo, um com massa 35 e outro de massa 37, na proporção de 3:1 respectivamente.
- [117] Deste modo, ao analisar o espectro pode-se observar em aproximadamente

350,1138 m/z e em 352,1083 m/z os dois picos referentes à proporção do composto detectado no aparelho de massas com os seus respectivos isótopos do átomo de cloro em suas devidas proporções.

- [118] A síntese foi realizada por método convencional aplicando procedimentos conhecidos com adaptações (MONTE et al., 2016; ANJOS, et al., 2008; FALCÃO, et al., 2006; ABDEL e AHMED, 2015), o composto 3p foram relatados na literatura (FALCÃO, et al., 2006), apresentaram algumas vantagens, estes foram obtidos com pequenos rendimentos e/ou usando base
- [119] Para mostrar a eficiência do método por irradiação em forno de micro-ondas apresentado aqui, pode-se também realizar uma breve comparação com a metodologia utilizada por Xavier e colaboradores (2013) para a obtenção de derivados pirimidínicos com pequenas modificações levaram 40 minutos de tempo reacional utilizando água como solvente e uma base inorgânica, carbonato de potássio.
- [120] O tempo de reação foi reduzido significativamente, além de não utilizar solvente para obtenção dos produtos 3a-b e 6a-b.
- [121] Pois para a obtenção dos nossos compostos levamos 10 minutos de tempo reacional e os nossos rendimentos estiveram acima dos da literatura.
- [122] Os nossos compostos tiveram bons rendimentos e pureza considerável para os compostos sintetizados, além de apresentar um novo método de obtenção em relação aos da literatura.
- [123] A pureza e rendimento podem ser justificados pelo método desenvolvido e pelo método de purificação, no caso a cristalizações e recristalizações em ciclo-hexano e acetato de etila 6:4 a baixa temperatura.
- [124] Sintetizamos e apresentamos nesta patente dezoito (18) compostos pirimidínicos 3a-k, 5a-b, 5k-m, e 6a-b e que estes são compostos são inéditos.

- [125] Realizamos a síntese dos derivados pirimidínicos 3a-b e 6a-b pelo método em Irradiação em forno de micro-ondas, em fase sólida e em solução, respectivamente.
- [126] Salientamos que os compostos 3a-b e 6a-b obtidos através dos novos método por irradiação em forno de micro-ondas foi eficaz para todos os compostos sintetizados, reduziu drasticamente o tempo de reação em relação a síntese por método convencional e nos casos dos compostos 3a-b não usamos solventes, nos caso dos compostos 6a-b fizemos uso de alíquotas.
- [127] Esquema 1: Síntese dos derivados do aduto de Knoevenagel 3a-d.
- [128] Esquema 2: Síntese da reação da 4-metoxibenzonitrila.
- [129] Esquema 3: Reação de obtenção das arilamidinas 3a-f
- [130] Esquema 4: Síntese dos derivados pirimidínicos 3a-l por método convencional
- [131] Esquema 5: Síntese dos derivados pirimidínicos funcionalizados com pirrolina e maleimida 5k-m por método convencional.
- [132] Esquema 6: Síntese dos derivados pirimidínicos 3a-b por método em irradiação em forno de micro-ondas
- [133] Esquema 7: Síntese dos derivados pirimidínicos reduzidos 4a-b
- [134] Esquema 8: Síntese dos derivados pirimidínicos funcionalizadas com succiminida 6a-b por método em irradiação em forno de micro-ondas.
- [135] Figura 1a-b: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 4-amino-5-ciano-2-(m-metilfenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3c)
- [136] Figura 2a-b: Espectro de RMN bidimensional, COSY (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 4-amino-5-ciano-2-(m-metilfenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3c)
- [137] Figura 3: Composto do 4-amino-5-ciano-2-(m-metilfenil)-6-(p-nitrofenil)-

pirimidina (3c)

- [138] Figura 4a-d: Espectro de RMN bidimensional, HMBC (400 MHz, DMSO-d6) do composto 4-amino-5-ciano-2-(m-metilfenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3c)
- [139] Figura 5: Espectro de RMN bidimensional, HSQC (400 MHz, DMSO-d6) do composto 4-amino-5-ciano-2-(m-metilfenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3c)
- [140] Figura 6: Espectro de RMN 13C (400 MHz, DMSO-d6) do composto 4-amino-5-ciano-2-(m-metilfenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3c)
- [141] Figura 7: Espectro de RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3b)
- [142] Figura 8: Espectro de RMN bidimensional, COSY (300 MHz, DMSO-d6) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3b)
- [143] Figura 9: Espectro de RMN 13C (300 MHz, DMSO-d6) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3b)
- [144] Figura 10: Espectro de RMN bidimensional, HSQC (300 MHz, DMSO-d6) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3b)
- [145] Figura 11: Espectro de RMN bidimensional, HMBC (300 MHz, DMSO-d6) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3b)
- [146] Tabela 12: HMBC correlação do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3b).
- [147] Figura 13: Espectro de infravermelho do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3b)
- [148] Figura 14: Espectro de massa do pico base do Composto do 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-clorofenil)-pirimidina (3k)
- [149] Figura 15: Espectro de massas LCMS (LC-MS-IT-TOF) do composto 4-Amino-

5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-clorofenil)-pirimidina (3k)

- [150] AL-ISSA, S.A. Synthesis of a New Series of Pyridine and Fused Pyridine Derivatives. *Molecules*. v. 17, p.10902-10915, 2012.
- [151] CIBA, Ltda Fr. 1,517 (c1. A1n), 19 feb 1970, Swiss Appl. 21 Mar 1966; 8pp. S.
- [152] FALCÃO, E.P.S.; DE MELO, S.J.; SRIVASTAVA, R.M.; CATANHO, M.T.J.A.; DO NASCIMENTO, S.C. *Eur. Journal Medicinal Chemistry*. v.41, p.276-282, 2006.
- [153] FALCÃO, E.P.S. Novas pirimidinas: Síntese e avaliação de suas propriedades farmacológicas. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas). Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2003.
- [154] FRUTOS, R.P.; WEI,X.; PATEL, N.D.; TAMPONE, T.G.; MULDER, J.A.; BUSACCA, C.A.; SENANAYAKE, C.H. One-Pot Synthesis of 2,5-Disubstituted Pyrimidines from Nitriles. *Journal of Organic Chemistry*v. 78, p.5800-5803, 2013.
- [155] JALLI,V.P.; JAGGAVARAPU , S.R.; KAMALAKARAN , A.S.; GANGISETTY, S.K.; NANUBOLU ,J.B.; GANGISETTY, G. Direct access to novel chromeno-pyrimidine-N-oxides via tandem base catalyzed double nucleophilic addition/dehydration reaction. *Tetrahedron Lett*. V.54, p.1491-1494, 2013.
- [156] JOULE, J.A.; MILLES, K.; SMITH, G.F. *Heterocyclic chemistry*, Blackwell Publishing, 4° ed., 2000.
- [157] KOROLKOVAS, A. E BURCKHALTER, J. H. – *Química farmacêutica*, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Dois S.A. p.3-83,1982.
- [158] MELO, S. J. DE; SANTOS, L.C.; FALCÃO, E.P.S.; SRIVASTAVA, R. M. AND LUU-DUC, C. Synthesis of new 4-amino-5-ciano-2,6-diarylpyrimidines. *Journal Chemistry Research*, v.5, p.216-217, 2002.
- [159] MENDONÇA, JR.; FRANCISCO, J.B.; DOS ANJOS, J.V.; FALCÃO, E.P.S.; YAMAMOTO, A.P.; DE MELO, S.J.; SRIVASTAVA, R.M. A simple approach for the

synthesis of 2,6-diaryl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carbonitriles. Heterocyclic Communications. v.11,p.479–484, 2005.

- [160] MONTANARI, C. A. Química Medicinal: contribuição e perspectiva no desenvolvimento da farmacoterapia. Química Nova. v.18, n.1, p.56-64,1995.
- [161] MONTEIRO, M. R. L. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos). Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2005.
- [162] PINNER, A; Em Die Iminoäther und ihre Derivative, Oppenheim: Berlin, 1892.
- [163] PIZZUTI, L. Síntese de 4-(fur-2-il)- e (tien-2-il) pirimidinas a partir de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal de Santa Maria, 2005.
- [164] PATAI, S.J.I Journal of chemical society. p.2020-2024, 1960.
- [165] PI 0616799-3 A2. Derivado de piridina e derivado de pirimidina (3), uso dos mesmos na preparação de composição farmacêutica, e composição farmacêutica, inibidor contra receptor de fator de crescimento de hepatocito, inibidor de angiogênese, agente antitumor e inibidor contra metástase de cancer compreendendo os referidos compostos. MATSUSHIMA, TOMOHIRO; TAKAHASHI, KEIKO; FUNASAKA, SETSUO; OBAISHI, HIROSHI. SHIROTORI, SHUJI. Concedida: 28/06/2011.
- [166] PI 9611628-5 A2. Derivados de pirido [2,3-d] pirimidina e composições medicinais dos mesmos. TAKAYAMA, KAZUHISA; HISAMICHI ,HIROYUKI ; IWATA, MASAHIRO; KUBOTA, HIDEKI ; KUBOTA, HIDEKI; AOKI, MOTONORI . Concedida: 01/06/1999.
- [167] ROCHA, T. A.; ALEXANDRINO, D. S. ; SILVA, T. G.; FALCÃO, E. P. S. Síntese de novo heterociclo 4-amino-pirimidinico 2,6-bissubstituído e avaliação de sua atividade citotóxica. Química Nova. v. 34, 2011.
- [168] SENA, V. L.; SRIVASTAVA, R. M.; DE SIMONE, C. A.; GONÇALVES, S. M. C.;

SILVA, R. O. and PEREIRA, M. A. A Conversion and microwave assisted reaction of N-hydroxymethylphthalimide with arylamines: Synthesis of N-(arylaminoethyl)-phthalimides. J. Braz. Chem. Soc. V. 18, nº 6, 1224-1234, 2007.

[169] US9624243 B2. Heterocyclic compounds and methods of their use. THOMAS DAVID MCCARTHY, ALAN NAYLOR. Concedida: 18/04/2017

[170] US8846708 B2. Salt of a pyrimidin derivative. PELÁEZ JUAN PABLO SENOSIAIN, ARROYO HÉCTOR SENOSIAIN, OCHOA MANUEL FRANCISCO LARA. Concedida: 30/09/2014

[171] XAVIER, A. L.; SIMAS, A. M.; FALCÃO, EMERSON P.S., DOS ANJOS, J. V. Antinociceptive pyrimidine derivatives: aqueous multicomponent microwave assisted synthesis. Tetrahedron Letters. v. 54, n. 26, p. 3462-3465, 2013.

[172] WO2012046193 A1. Nueva sal de un derivado de pirimidina. PELÁEZ JUAN PABLO SENOSIAIN, ARROYO HÉCTOR SENOSIAIN, OCHOA MANUEL FRANCISCO LARA. Concedida: 12/04/2012.

REIVINDICAÇÕES

1. HETEROCICLOCICLOS PIRIMIDÍNICOS POTENCIALMENTE BIOATIVOS, 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (3a), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (3b), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metilfenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (3c), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metilfenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (3d), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-nitrofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (3e), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-nitrofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (3f), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (3g), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (3h), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metilfenil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (3i), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-nitrofenil)-6-(*p*-anisil)-pirimidina (3j), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (3k), Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-pirrolinafenil)-pirimidina(5k), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-pirrolinafenil)-pirimidina (5l), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-maleimidafenil)-6-(*p*-anisilfenil)-pirimidina (5m), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*m*-aminofenil)-pirimidina (4a), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-aminofenil)-pirimidina (4b), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*m*-succimida)-pirimidina (6a), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dimetilaminofenil)-6-(*p*-succimida)-pirimidina (6b), (Figuras 15: 3a-k, 5k-m, 4a-b e 6a-b), denominados respectivamente, caracterizados por serem compostos inéditos, elucidados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Correlações Unidimensionais e Bidimensionais: ^1H - ^1H COSY (Espectroscopia Correlação), Correlação Heteronuclear de Múltipla Ligação (HMBC) e Correlação Quântica Única Heteronuclear (HSQC), infravermelho, MS MALDI-TOF e LC-MS-IT-TOF.

2. PROCESSO DE OBTENÇÃO E ELUCIDAÇÃO DE HETEROCICLOS PIRIMIDÍNICOS POTENCIALMENTE BIOATIVOS, caracterizado por ser um método não relatado na literatura, na utilização para esses compostos, 3a-b e 6a-b, por síntese por irradiação em forno de micro-ondas, em fase sólida (4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (3a), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (3b)) e em solução (4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*m*-succimida)-pirimidina (6a), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dimetilaminofenil)-6-(*p*-succimida)-pirimidina (6b)) (Figuras 15: 3a, 3b, 6a e 6b).

DESENHOS

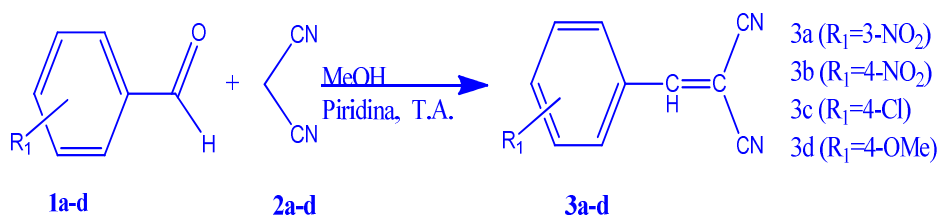


Figura 1

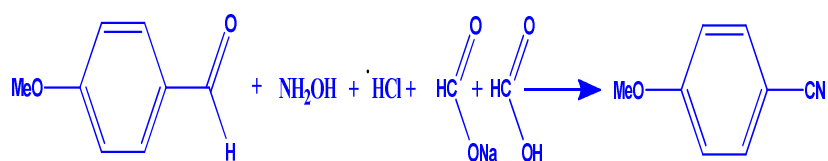
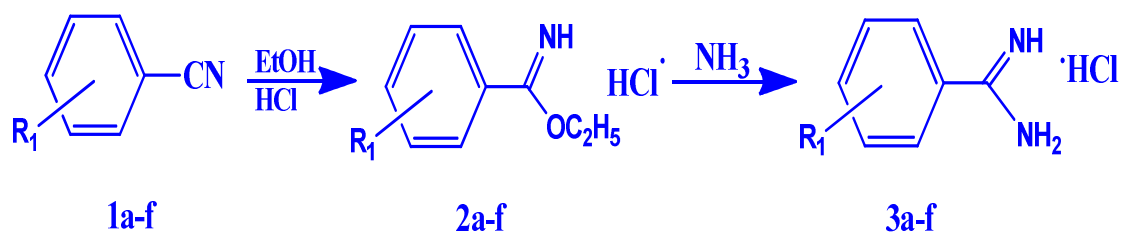
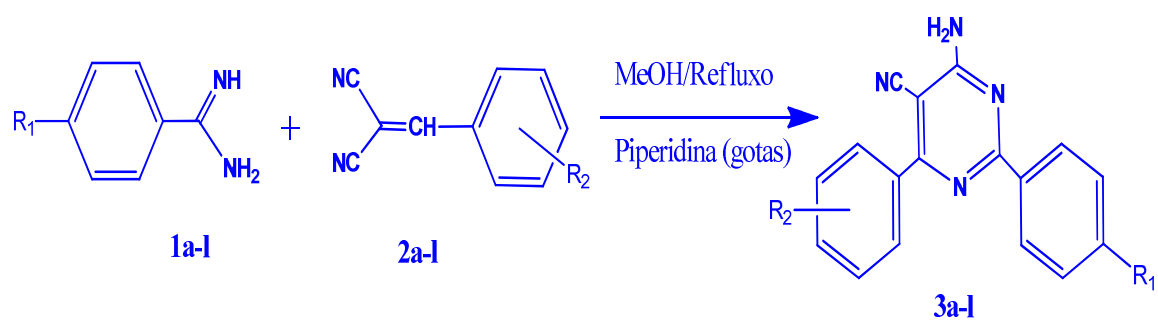


Figura 2



R_1 : 4- NO_2 (**3a**); 4- OMe (**3b**); 4- Me (**3c**); 4- NC_2H_6 (**3d**); 4- NH_2 ; (**3e**); 4- Cl (**3f**).

Figura 3



1-3	R ₁	R ₂
a:	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ N	<i>m</i> -NO ₂
b:	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ N	<i>p</i> -NO ₂
c:	<i>p</i> -CH ₃	<i>m</i> -NO ₂
d:	<i>p</i> -CH ₃	<i>p</i> -NO ₂
e:	<i>p</i> -NO ₂	<i>m</i> -NO ₂
f:	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -NO ₂
g:	<i>p</i> -NH ₂	<i>m</i> -NO ₂
h:	<i>p</i> -NH ₂	<i>p</i> -NO ₂
i:	<i>p</i> -CH ₃	<i>p</i> -Cl
j:	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -CH ₃ O
k:	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ N	<i>p</i> -Cl
l:	<i>p</i> -CH ₃ O	<i>p</i> -Cl

Figura 4

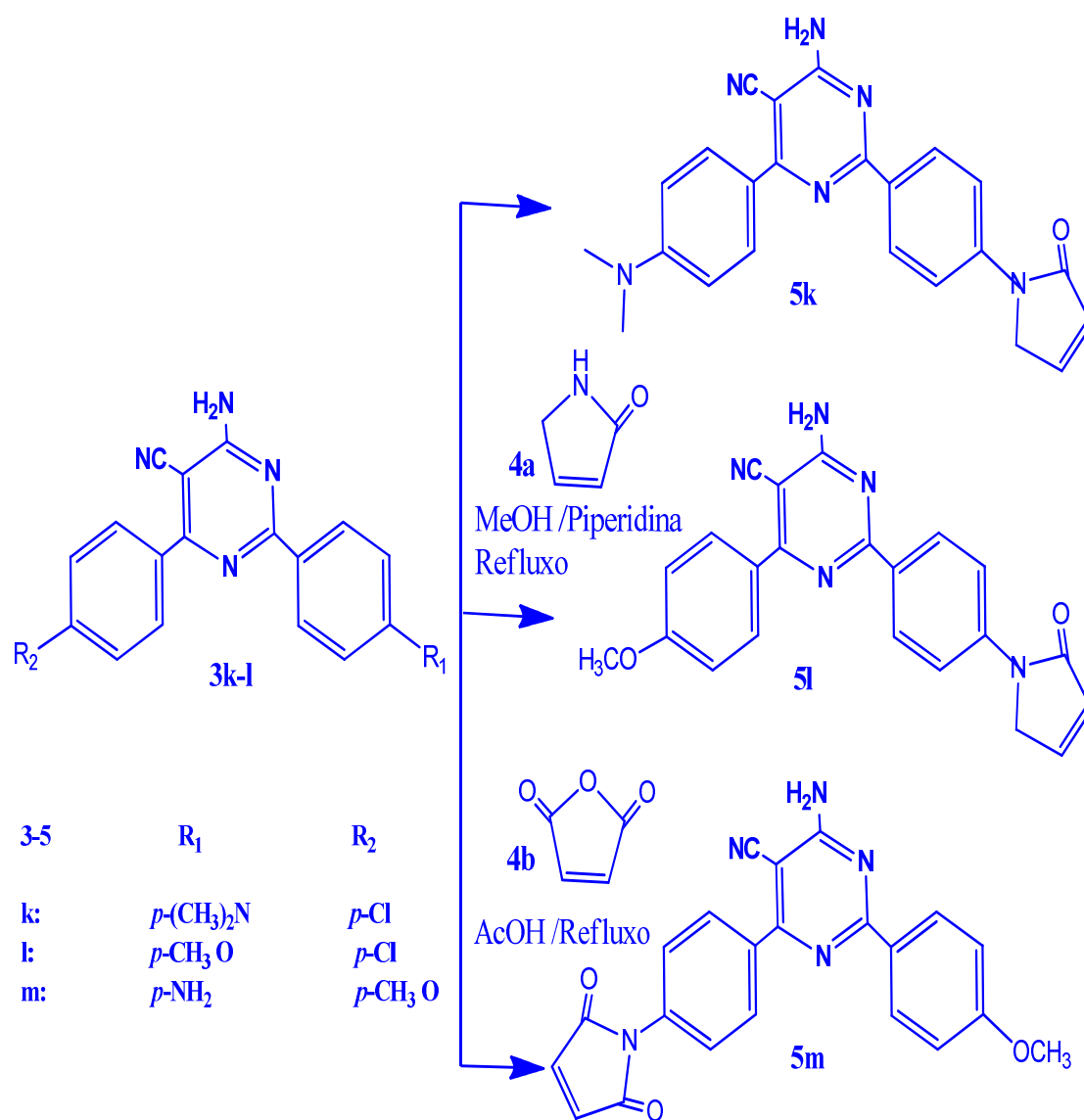


Figura 5

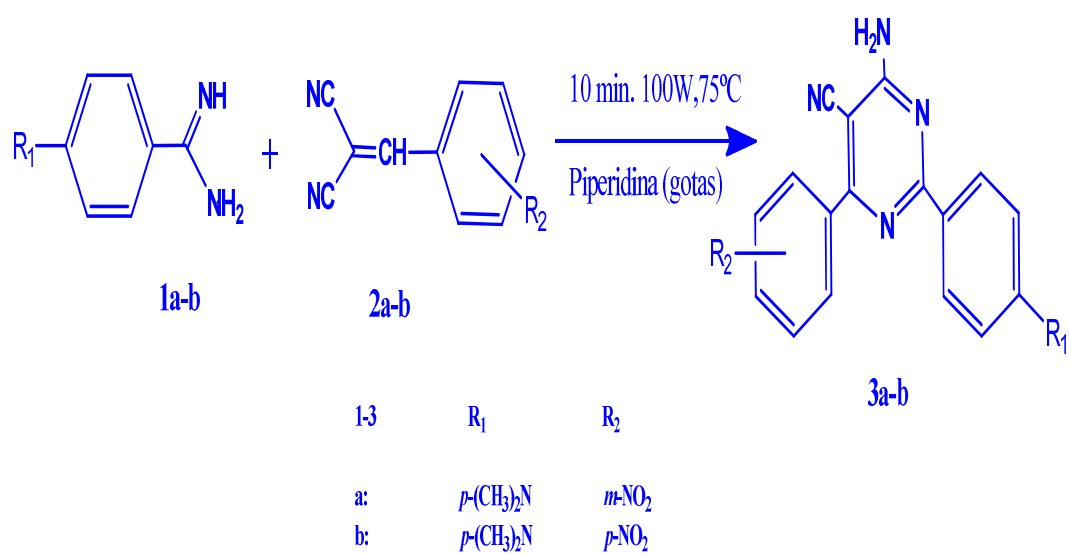


Figura 6

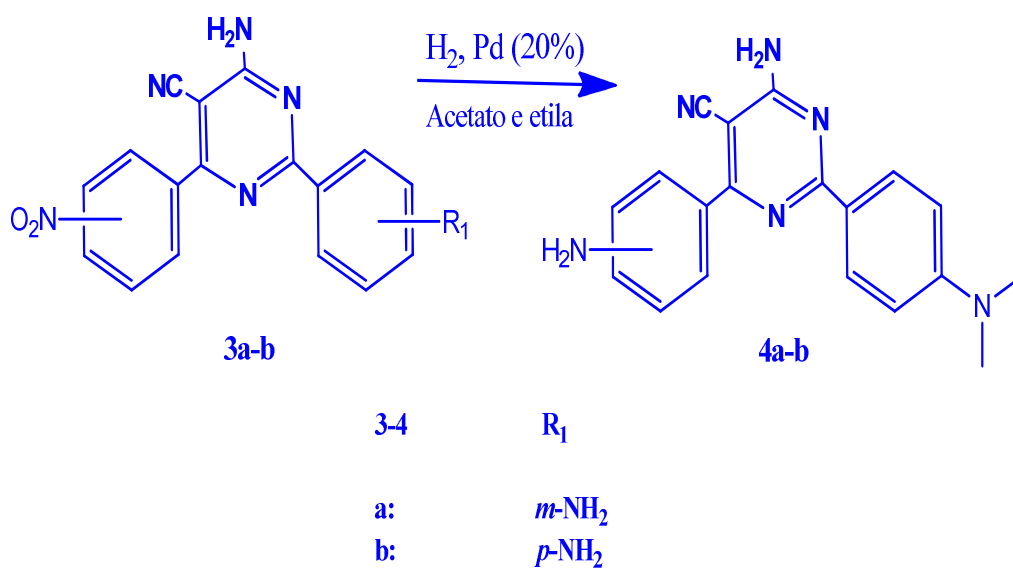


Figura 7

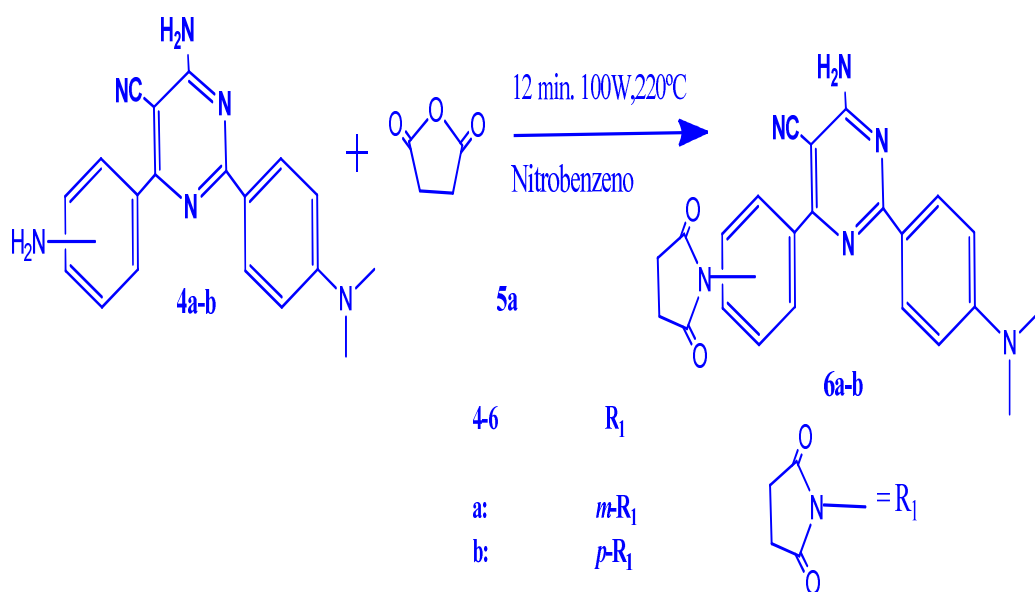


Figura 8

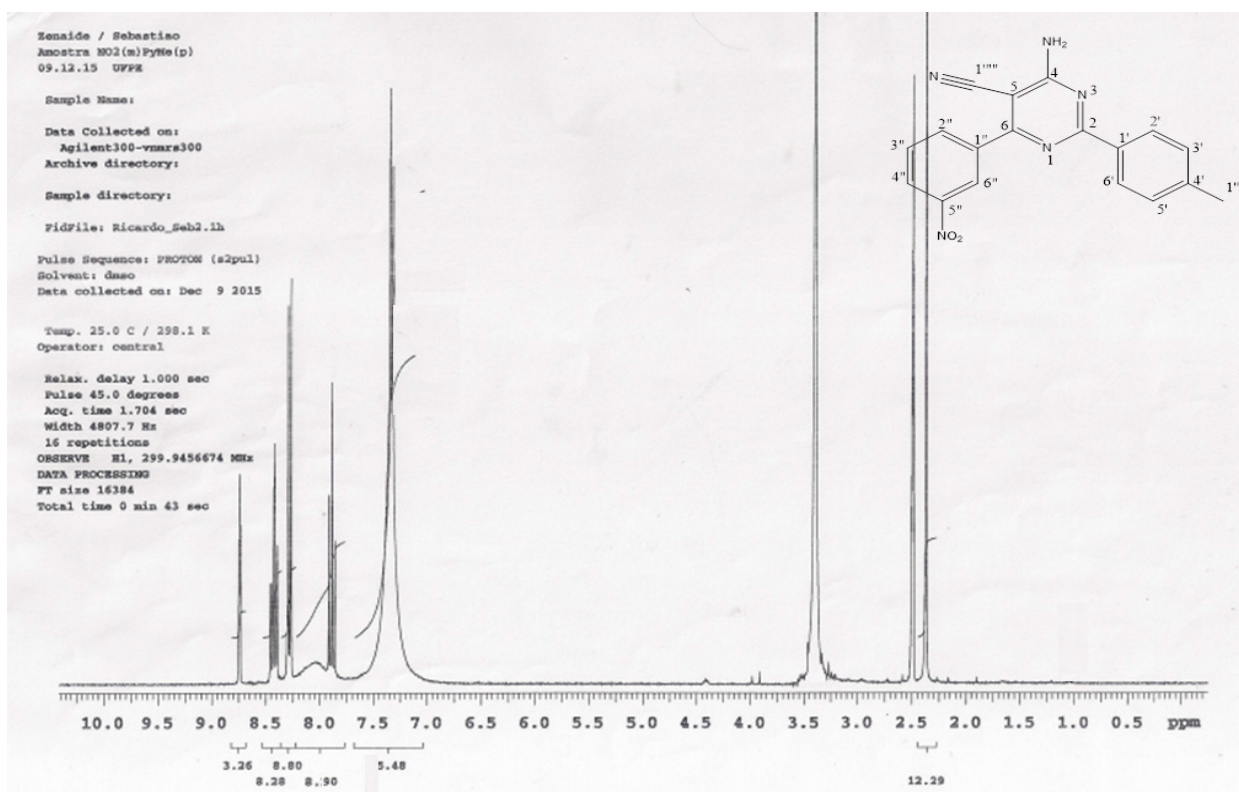


Figura 9

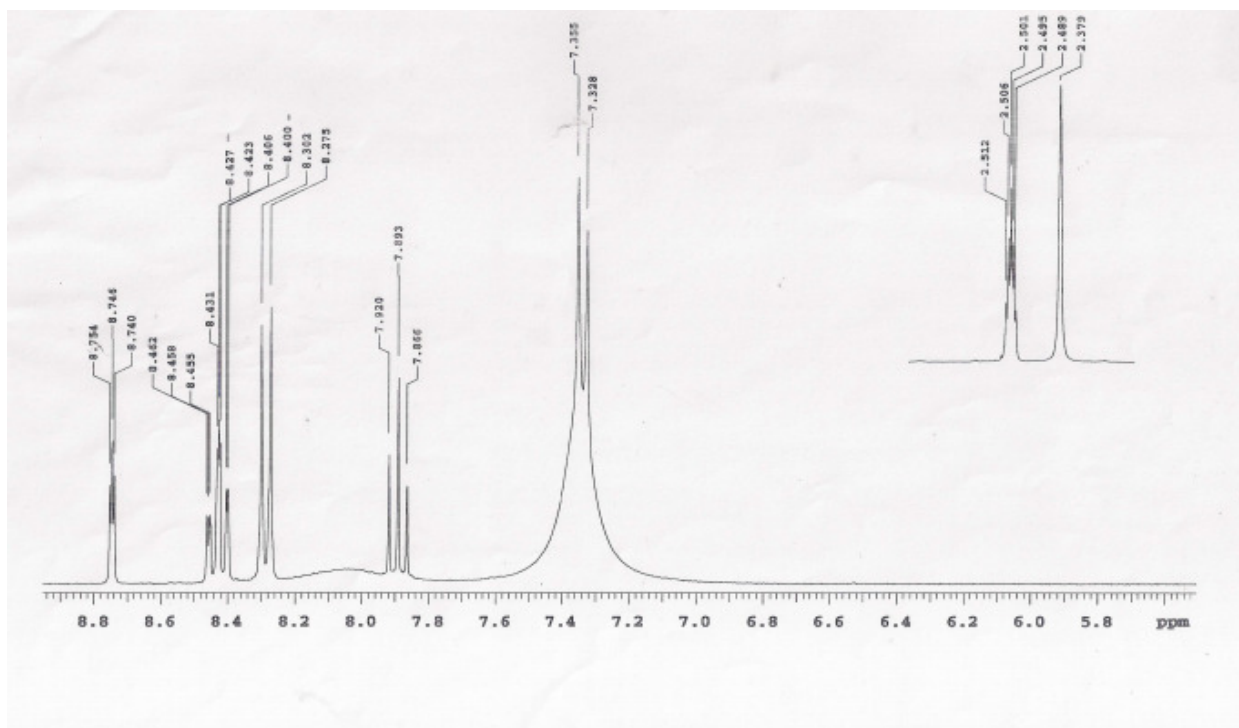


Figura 10

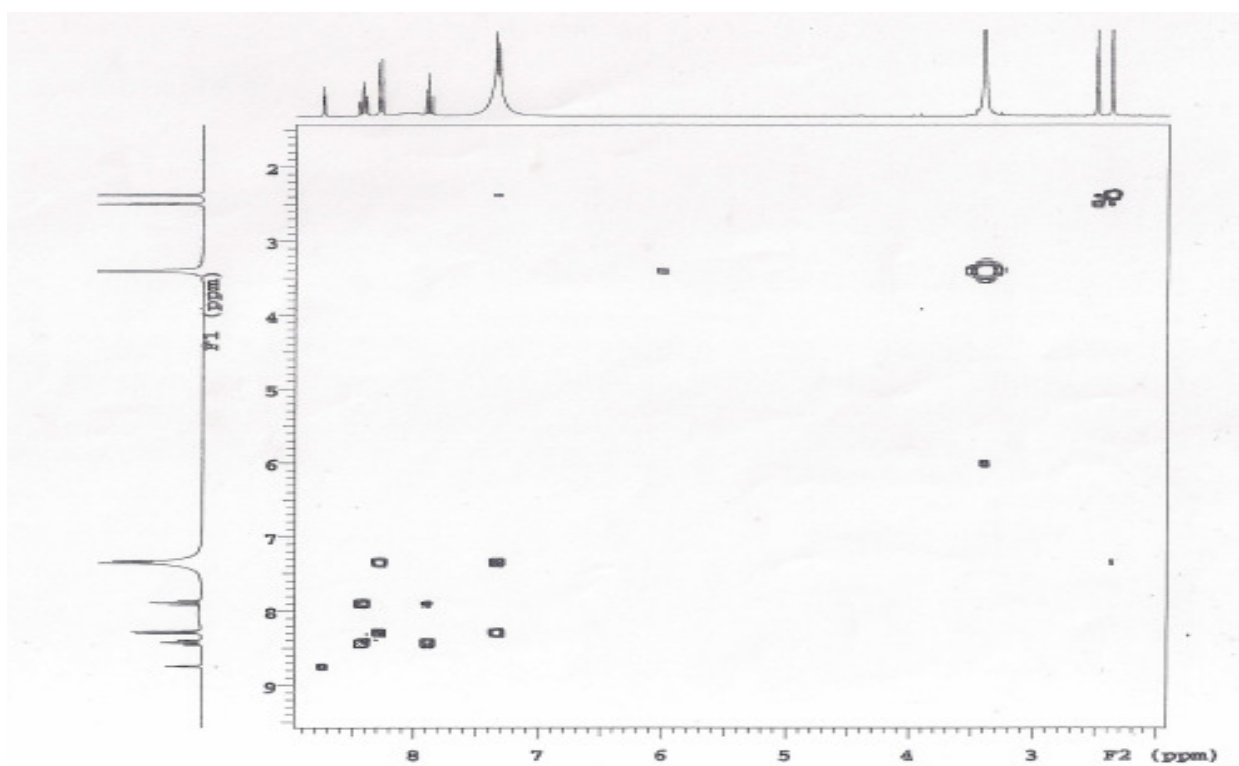


Figura 11

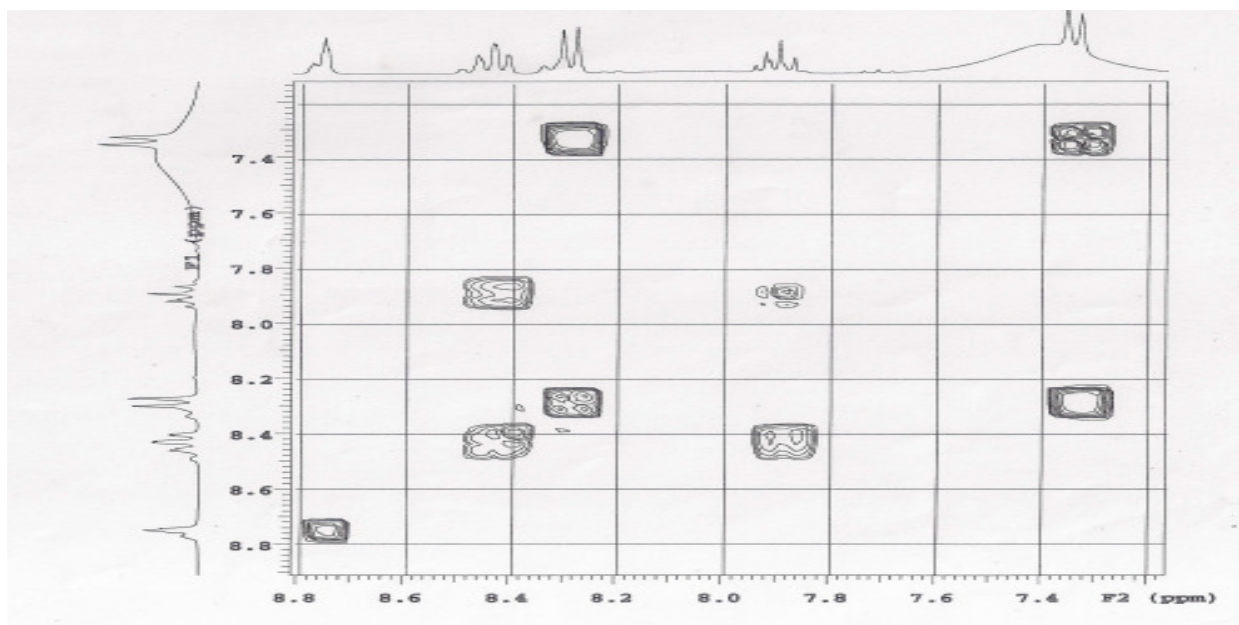


Figura 12

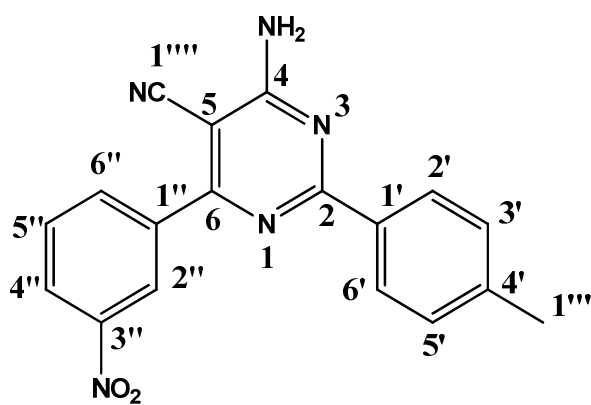


Figura 13

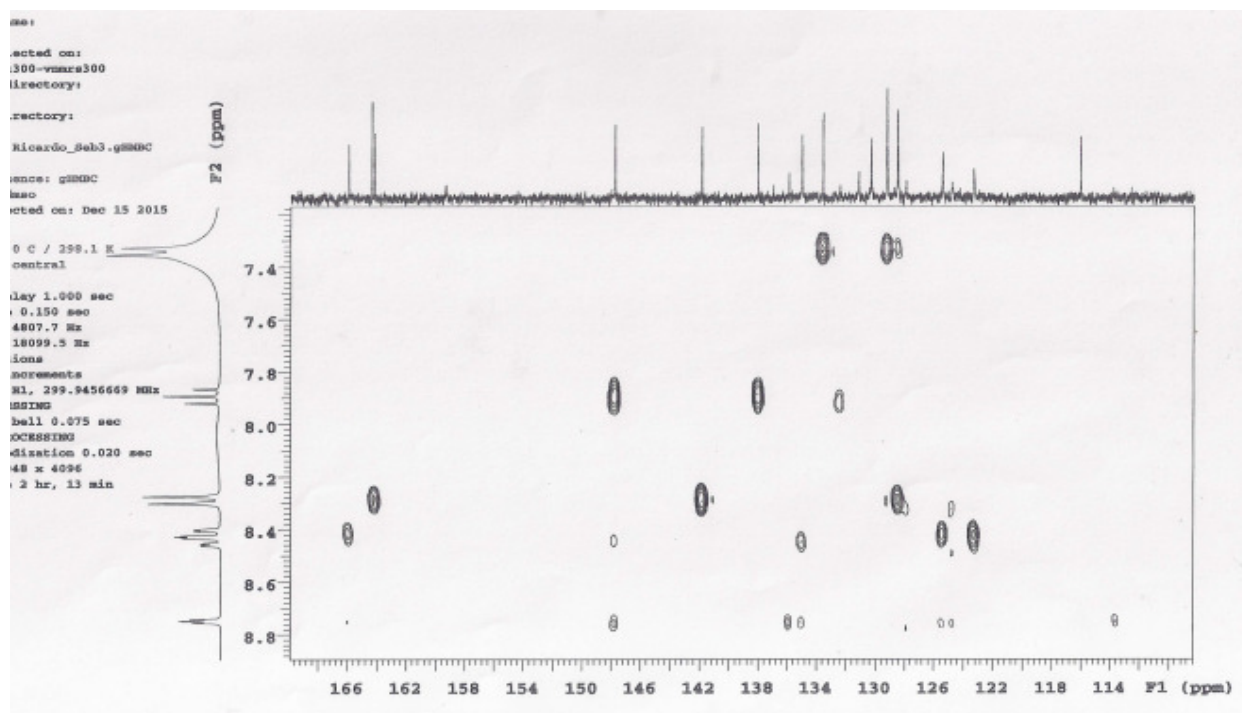


Figura 14

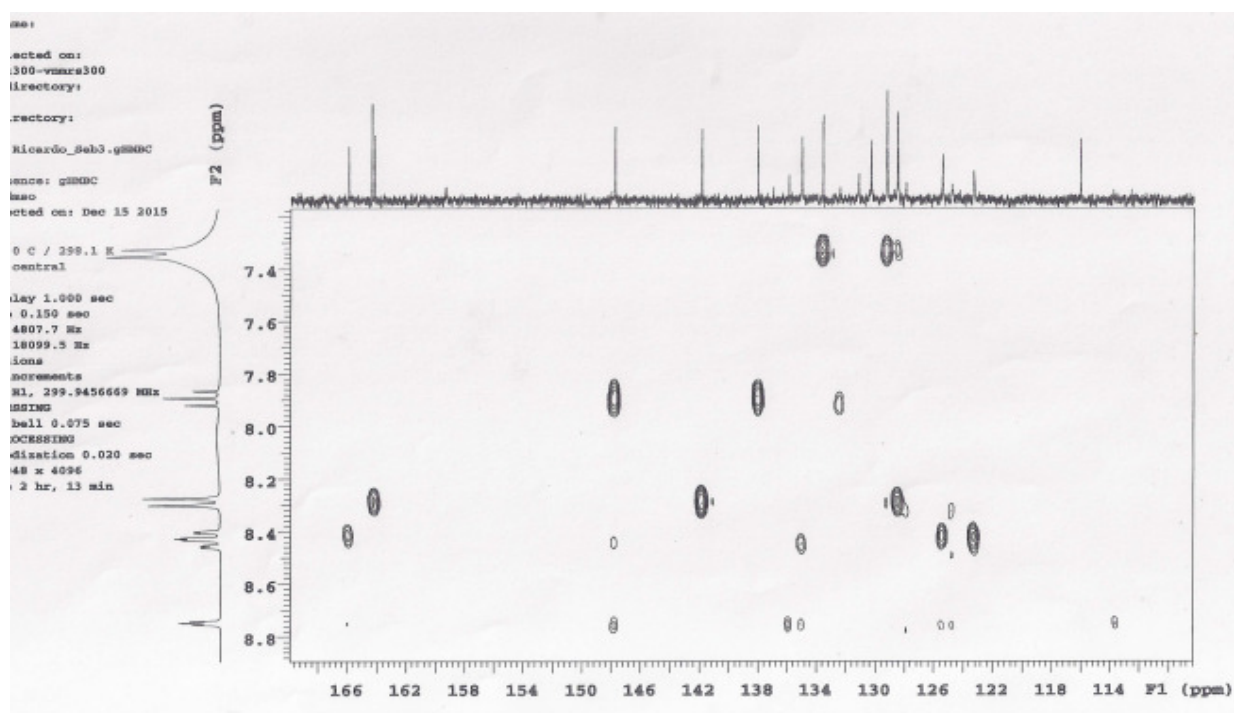


Figura 15

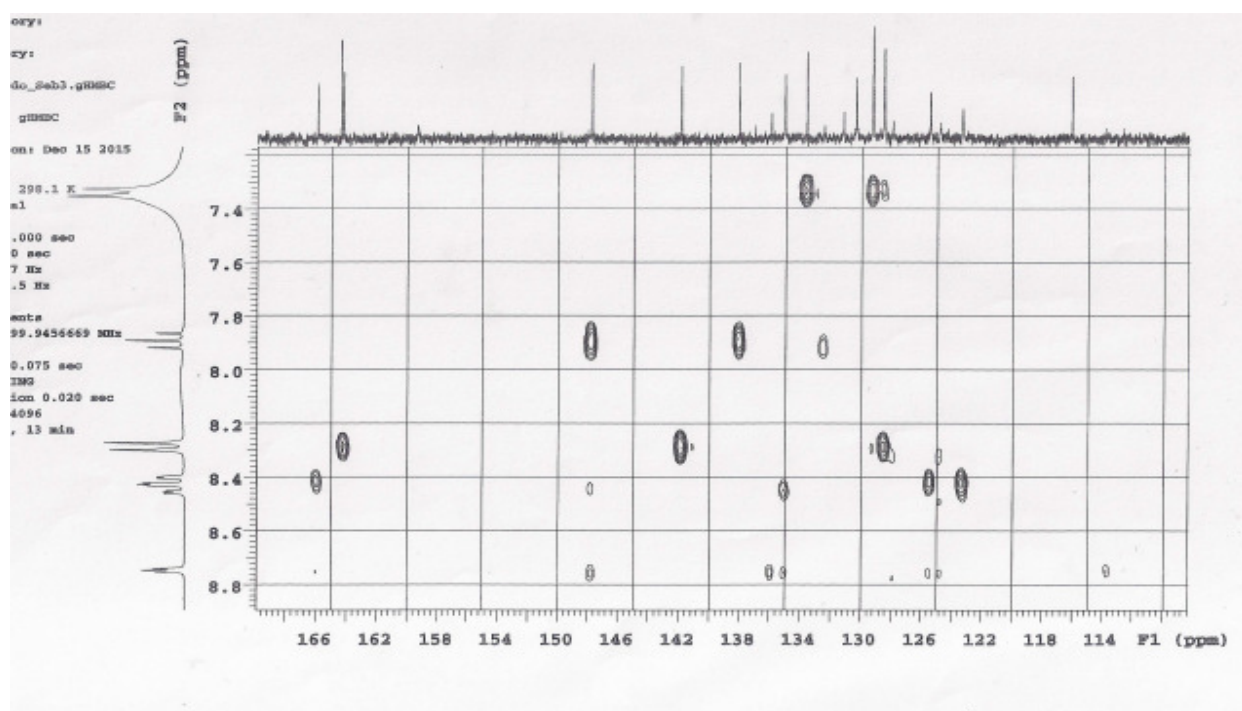


Figura 16

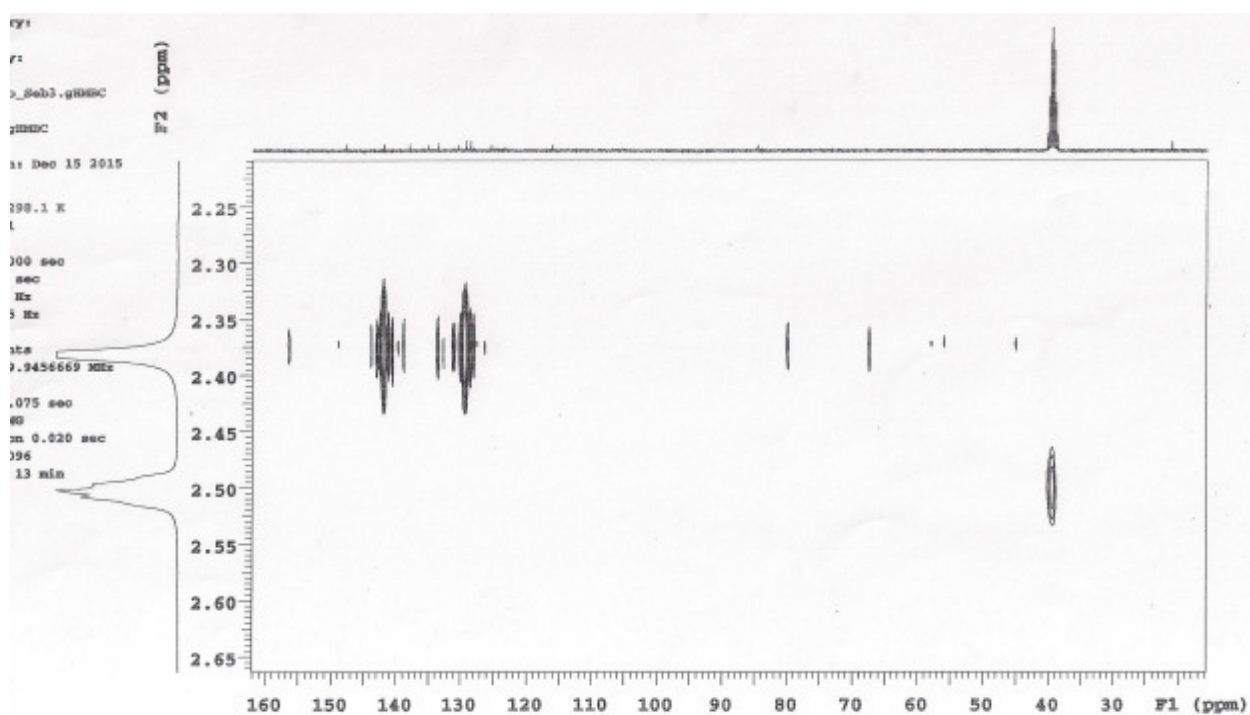


Figura 17

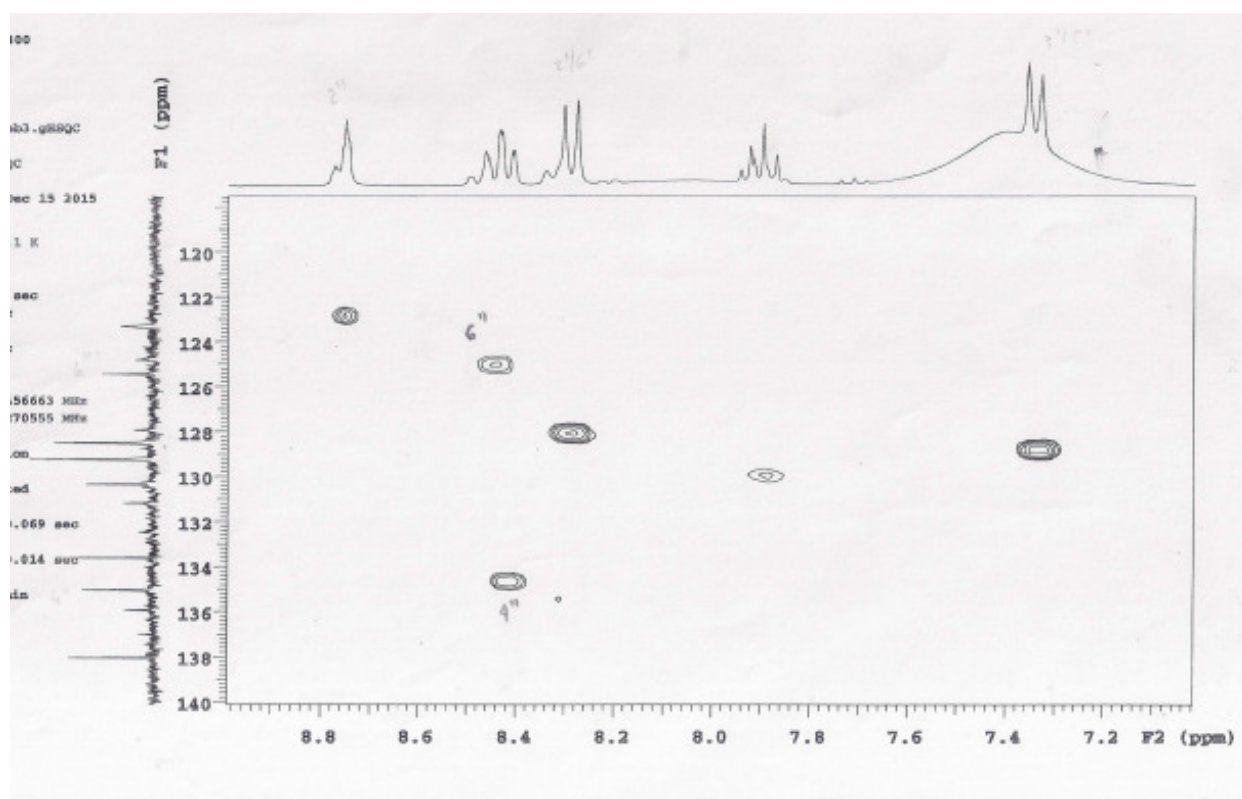


Figura 18

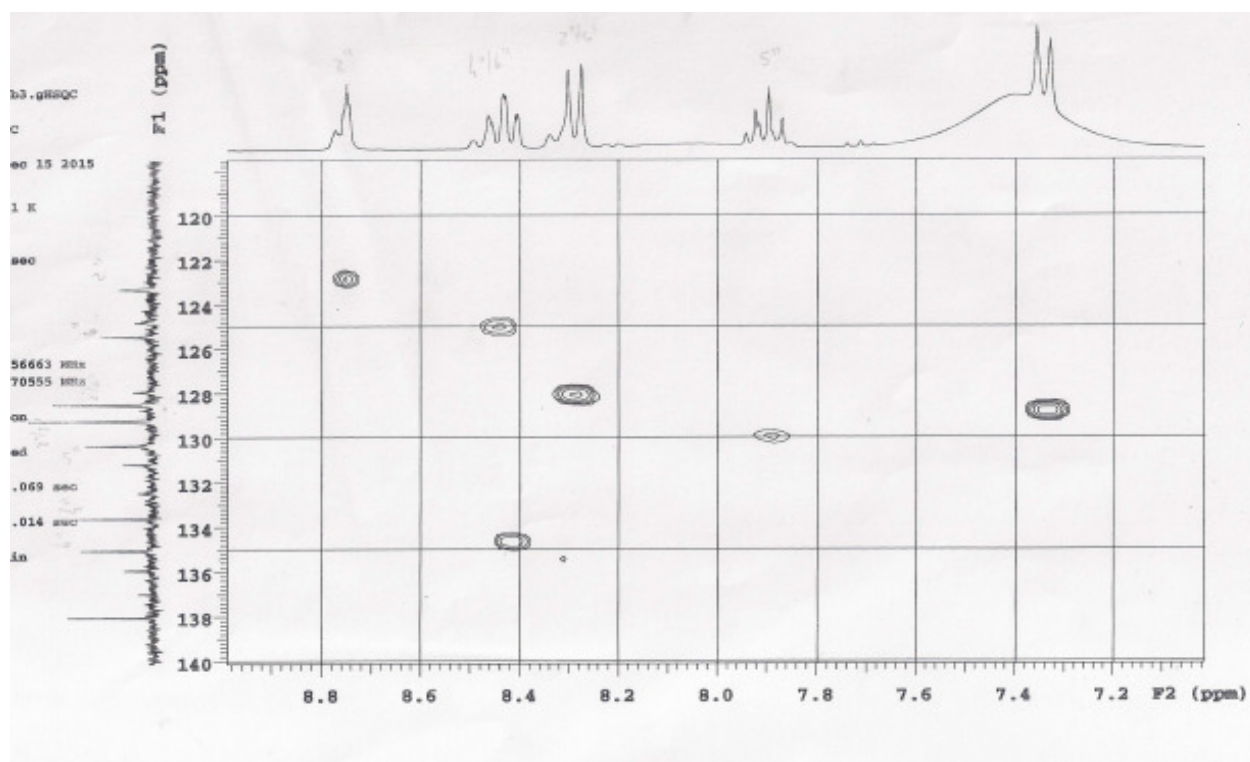


Figura 19

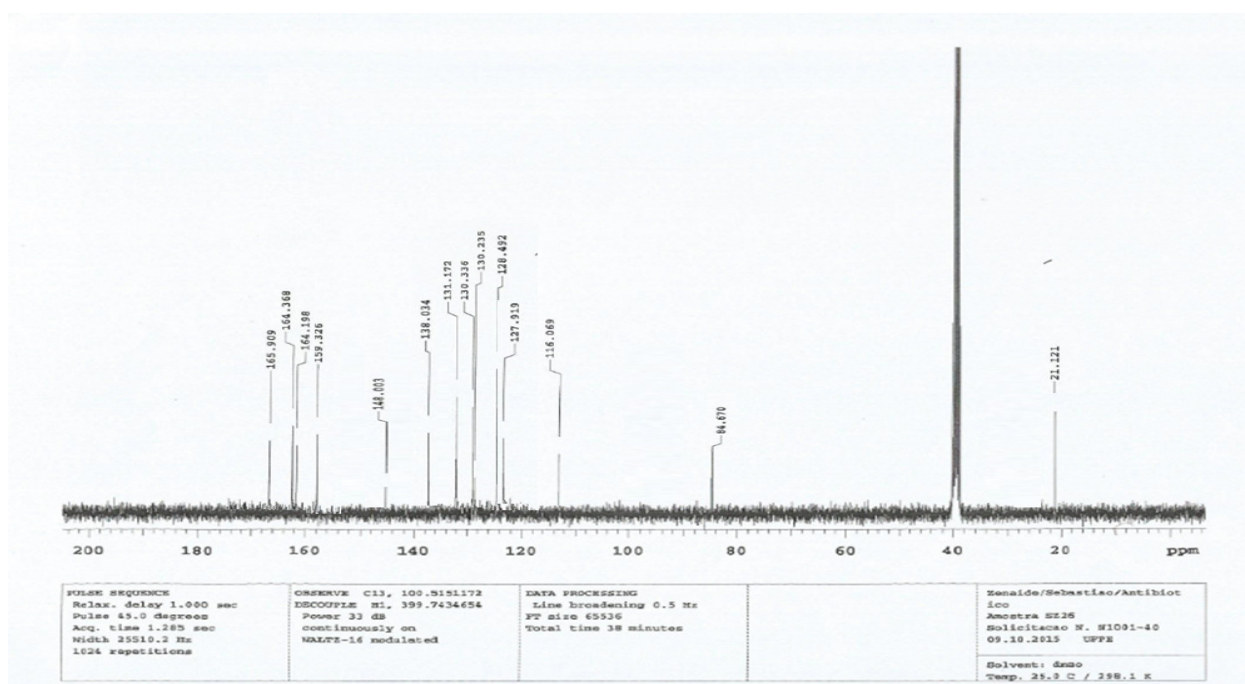


Figura 20

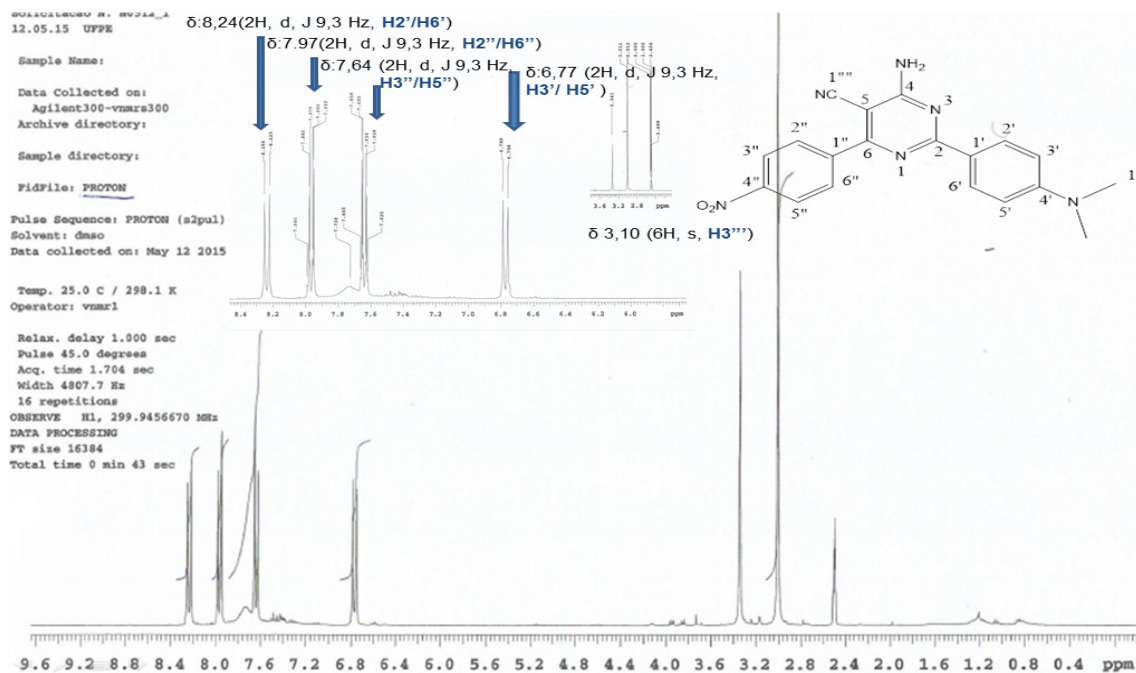


Figura 21

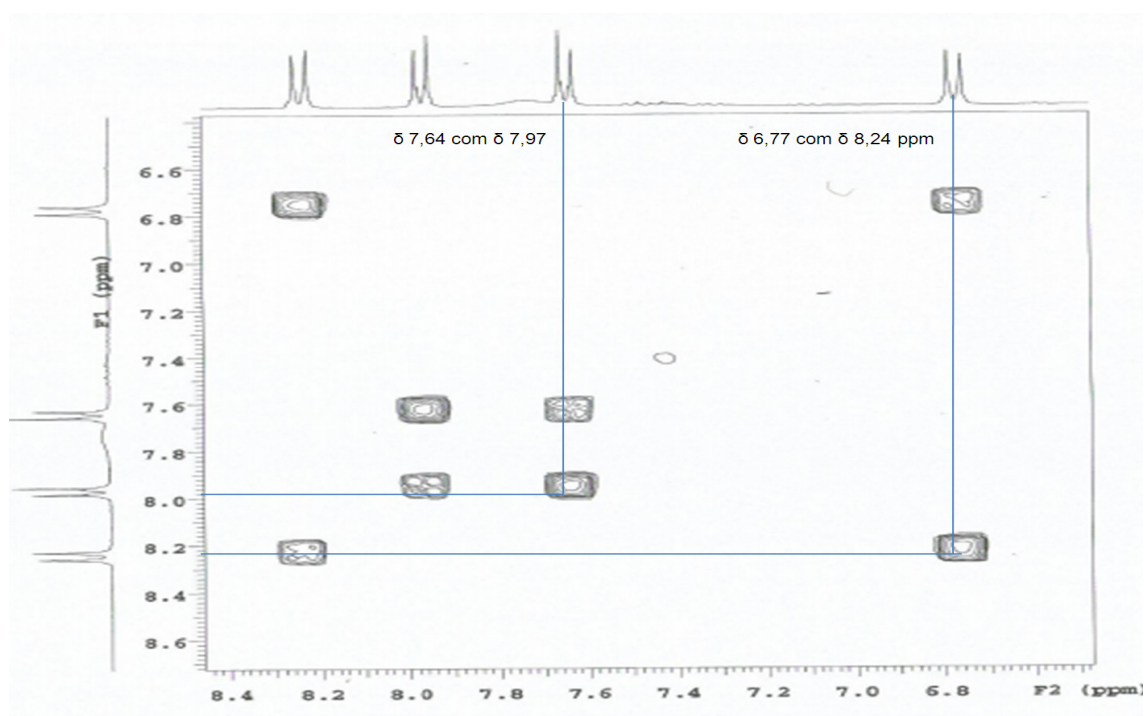


Figura 22

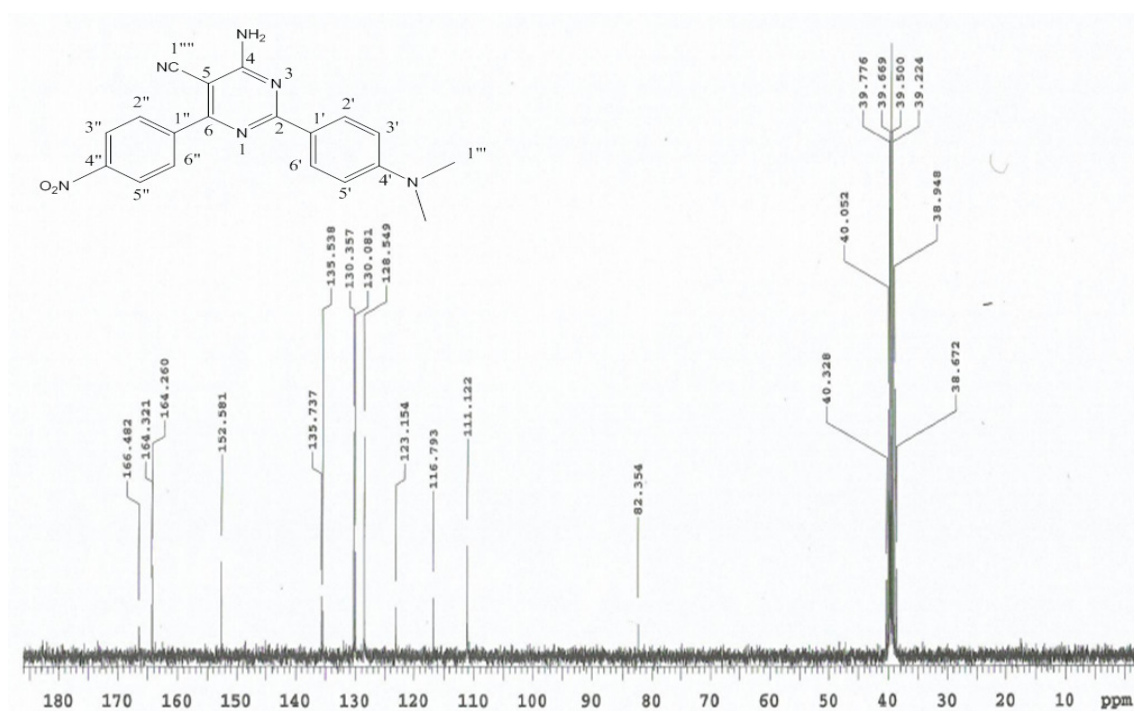


Figura 23

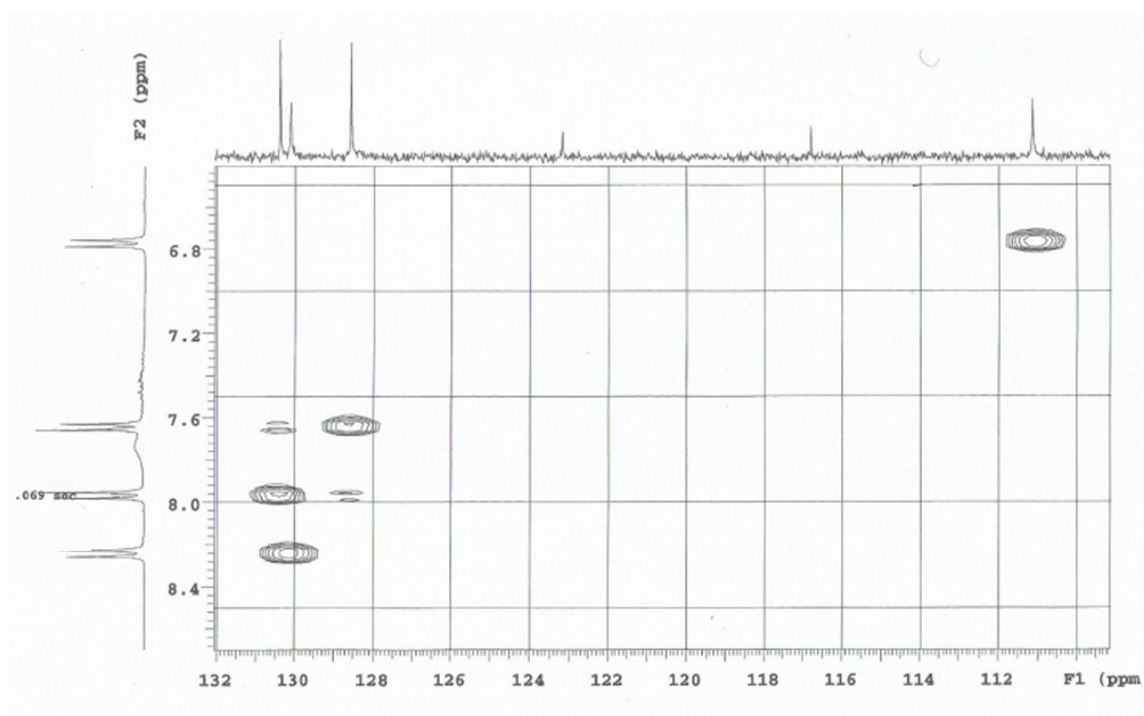


Figura 24

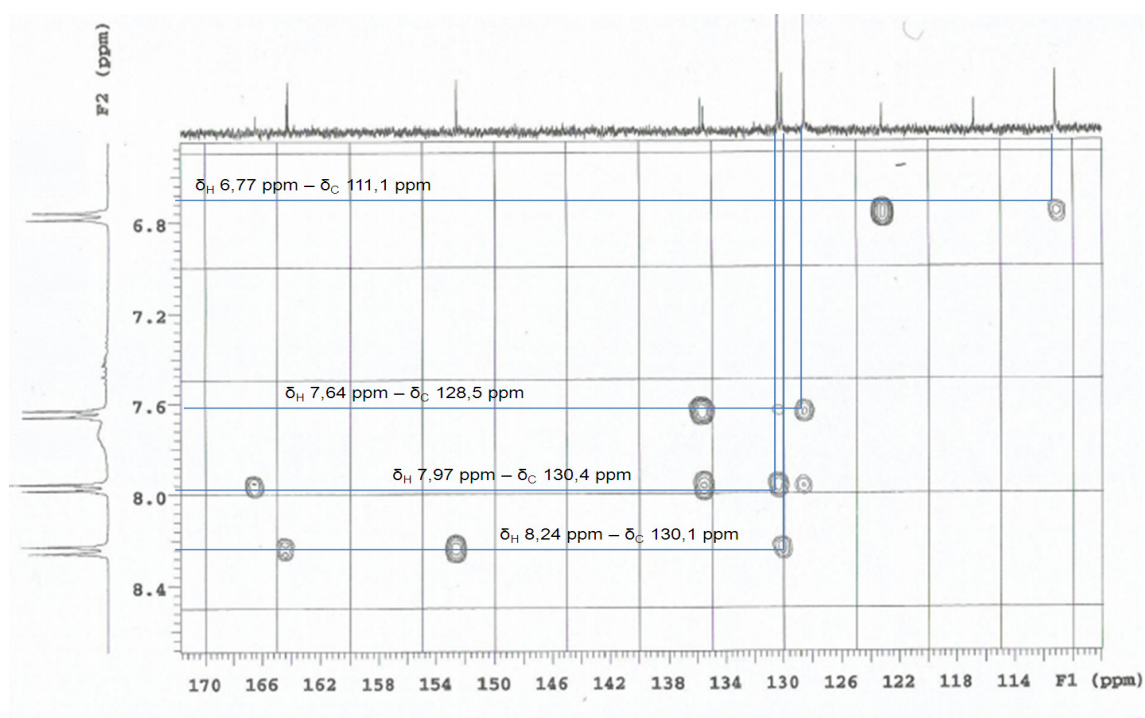


Figura 25

Sinais ^1H NMR	Sinais ^{13}C NMR
δ_{H} 8,24 ppm (núcleos H2' e H6')	δ_{C} 164,2 ppm (núcleo C2) δ_{C} 152,6 ppm (núcleo C4')
	δ_{C} 130,1 ppm (núcleos C2' e C6')
δ_{H} 7,97 ppm (núcleos H2'' e H6'')	δ_{C} 166,5 ppm (núcleo C6) δ_{C} 135,5 ppm (núcleo C4'')
	δ_{C} 130,4 ppm (núcleos C2'' e C6'')
	δ_{C} 128,5 ppm (núcleos C3'' e C5'')
δ_{H} 7,64 ppm (núcleos H3'' e H5'')	δ_{C} 135,7 ppm (núcleo C1'')
	δ_{C} 130,4 ppm (núcleos C2'' e C6'')
	δ_{C} 128,5 ppm (núcleos C3'' e C5'')
δ_{H} 6,77 ppm (núcleos H3' e H5')	δ_{C} 123,1 ppm (núcleo C1')
	δ_{C} 111,1 ppm (núcleos C3' e C5')

Figura 26

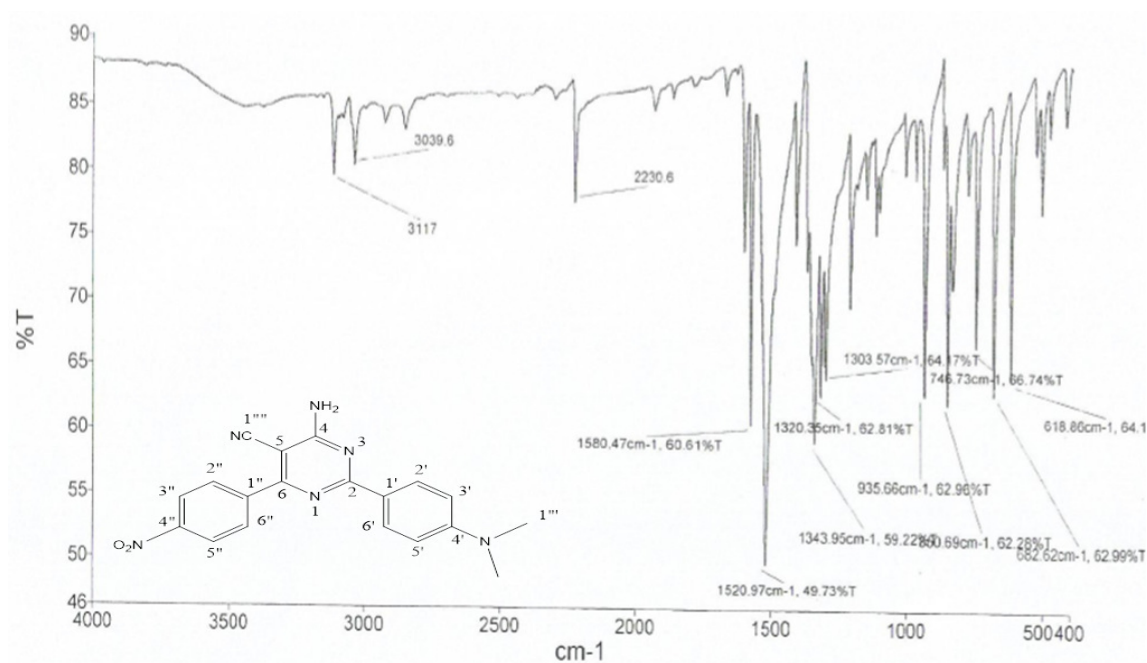


Figura 27

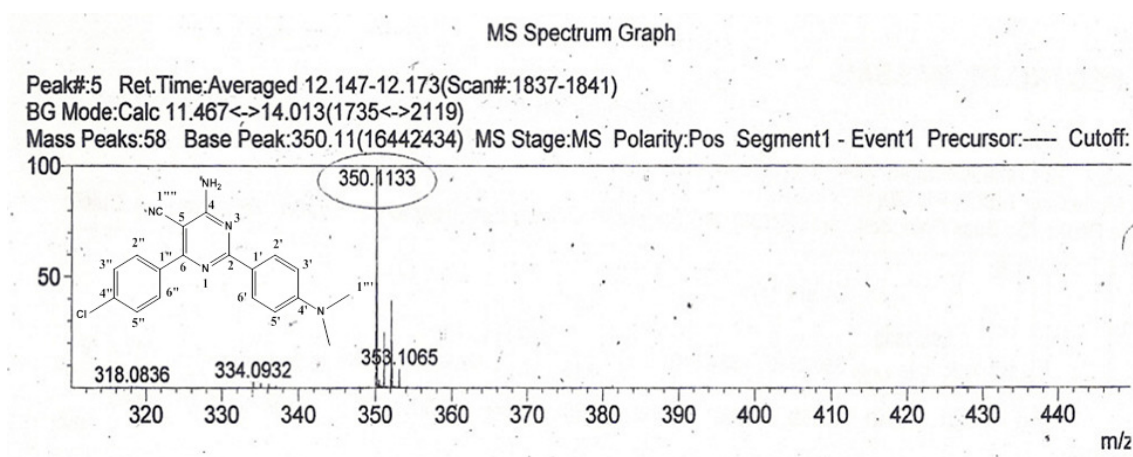


Figura 28

Data File: C:\LabSolutions\Data\Project1\Data File\M0717_15A.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	16	50	F	1	0	1	Se	2	0	1	H
C	4	19	50	S	2	0	1	Br	1	0	1	Na
N	3	5	12	Cl	1	1	6	Te	2	0	0	
O	2	0	10	Fe	2	0	5	I	3	0	1	

Error Margin (ppm): 100

HC Ratio: 0.0 - 200.0

Max Isotopes: all

MSn Iso RI (%): 75.00

DBE Range: 0.0 - 200.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

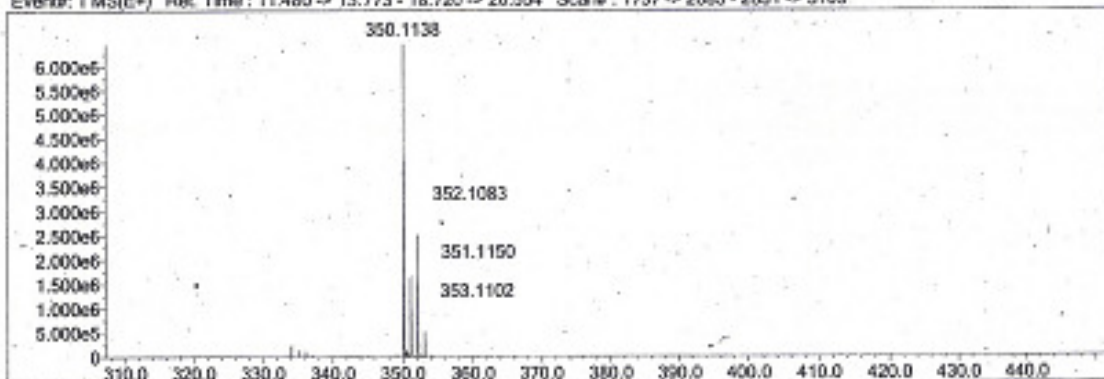
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

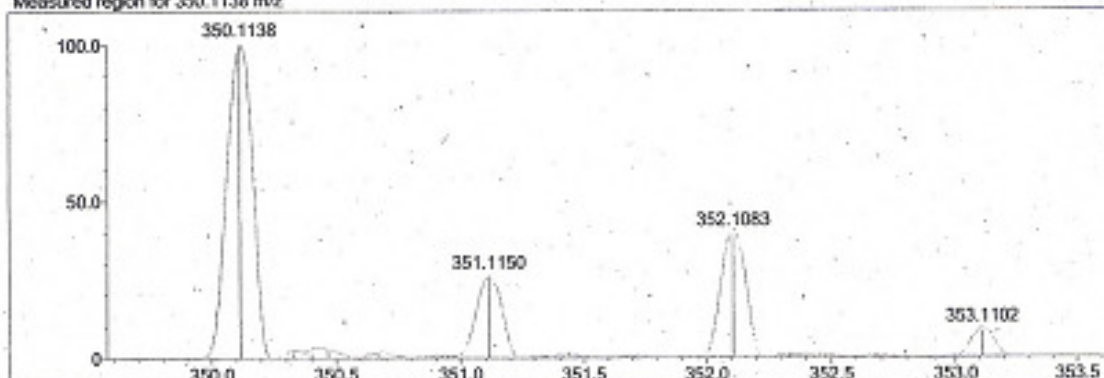
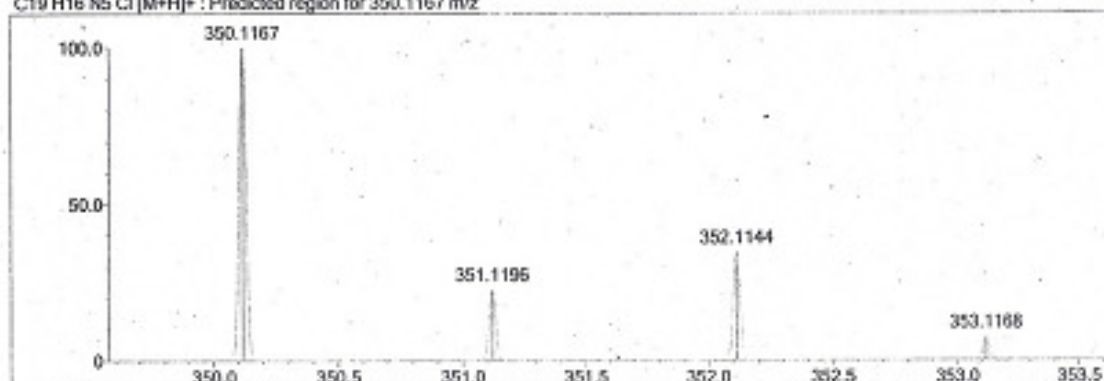
Isotope Res: 10000

Max Results: 5

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 11.480 -> 13.773 - 18.720 -> 20.554 Scan#: 1737 -> 2083 - 2831 -> 3109



Measured region for 350.1138 m/z

C19 H16 N5 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 350.1167 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Diff. (mDa)	Diff. (ppm)	Iso	DBE
1	37.04	C19 H16 N5 Cl	[M+H] ⁺	350.1138	350.1167	-2.9	-8.28	64.76	14.0

Figura 29

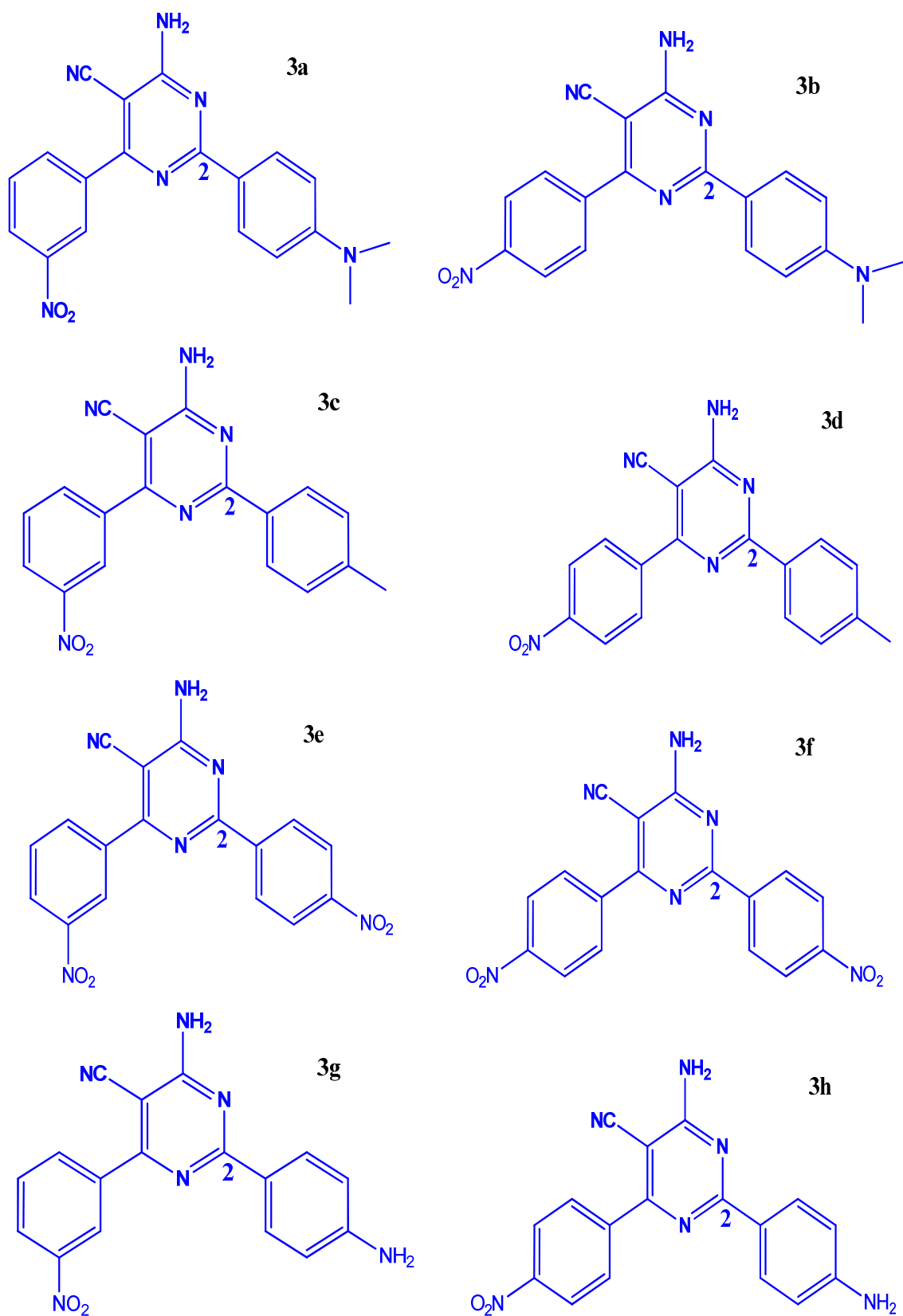


Figura 30

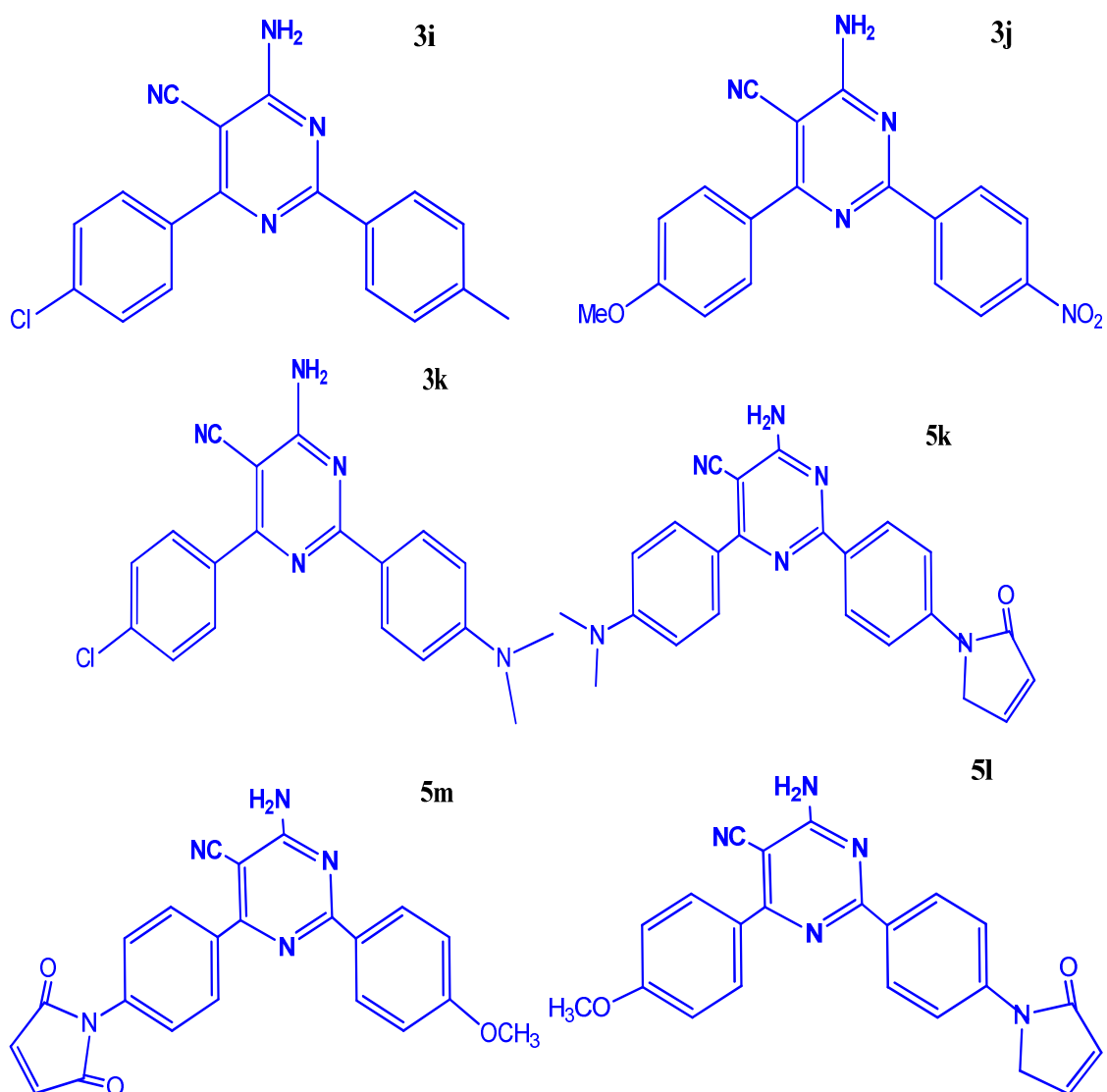


Figura 31

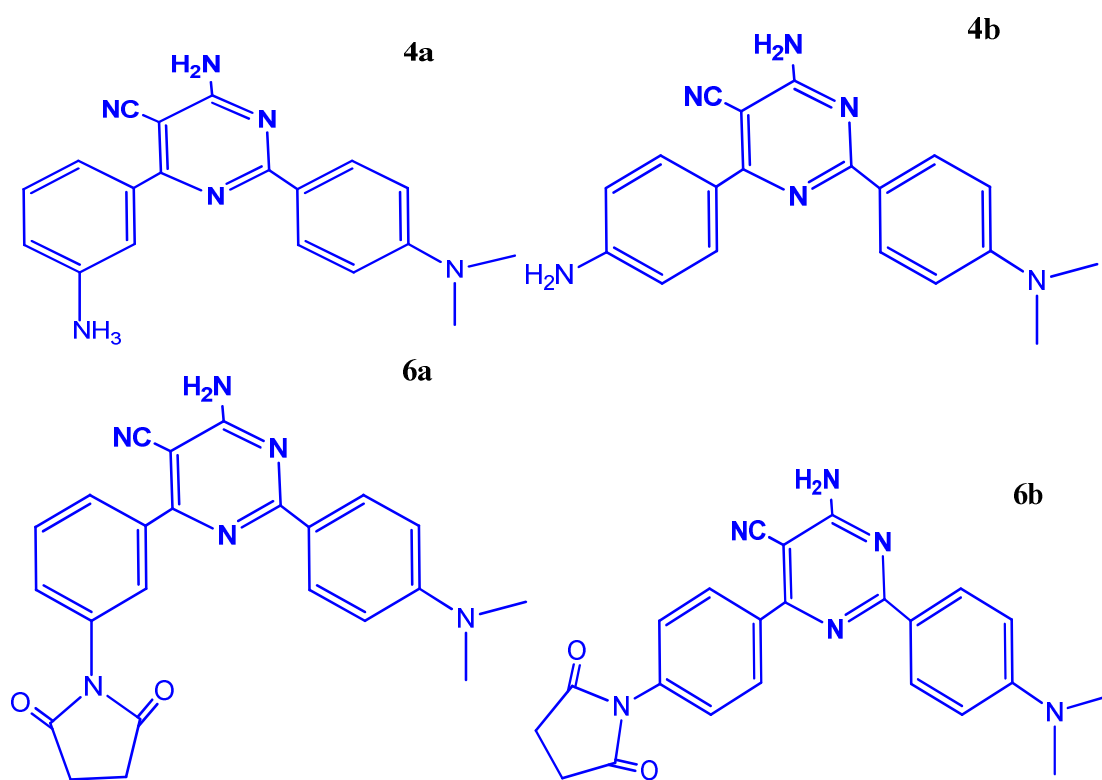


Figura 32

RESUMO

Heterociclos pirimidínicos potencialmente bioativos e respectivo processo de obtenção e elucidação estrutural

A presente invenção refere-se à obtenção e elucidação de uma nova classe de compostos heterocíclicos, derivados da pirimidina, reconhecidas devido à diversidade de atividades biológicas e farmacológicas e pelo conhecimento prévio de inúmeras viabilidades sintéticas. As modificações estruturais obtidas visam à otimização das rotas sintéticas e conferem às novas moléculas diferentes propriedades físicas e químicas, bem como alteram/potencializam suas propriedades biológicas, acarretando em mudanças na distribuição nas células e nos tecidos. Essas discretas modificações estruturais também podem revelar efeitos biológicos que haviam estado latentes ou eclipsados pelos efeitos colaterais do composto protótipo. Sendo assim, esta invenção apresenta, dezoito compostos inéditos e a sua determinação estrutural através de técnicas de RMN de Correlações Bidimensionais: Correlações ^1H - ^1H , HSQC e HMBC foram aplicados aos derivados pirimidínicos, proporcionando a caracterização estrutural dos compostos **3a-l** e **5k-m** além de caracteriza-los por espectroscopia na região do infravermelho e de massas. Esse estudo foi necessário por que verificamos que espectroscopia unidimensional de ^1H e ^{13}C era insuficiente, para a atribuição de todos os sinais. Nesta patente também apresentamos uma proposta sintética para as pirimidinas **3a-b** e **6a-b** utilizando irradiação em forno de micro-ondas, em fase sólida e em solução, desenvolvida para os derivados pirimidínicos **3a-b** e **6a-b**, respectivamente. Esta técnica visa minimizar os custos e uso de solventes que causem impacto ambiental e problemas à saúde, tanto da equipe responsável pela produção dos compostos quanto da população no entorno do laboratório/indústria, uma vez que qualquer processo industrial moderno deve estar sensível às regulamentações ambientais e o alto custo associado ao tratamento, remoção e remediação dos efeitos de resíduos tóxicos. Portanto, esta nova abordagem mostra-se de acordo com à manutenção da boa qualidade de vida e em prol de um ambiente mais sustentável.