



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

(21) BR 102015007515-4 A2

(22) Data do Depósito: 02/04/2015

(43) Data da Publicação: 08/11/2016



(54) **Título:** COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICOS E SEUS DERIVADOS, PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO E SEU RESPECTIVO USO

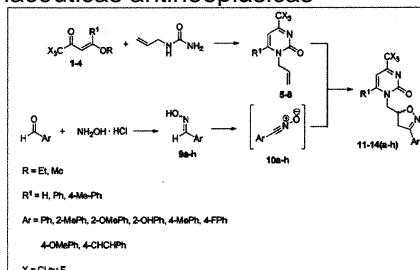
(51) **Int. Cl.:** C07D 413/06; A61P 35/00

(73) **Titular(es):** FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

(72) **Inventor(es):** JENIFER SAFFI, NILO ZANATTA, MARCIO MARÇAL LOBO, CASSIANA MACAGNAN VIAU, SIMONE SCHNEIDER AMARAL, MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS, HELIO GAUZE BONACORSO, JOSIANE MORAES DOS SANTOS

(74) **Procurador(es):** WASHINGTON LUIZ SANTOS DE OLIVEIRA

(57) **Resumo:** COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICOS E SEUS DERIVADOS, PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO E SEU RESPECTIVO USO A presente patente de invenção corresponde a uma classe de compostos sintéticos pirimidínicos quimicamente definidos como 1-(3-aryl-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1H-pirimidin-2-onas, e seus derivados (sais), processo de síntese para sua obtenção, o qual, emprega uma metodologia simplificada com poucos passos reacionais e lapso temporal reduzido, bem como, o respectivo uso da aludida classe de compostos como inibidores potentes e seletivos frente à linhagens humanas tumorais para aplicação como princípio ativo em formulação farmacêuticas antineoplásicas



"COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICOS E SEUS DERIVADOS,
PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO E SEU RESPECTIVO USO"

Campo da Invenção

1. Refere-se a presente patente de invenção, que diz respeito à indústria farmacêutica a uma classe de compostos sintéticos pirimidínicos quimicamente definidos como 1-(3-aryl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-methyl-4-trialomethyl-1*H*-pyrimidin-2-onas, e seus derivados (sais), processo para sua obtenção e seu respectivo uso como agentes antineoplásicos, tendo em vista apresentarem potente atividade antitumoral.

Antecedentes da Invenção

2. O câncer é uma doença complexa que envolve fatores moleculares, celulares e teciduais e que, na maioria dos casos, é originado pela exposição contínua a agentes mutagênicos e carcinogênicos.

3. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer é uma das principais doenças que, ainda nos dias atuais, mais causa óbitos no mundo, no qual em 2008, 7,6 milhões de óbitos estavam diretamente relacionados com a aludida doença.

4. Nada obstante, como principal forma de tratamento, a quimioterapia oncológica era, até recentemente, reservada a etapas avançadas das doenças cancerosas. Hoje a mesma é empregada em fases iniciais do tratamento. Nesse contexto, os nucleosídeos e seus derivados assumem papel de destaque como agentes antitumorais. Essas moléculas interferem na síntese do RNA e do DNA e diversas modificações estruturais tanto na base nitrogenada (purínica ou pirimidínica), quanto na furanose dos nucleosídeos naturais, que tem sido propostas com o intuito de desenvolver um composto líder inédito ou aprimorar a atividade antitumoral de compostos já existentes. Como resultado dessas pesquisas, uma série de análogos sintéticos de nucleosídeos tem sido utilizados na terapia de diversos tipos de câncer.

5. Sendo assim, muitos agentes antitumorais, pela sua capacidade de indução de dano ao DNA, estimulam respostas biológicas como o bloqueio do ciclo celular, a ativação da maquinaria de reparação do DNA ou, ainda a ativação do processo de morte celular por apoptose.

6. Deste modo, muitos agentes antineoplásicos atualmente utilizados, em particular os que são citotóxicos, afetam, em sua maioria apenas uma das características das células cancerosas, o processo de divisão celular, sendo, portanto, apenas antiproliferativos. Além disso, como seu efeito principal é exercido sobre a divisão celular, os mesmos irão afetar todos os tecidos normais que se dividem rapidamente, produzindo então em maior ou menor grau, os conhecidos efeitos colaterais mais comuns, destacando-se: alopecia, xerostomia, dispepsias, distúrbios hematológicos e fadigas.

7. Nesse contexto, todos esses medicamentos além de apresentarem uma gama variada de efeitos colaterais indesejáveis e eficácia limitada, também são considerados de alto custo, fato este, que torna impraticável o tratamento por parte de determinadas famílias (baixa renda) e até mesmo a adoção destes pelo governo. Assim o desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos mais eficazes, menos tóxicos e de custo acessível a todas as classes se torna extremamente necessário para a luta contra câncer.

8. Nada obstante, versando ainda sobre o estado anterior da técnica, ressalta-se que é notório na farmacopéia mundial a existência de diversos agentes antineoplásicos, bem como diversos documentos de patentes (dentre quais destacamos: PI0606459; BR1020130025038A2, IB2010054866; US2011034484; BR1120120324624; JP2012057360; BR1120130249978; BR1120130263555; US2012034880; BR1120130271876; BR1120140103801; US2012062998; BR1120140150664; EP2012075688; BR1120140170533; EP2013050971; US2013027361; BR1120140229325; EP2013054768; BR0215463A; BR9205645A; BR9205906A; BR9801307A; BR102012001450; BR102012033802A2; BR102012033804A2; WO2012140114; JP0213615; PI0216272-5A2; JP2007067250; PI0715460-7; PI0804816-9A2; PI08106827; US2008069974; PI0815563-1; PI0923349-0; FR09052475; PI9909541-6; PI0010082; PI0108064; PI0109672; PI0203747; PI0213424; PI0408380; PI0502657; PI0502766; PI0511988; PI0612542; PI0615196; PI0617057; PI0708148; PI0713031; PI0718966; PI1002523; PI1005474; PI1100733; PI9107070; PI9610601; PI9702918; PI9810312; PI9812426; MI94A000610), que reivindicam a propriedade de agentes antineoplásicos, todavia tais

medicamentos e documentos não descrevem o emprego da classe de compostos sintéticos pirimidínicos quimicamente definidos como 1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas, e seus derivados (sais), como princípio ativo em formulações de agentes antineoplásicos.

9. Destaca-se ainda que não foram encontrados na literatura, documentos antecipando ou sugerindo a utilização das moléculas providas na presente invenção, como agentes antineoplásicos, de forma que a tecnologia aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

10. Todavia, somente o documento de patente WO03018577(A1), descreve um processo para obtenção de nucleosídeos com atividade antiviral, processo este, assinalado análogo ao proposto na presente invenção, porém considerado um processo complexo e extenso que envolve principalmente as seguintes etapas: a) proteção dos nitrogênios *N*-1 e *N*-3 da pirimidinona; b) desproteção de *N*-1 c) a *N*-alquilação com álcool alílico através da metodologia de Mitsunobu. Outrossim, em detrimento do processo elencado, a síntese utilizada no presente invento possui a vantagem de ser convergente uma vez que abarca a etapa de ciclização e *N*-alquilação em um único passo, ou seja, sem a necessidade de proteger o nitrogênio *N*-3 da pirimidinona. Já a etapa de ciclização dos 4,5-diidroisoxazóis em ambos os processos envolve a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre as 1-*alil*-pirimidinonas e diferentes óxidos de nitrila. Ressalta-se ainda que o documento WO03018577(A1) descreve a cloração das oximas com hipoclorito de sódio (NaOCl) ao longo de 4 (quatro) dias, onde no processo proposto na presente invenção emprega *N*-clorosuccinimida (NCS) por um período curto de apenas 4 (quatro) horas.

Sumário da Invenção

11. Destarte, a presente invenção tem por objetivo primário provê uma classe de compostos sintéticos pirimidínicos quimicamente definido como 1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas, e seus derivados (sais) e demonstrar a eficácia e potente ação antitumoral de algumas dessas moléculas, a qual é fundamentada na:

- a) Sensibilidade superior das isoxazolil-pirimidinas frente às linhagens humanas tumorais quando comparada ao antineoplásico clássico utilizados na clínica, mitoxantrona (MXT);
 - b) Seletividade a um único tipo de câncer; moléculas específicas a apenas um único tipo de linhagem humana tumoral;
 - c) Moléculas com citotoxicidade baixa em linhagem não tumoral;
 - d) Farmacodinâmica múltipla, moléculas que apresentam vários tipos de mecanismos de ação nas linhagens humanas tumorais.
12. É, adicionalmente, um objeto da presente invenção, processo (síntese) para obtenção das 1-(3-aryl-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1H-pirimidin-2-onas, o qual, compreende as seguintes etapas:
- a) Ciclização dos isoxazóis;
 - b) Purificação dos procedimentos a partir de simples recristalização em clorofórmio ou em etanol;
 - c) Mistura de 1,3 mmol de NCS e 1,0 mmol de HCl 37% em um balão contendo 8 mL de THF e 1,2 mmol das oximas **9a-h** e agitação magnética constante da mistura à temperatura ambiente, durante 4 (quatro) horas;
 - d) Adição de 1,0 mmol das alilpirimidinonas **5-8** à mistura e, posteriormente gotejamento de 3,9 mmols de trietilamina;
 - e) Elevação da temperatura do sistema até o refluxo e agitação durante 16 (dezesesseis) horas;
 - f) Concentração do produto em evaporador rotatório à pressão reduzida;
 - g) Extração dos sais gerados com água deionizada e diclorometano;
 - h) Lavagem da fase orgânica com solução de HCl 3% (1 x 20 mL) e água deionizada (2 x 40 mL);
 - i) Secagem com sulfato de sódio anidro e posterior filtragem;
 - j) Remoção do solvente por meio de evaporador rotatório à pressão reduzida;
 - k) Purificação dos produtos através de recristalização em clorofórmio ou em etanol.

13. O processo ora proposto na presente invenção apresenta uma série de vantagens, na medida em que emprega:

- a) Metodologia convergente em poucos passos reacionais para a formação das 1-alil-pirimidinonas;
- b) Metodologia simplificada que não apresenta a necessidade de realizar etapas adicionais de proteção e desproteção tanto na pirimidinona quanto para a formação das oximas desejadas;
- c) Redução do tempo reacional na etapa de cloração das oximas de 4 (quatro) dias para 4 (quatro) horas;
- d) Purificação eficiente dos compostos realizada por recristalização, um método mais simples e rápido que a cromatografia em coluna.

14. É, adicionalmente, um objeto da presente invenção, o uso da classe de compostos 1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trilometil-1*H*-pirimidin-2-onas, e seus derivados (*sais*), como agentes antineoplásicos em formulações farmacêuticas, tendo em vista sua potente atividade antitumoral.

15. A presente patente de invenção, bem como o potencial antitumoral das 1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trilometil-1*H*-pirimidin-2-onas e seus derivados (*sais*), poderão ser melhor compreendidos após avaliação das figuras anexas, que contém inclusive descrição detalhada.

Breve Descrição das Figuras

16. A figura 1 é um esquema que ilustra as condições reacionais de cicloadição de 1,3-dipolar entre as 1-alil-(6-*aril*)-4-trilometil-1*H*-pirimidin-2-onas e diferentes óxidos de Benzonitrila.

17. A figura 2 é um gráfico que ilustra a atividade antiproliferativa do composto **11c** na linhagem T24.

18. A figura 3 é um gráfico que ilustra a curva não linear do composto **11c**, usando os dados de viabilidade expressos na figura 5.

19. A figura 4 é um gráfico que ilustra a atividade antiproliferativa do composto **14a** na linhagem HepG2.

20. A figura 5 é um gráfico que ilustra a curva não linear do composto **14a**, usando os dados de viabilidade expressos na figura 3.

21. A figura 6 é um gráfico que ilustra a atividade antiproliferativa do composto **14e** na linhagem CACO-2.

22. A figura 7 é um gráfico que ilustra a curva não linear do composto **14e**, usando os dados de viabilidade expressos na figura 1.
23. A figura 8 é um gráfico que ilustra a genotoxicidade do composto **11c** na linhagem T24, utilizando Metilmetano sulfonato como controle positivo.
24. A figura 9 é um gráfico que ilustra a genotoxicidade do composto **14a** na linhagem HepG2, utilizando Metilmetano sulfonato como controle positivo.
25. A figura 10 é um gráfico que ilustra a genotoxicidade do composto **14e** na linhagem CACO-2, utilizando Metilmetano sulfonato como controle positivo.
26. A figura 11 é um gráfico que ilustra a indução da produção de ROS nas células T24 pelo composto **11c**, utilizando Peróxido de Hidrogênio (H₂O₂) como controle positivo.
27. A figura 12 é um gráfico que ilustra a indução da produção de ROS nas células HepG2 pelo composto **14a**, utilizando Peróxido de Hidrogênio (H₂O₂) como controle positivo.
28. A figura 13 é um gráfico que ilustra a indução da produção de ROS nas células CACO-2 pelo composto **14e**, utilizando Peróxido de Hidrogênio (H₂O₂) como controle positivo.

Descrição Detalhada da Invenção

29. De acordo com estas figuras e suas referências a presente patente de invenção, tem por objetivo sintetizar uma classe de compostos quimicamente definidos como 1-(3-aryl-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas e seus derivados: 1-(3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-metil-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11a**); 1-(3-(4-fluorfenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11b**); 1-(3-(2-metilfenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11c**); 1-(3-(4-metilfenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11d**); 1-(3-(4-hidroxifenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11e**); 1-(3-(2-metoxifenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11f**); 1-(3-(4-metoxifenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11g**); 1-(3-((*E*)-estiril-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11h**); 6-fenil-1-(3-(fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**12a**); 6-fenil-1-(3-(4-fluorfenil-4,5-dihidroisoxazol-

5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**12b**); 6-fenil-1-(3-(2-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**12f**); 6-(4-metilfenil)-1-(3-(4-fluorfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**13b**); 6-(4-metilfenil)-1-(3-(2-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**13c**); 6-(4-metilfenil)-1-(3-(4-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**13d**); 6-(4-metilfenil)-1-(3-(2-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**13f**); 6-(4-metilfenil)-1-(3-(4-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**13g**); 1-(3-(fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14a**); 1-(3-(4-fluorfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14b**); 1-(3-(2-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14c**); 1-(3-(4-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14d**); 1-(3-(2-hidroxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14e**); 1-(3-(2-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14f**); 1-(3-(4-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14g**); 1-(3-*E*-estiril-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14h**), caracterizados como inibidores potentes e seletivos de células humanas tumorais para posterior aplicação como princípio ativo em formulações farmacêuticas antineoplásicas. Esses compostos foram obtidos a partir de reação de cicloadição 1,3-dipolar entre as 1-alil-(6-aryl)-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas (**5-8**) e diferentes óxidos de benzonitrila (**10a-h**), conforme ilustra a figura 1.

30. O presente invento, adicionalmente, descreve o processo de aquisição da classe de compostos supramencionados, onde a metodologia para tal síntese, mostrou-se altamente regiosseletivas permitindo a obtenção do isoxazol substituído nas posições 3 e 5 como único produto. Na etapa de ciclização dos isoxazóis, os procedimentos aplicados forneceram bons rendimentos (58 - 99%) e os compostos puderam ser purificados a partir de simples recristalização em clorofórmio ou etanol. Em termos de rendimentos globais, os resultados são igualmente promissores, pois apresentaram valores entre 61 e 91%, conforme ilustra a figura 1 e a tabela abaixo:

Tabela 1: Condições de reação e características dos compostos 11a-h-14a-h

Reagentes ^[a]	Produtos	R ¹	Ar	X	Rendimentos ^[b] (%)
5 + 9a	11a	H	Ph	F	92
5 + 9b	11b	H	4-FPh	F	84
5 + 9c	11c	H	2-MePh	F	99
5 + 9d	11d	H	4-MePh	F	86
5 + 9e	11e	H	2-OHPh	F	55
5 + 9f	11f	H	2-OMePh	F	92
5 + 9g	11g	H	4-OMePh	F	99
5 + 9h	11h	H	Estiril	F	58
6 + 9a	12a	Ph	Ph	F	97
6 + 9b	12b	Ph	4-FPh	F	95
6 + 9f	12f	Ph	4-OMePh	F	86
7 + 9b	13b	4-MePh	4-FPh	F	81
7 + 9c	13c	4-MePh	2-MePh	F	97
7 + 9d	13d	4-MePh	4-MePh	F	99
7 + 9f	13f	4-MePh	2-OMePh	F	81
7 + 9g	13g	4-MePh	4-OMePh	F	81
8 + 9a	14a	H	Ph	Cl	98
8 + 9b	14b	H	4-FPh	Cl	83
8 + 9c	14c	H	2-MePh	Cl	97
8 + 9d	14d	H	4-MePh	Cl	80
8 + 9e	14e	H	2-OHPh	Cl	61
8 + 9f	14f	H	2-OMePh	Cl	99
8 + 9g	14g	H	4-OMePh	Cl	94
8 + 9h	14h	H	Estiril	Cl	59

^[a] Condições Reacionais: 1) Pirimidinonas (1,0 mmol), Oximas (1,2 mmols), NCS (1,3 mmol), THF, HCl (37%) (1,0 mmol), 4 h, t.a.; 2) Et₃N (3,9 mmols). ^[b] Resultados em finalização.

31. Em um balão contendo 8 mL de THF e 1,2 mmol das oximas **9a-h**, foi adicionado 1,3 mmol de NCS e 1,0 mmol de HCl 37%. Esta mistura permaneceu sob agitação magnética constante, à temperatura ambiente, durante 4 (quatro) horas. Após, foi adicionado 1,0 mmol das pirimidinonas **5-8** e, gota a gota, foi

adicionado 3,9 mmols de trietilamina. Posteriormente, elevou-se a temperatura do sistema até o refluxo e deixou-se reagindo durante 16 (dezesesseis) horas.

32. Em seguida, o produto foi concentrado em um evaporador rotatório à pressão reduzida e separado dos sais gerados através de extração, utilizando água deionizada e diclorometano como solvente.

33. Em ato contínuo, a fase orgânica foi lavada com solução de HCl 3% (1 x 20 mL) e água deionizada (2 x 40 mL), seca com sulfato de sódio anidro e devidamente filtrada. O solvente também foi removido por meio de evaporador rotatório à pressão reduzida. Os produtos desejados foram obtidos sob a forma de sólidos estáveis e foram purificados através de recristalização em clorofórmio ou em etanol.

34. As condições reacionais apresentadas foram estabelecidas após a realização de alguns ensaios de otimização das reações de cicloadição 1,3-dipolares entre os óxidos de nitrila e as *N*-alil-pirimidinonas selecionadas, conforme ilustração na figura 1.

35. As 1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil-(6-*aril*)-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas sintetizadas na presente invenção foram identificadas através de experimentos de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H), Carbono-13 (RMN ¹³C), experimentos de 2D HMBC, análise elementar e por difração de Raios X, os quais, forneceram os seguintes dados:

36. **Experimento 01:** 1-(3-fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trifluorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11a**): Sólido branco, 92%, P.F. = 181 – 182 °C (recristalizado em etanol) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 8,57 (d, *J* = 6,6, 1H, H-6), 7,67 (dd, *J* = 6,6, 3,1, 2H, Ar), 7,49 – 7,43 (m, 3H, Ar), 6,90 (d, *J* = 6,6, 1H, H-5), 5,16 – 5,06 (m, 1H, H-5'), 4,28 (dd, *J* = 13,5, 3,8, 1H, H-7), 4,11 (dd, *J* = 13,5, 8,1, 1H, H-7), 3,62 (dd, *J* = 17,3, 10,6, 1H, H-4'), 3,39 – 3,31 (m, 1H, H-4') ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 161,6 (q, *J* = 35,3, C-4), 157,2 (C-3'), 155,5 (C-6), 154,7 (C-2), 130,5, 129,1, 129,0, 126,9 (Ar), 119,7 (q, *J* = 277,5, CF₃), 99,0 (q, *J* = 1,8, C-5), 77,0 (C-5'), 53,9 (C-7), 37,9 (C-4') Anál. cal. para C₁₅H₁₂F₃N₃O₂ (323,09): C, 55,73; H, 3,74; N, 13,00%. Encontrado: C, 55,79; H, 3,75; N, 12,96%.

37. **Experimento 02:** 1-(3-(4-fluorfenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil-4-trifluorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11b**): Sólido branco, 84%, P.F. = 186 – 187 °C

(recristalizado em etanol) ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 8,54 (d, $J = 6,6$, 1H, H-6), 7,72 (dd, $J = 8,6$, 5,5, 2H, Ar), 7,28 (t, $J = 8,8$, 2H, Ar), 6,87 (d, $J = 6,6$, 1H, H-5), 5,14 – 5,07 (m, 1H, H-5'), 4,27 (dd, $J = 13,6$, 3,9, 1H, H-7), 4,12 (dd, $J = 13,5$, 7,9, 1H, H-7), 3,61 (dd, $J = 17,3$, 10,6, 1H, H-4'), 3,34 (dd, $J = 17,3$, 6,2, 1H, H-4') ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 163,1 (d, $J = 248,2$, Ar), 161,4 (q, $J = 35,5$, C-4), 156,1 (C-3'), 155,1 (C-6), 154,4 (C-2), 128,9 (d, $J = 8,7$, Ar), 125,44 (d, $J = 3,2$, Ar), 119,4 (q, $J = 277,4$, CF_3), 115,69 (d, $J = 22,0$, Ar), 98,7 (q, $J = 2,0$, C-5), 76,9 (C-5'), 53,5 (C-7), 37,7 (C-4') Anal. cal. para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ (341,08): C, 52,79; H, 3,25; N, 12,31. Encontrado: C, 52,91; H, 3,17; N, 12,21%.

38. **Experimento 03:** 1-(3-(2-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1H-pirimidin-2-ona (**11c**): Sólido branco, 99%, P.F. = 142 – 143 °C (recristalizado em etanol) ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, $J = 6,6$, 1H, H-6), 7,43 (d, $J = 7,5$, 1H, Ar), 7,36 – 7,25 (m, 3H, Ar), 6,90 (d, $J = 6,6$, 1H, H-5), 5,11 – 5,02 (m, 1H, H-5'), 4,28 (dd, $J = 13,5$, 3,8, 1H, H-7), 4,15 (dd, $J = 13,5$, 7,6, 1H, H-7), 3,68 (dd, $J = 17,2$, 10,6, 1H, H-4'), 3,37 (dd, $J = 17,2$, 5,8, 1H, H-4'), 2,44 (s, 3H, Me) ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 161,4 (q, $J = 35,4$, C-4), 157,7 (C-3'), 155,3 (C-6), 154,5 (C-2), 136,9, 131,2, 129,4, 129,1, 128,0, 125,9 (Ar), 119,4 (q, $J = 277,5$, CF_3), 98,8 (q, $J = 1,7$, C-5), 75,8 (C-5'), 53,5 (C-7), 40,2 (C-4'), 22,0 (Me) Anal. cal. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (337,10): C, 56,97; H, 4,18; N, 12,46%. Encontrado: C, 56,52; H, 4,22; N, 12,35%.

39. **Experimento 04:** 1-(3-(4-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1H-pirimidin-2-ona (**11d**): Sólido branco, 86%, P.F. 205 – 207 °C (recristalizado em etanol) ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 8,51 (d, $J = 6,6$, 1H, H-6), 7,53 (d, $J = 8,1$, 2H, Ar), 7,25 (d, $J = 8,0$, 2H, Ar), 6,87 (d, $J = 6,6$, 1H, H-5), 5,10 – 5,02 (m, 1H, H-5'), 4,26 (dd, $J = 13,6$, 3,7, 1H, H-7), 4,08 (dd, $J = 13,6$, 8,0, 1H, H-7), 3,58 (dd, $J = 17,3$, 10,6, 1H, H-4'), 3,30 (dd, $J = 17,3$, 6,1, 1H, H-4'), 2,33 (s, 3H, Me) ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 161,6 (q, $J = 35,3$, C-4), 157,1 (C-3'), 155,3 (C-6), 154,7 (C-2), 140,3, 129,5, 126,8, 126,2 (Ar), 119,6 (q, $J = 277,5$, CF_3), 99,0 (q, $J = 1,8$, C-5), 76,8 (C-5'), 53,9 (C-7), 38,0 (C-4'), 21,0 (Me) Anal. cal. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (337,10): C, 56,97; H, 4,18; N, 12,46%. Encontrado: C, 57,18; H, 4,03; N, 12,48%.

40. **Experimento 05:** 1-(3-(2-hidroxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trifluorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11e**): Sólido bege, 55%, P.F. = 212 – 213 °C (recristalizado em etanol) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 9,73 (s, 1H, OH), 9,73 (s, 1H, OH), 8,54 (d, *J* = 6,6, 1H, H-6), 7,44 (dd, *J* = 7,8, 1,6, 1H, Ar), 7,35 – 7,30 (m, 1H, Ar), 6,98 – 6,88 (m, 2H, Ar), 6,87 (d, *J* = 6,6, 1H, H-5), 5,13 – 5,03 (m, 1H, H-5'), 4,28 (dd, *J* = 13,6, 3,8, 1H, H-7), 4,14 (dd, *J* = 13,6, 7,9, 1H, H-7), 3,71 (dd, *J* = 17,6, 10,5, 1H, H-4'), 3,44 (dd, *J* = 17,6, 6,1, 1H, H-4') ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 161,3 (q, *J* = 35,2, C-4), 157,9 (Ar), 156,0 (C-3'), 155,0 (C-6), 154,3 (C-2), 131,4, 128,9 (Ar), 119,3 (q, *J* = 277,5, CF₃) 119,2, 116,2, 114,5 (Ar), 98,6 (q, *J* = 1,7, C-5), 76,1 (C-5'), 53,3 (C-7), 38,9 (C-4') Anal. cal. para C₁₅H₁₂F₃N₃O₃ (339,08): C, 53,10; H, 3,57; N, 12,39%. Encontrado: C, 52,77; H, 3,76; N, 12,08%.

41. **Experimento 06:** 1-(3-(2-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trifluorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11f**): Sólido branco, 92%, P.F. = 142 – 143 °C (recristalizado em clorofórmio) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) 8,54 (d, *J* = 6,6, 1H, H-6), 7,50 (d, *J* = 7,6, 1H, Ar), 7,43 (t, *J* = 7,9, 1H, Ar), 7,10 (d, *J* = 8,4, 1H, Ar), 6,97 (t, *J* = 7,5, 1H, Ar), 6,90 (d, *J* = 6,6, 1H, H-5), 5,09 – 5,01 (m, 1H, H-5'), 4,23 (dd, *J* = 13,5, 3,5, 1H, H-7), 4,13 (dd, *J* = 13,6, 7,3, 1H, H-7), 3,82 (s, 3H, OMe), 3,60 (dd, *J* = 17,8, 10,6, 1H, H-4'), 3,38 – 3,30 (m, 1H, H-4') ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 161,4 (q, *J* = 35,4, C-4) 157,3 (Ar), 156,2 (C-3'), 155,4 (C-6), 154,6 (C-2), 131,7, 129,0, 120,5 (Ar), 119,51 (q, *J* = 277,5, CF₃), 117,9, 112,2 (Ar), 98,8 (q, *J* = 1,8, C-5), 76,8 (C-5'), 55,7 (OMe), 53,5 (C-7), 40,1 (C-4') Anal. cal. para C₁₆H₁₄F₃N₃O₃ (353,10): C, 54,39; H, 3,99; N, 11,89%. Encontrado: C, 54,42; H, 3,89; N, 11,92%.

42. **Experimento 07:** 1-(3-(4-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trifluorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11g**): Sólido branco, 99%, P.F. = 188 – 190 °C (recristalizado em clorofórmio) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 8,56 (d, *J* = 6,6, 1H, H-6), 7,60 (d, *J* = 8,6, 2H, Ar), 7,01 (d, *J* = 8,6, 2H, Ar), 6,90 (d, *J* = 6,6, 1H, H-5), 5,09 – 5,01 (m, 1H, H-5'), 4,26 (dd, *J* = 13,5, 3,7, 1H, H-7), 4,08 (dd, *J* = 13,5, 8,1, 1H, H-7), 3,80 (s, 3H, OMe), 3,58 (dd, *J* = 17,2, 10,5, 1H, H-4'), 3,35 – 3,27 (m, 1H, H-4') ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 161,4 (q, *J* = 35,4, C-4), 160,8 (Ar), 156,5 (C-3'), 155,3 (C-6), 154,5 (C-2), 128,3, 121,3 (Ar), 119,48 (q, *J* = 277,3, CF₃), 114,2 (Ar), 98,8 (q, *J* = 1,6, C-5), 76,4 (C-5'), 55,3 (OMe), 53,7 (C-7), 37,9 (C-4')

Anal. cal. para $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3$ (353,10): C, 54,39; H, 3,99; N, 11,89%. Encontrado: C, 54,42; H, 3,86; N, 11,87%.

43. **Experimento 08:** 1-(3-((*E*)-estiril-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**11h**): Sólido branco, 59%, P.F. = 229 – 230 °C (recristalizado em etanol) 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 8,52 (d, $J = 6,6$, 1H, H-6), 7,61 (d, $J = 7,6$, 2H, Ar), 7,37 (dt, $J = 22,8$, 7,1, 3H, Ar), 7,10 (d, $J = 16,4$, 1H, =CH), 6,97 (d, $J = 16,4$, 1H, =CH), 6,88 (d, $J = 6,6$, 1H, H-5), 5,08 – 5,00 (m, 1H, H-5'), 4,26 (dd, $J = 13,5$, 3,8, 1H, H-7), 4,08 (dd, $J = 13,5$, 8,0, 1H, H-7), 3,44 (dd, $J = 16,9$, 10,6, 1H, H-4'), 3,21 – 3,13 (m, 1H, H-4') ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 161,3 (q, $J = 35,2$, C-4), 157,9 (C-3'), 155,0 (C-6), 154,3 (C-2), 137,2, 135,5, 128,8, 128,6, 126,9, 116,9 (estiril), 119,3 (q, $J = 277,5$, CF_3), 98,6 (q, $J = 1,6$, C-5), 76,7 (C-5'), 53,4 (C-7), 36,3 (C-4') Anal. cal. para $C_{17}H_{14}F_3N_3O_3$ (349,10): C, 58,45; H, 4,04; N, 12,03%. Encontrado: C, 58,06; H, 4,15; N, 11,88%.

44. **Experimento 09:** 6-fenil-1-(3-(fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**12a**): Cristais branco, 97%, P.F. = 195 – 196 °C (recristalizado em etanol) 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 7,62 – 7,50 (m, 7H, Ar), 7,45 – 7,37 (m, 3H, Ar), 6,81 (s, 1H, H-5), 5,13 – 5,04 (m, 1H, H-5'), 4,10 (dd, $J = 13,9$, 3,9, 1H, H-7), 3,97 (dd, $J = 13,8$, 8,6, 1H, H-7), 3,51 (dd, $J = 17,2$, 10,4, 1H, H-4'), 3,13 (dd, $J = 17,3$, 5,4, 1H, H-4') ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 165,3 (C-6), 160,1 (q, $J = 35,1$, C-4), 156,8 (C-3'), 155,0 (C-2), 132,2, 130,4, 130,1, 128,8, 128,6, 128,5, 128,3, 126,5 (Ar), 119,5 (q, $J = 277,9$, CF_3), 101,07 (q, $J = 1,9$, C-5), 76,0 (C-5'), 50,2 (C-7), 38,1 (C-4') Anal. cal. para $C_{21}H_{16}F_3N_3O_2$ (399,12): C, 63,16; H, 4,04; N, 10,52%. Encontrado: C, 63,09; H, 4,09; N, 10,51%.

45. **Experimento 10:** 6-fenil-1-(3-(4-fluorfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (**12b**): Sólido amarelo, 95%, P.F. = 152 – 154 °C (recristalizado em etanol) 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 7,61 – 7,54 (m, 4H, Ar), 7,53 – 7,48 (m, 3H, Ar), 7,24 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 6,79 (s, 1H, H-5), 5,14 – 5,06 (m, 1H, H-5'), 4,11 (dd, $J = 13,8$, 3,9, 1H, H-7), 3,99 (dd, $J = 13,7$, 8,5, 1H, H-7), 3,50 (dd, $J = 17,3$, 10,5, 1H, H-4'), 3,13 (dd, $J = 17,3$, 5,3, 1H, H-4') ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 165,4 (C-6), 163,1 (d, $J = 248,4$, Ar),

160,2 (q, $J = 35,2$, C-4), 156,0 (C-3'), 155,1 (C-2), 132,3, 130,5, 128,9 (d, $J = 8,5$, Ar), 128,6, 128,5 (Ar), 125,4 (d, $J = 3,2$, Ar), 119,62 (q, $J = 277,6$, CF₃), 101,2 (q, $J = 1,3$, C-5), 76,2 (C-5'), 50,3 (C-7), 38,2 (C-4') Anal. cal. para C₂₁H₁₅F₄N₃O₂ (417,11): C, 60,43; H, 3,62; N, 10,07%. Encontrado: C, 60,38; H, 3,53; N, 10,11%.

46. **Experimento 11:** 6-fenil-1-(3-(2-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**12f**): Sólido branco, 86%, P.F. = 122 – 123 °C (recristalizado em etanol) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TMS) δ 7,60 – 7,52 (m, 5H, Ar), 7,44 – 7,39 (m, 1H, Ar), 7,28 (dd, $J = 7,7$, 1,6, 1H, Ar), 7,07 (d, $J = 8,3$, 1H, Ar), 6,95 (t, $J = 7,5$, 1H, Ar), 6,81 (s, 1H, H-5), 5,08 – 5,00 (m, 1H, H-5'), 4,09 (dd, $J = 13,7$, 3,9, 1H, H-7), 3,95 (dd, $J = 13,7$, 8,5, 1H, H-7), 3,77 (s, 3H, OMe), 3,51 (dd, $J = 17,7$, 10,3, 1H, H-4'), 3,06 (dd, $J = 17,8$, 4,9, 1H, H-4') ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆/TMS) δ 165,6 (C-6), 160,1 (q, $J = 35,2$, C-4), 157,3 (Ar), 156,0 (C-3'), 155,1 (C-2), 132,3, 131,7, 130,5, 128,8, 128,7, 128,5, 120,5 (Ar), 119,7 (q, $J = 277,7$, CF₃), 117,9, 112,2 (Ar), 101,2 (q, $J = 1,7$, C-5), 75,6 (C-5'), 55,7 (OMe), 50,1 (C-7), 40,7 (C-4') Anal. cal. para C₂₂H₁₈F₃N₃O₃ (429,13): C, 61,54; H, 4,23; N, 9,79%. Encontrado: C, 61,30; H, 4,30; N, 9,82%.

47. **Experimento 12:** 6-(4-metilfenil)-1-(3-(4-fluorfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**13b**): Óleo verde-claro, 81% (purificado em coluna em sílica gel (70–230 mesh), hexano:acetado de etila 10:1 como eluente) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TMS) δ 7,61 – 7,53 (m, 2H, Ar), 7,46 (d, $J = 7,9$, 2H, Ar), 7,34 – 7,22 (m, 4H, Ar), 6,77 (s, 1H, H-5), 5,12 – 5,04 (m, 1H, H-5'), 4,13 – 3,98 (m, 2H, H-7), 3,50 (dd, $J = 17,2$, 10,4, 1H, H-4'), 3,12 (dd, $J = 17,3$, 5,4, 1H, H-4'), 2,32 (s, 3H, Me) ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆/TMS) δ 165,6 (C-6), 163,1 (d, $J = 248,1$, Ar), 160,0 (q, $J = 35,0$, C-4), 156,0 (C-3'), 155,1 (C-2), 140,5, 129,5, 129,1 (Ar), 128,9 (d, $J = 8,7$, Ar), 128,4 (Ar), 125,4 (d, $J = 3,2$, Ar), 119,6 (d, $J = 272,2$, CF₃), 115,8 (d, $J = 22,0$, Ar), 101,2 (q, $J = 1,1$, C5), 76,2 (C-5'), 50,1 (C-7), 38,2 (C-4'), 20,8 (Me).

48. **Experimento 13:** 6-(4-metilfenil)-1-(3-(2-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**13c**): Sólido branco, 97%, P.F. = 130 – 131 °C (recristalizado em etanol) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TMS) δ 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, Ar), 7,34 – 7,21 (m, 6H, Ar), 6,74 (s, 1H, H-5), 5,10 – 5,02 (m,

1H, H-5'), 4,15 – 4,02 (m, 2H, H-7), 3,60 (dd, $J = 17,2, 10,4$, 1H, H-4'), 3,09 (dd, $J = 17,2, 4,8$, 1H, H-4'), 2,35 (s, 3H, Me), 2,25 (s, 3H, Me) ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 165,6 (C-6), 159,9 (q, $J = 35,2$, C-4), 157,4 (C-3'), 155,0 (C-2), 140,4, 136,7, 131,0, 129,5, 129,3, 129,1, 128,8, 128,4, 128,0, 125,8 (Ar), 119,6 (q, $J = 277,6$, CF_3), 101,1 (q, $J = 1,8$, C-5), 74,9 (C-5'), 50,0 (C-7), 40,6 (C-4'), 21,6 (Me), 20,7 (Me) Anal. cal. para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (427,15): C, 64,63; H, 4,72; N, 9,83%. Encontrado: C, 64,48; H, 4,72; N, 9,84%.

49. **Experimento 14:** 6-(4-metilfenil)-1-(3-(4-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1H-pirimidin-2-ona (**13d**): Sólido branco, 80%, P.F. = 166 – 167 °C (recristalizado em etanol) ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 7,47 (d, $J = 8,1$, 2H, Ar), 7,42 (d, $J = 8,1$, 2H, Ar), 7,31 (d, $J = 7,8$, 2H, Ar), 7,23 (d, $J = 7,9$, 2H, Ar), 6,74 (s, 1H, H-5), 5,11 – 5,03 (m, 1H, H-5'), 4,12 (dd, $J = 13,7, 4,3$, 1H, H-7), 4,03 (dd, $J = 13,7, 8,2$, 1H, H-7), 3,47 (dd, $J = 17,2, 10,4$, 1H, H-4'), 3,09 (dd, $J = 17,2, 5,6$, 1H, H-4'), 2,33 (s, 6H, Me) ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 165,5 (C-6), 159,9 (q, $J = 35,2$, C-4), 156,5 (C-3'), 155,0 (C-2), 140,4, 139,9, 129,4, 129,1, 129,0, 128,3, 126,4, 126,0 (Ar), 119,5 (q, $J = 277,5$, CF_3), 101,0 (q, $J = 1,7$, C-5), 75,8 (C-5'), 50,1 (C-7), 38,1 (C-4'), 20,8 (Me), 20,7 (Me) Anal. cal. para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (427,15): C, 64,63; H, 4,72; N, 9,83%. Encontrado: C, 64,43; H, 4,70; N, 10,07%.

50. **Experimento 15:** 6-(4-metilfenil)-1-(3-(2-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1H-pirimidin-2-ona (**13f**): Sólido branco, 81%, P.F. = 170 – 171 °C (recristalizado em etanol) ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 7,48 – 7,37 (m, 3H, Ar), 7,33 (d, $J = 7,9$, 2H, Ar), 7,27 (dd, $J = 7,6, 1,4$, 1H, Ar), 7,07 (d, $J = 8,4$, 1H, Ar), 6,94 (t, $J = 7,5$, 1H, Ar), 6,74 (s, 1H, H-5), 5,07 – 4,99 (m, 1H, H-5'), 4,09 (dd, $J = 13,7, 4,2$, 1H, H-7), 4,00 (dd, $J = 13,7, 8,3$, 1H, H-7), 3,77 (s, 3H, OMe), 3,49 (dd, $J = 17,7, 10,3$, 1H, H-4'), 3,04 (dd, $J = 17,7, 4,9$, 1H, H-4'), 2,36 (s, 3H, Me) ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 165,7 (C-6), 160,0 (q, $J = 35,1$, C-4), 157,2 (Ar), 155,9 (C-3'), 155,1 (C-2), 140,5, 131,6, 129,5, 129,1, 128,7, 128,4, 120,4 (Ar), 119,6 (q, $J = 277,6$, CF_3), 117,9, 112,1 (Ar), 101,1 (q, $J = 1,7$, C-5), 75,5 (C-5'), 55,6 (OMe), 49,8 (C-7), 40,7 (C-4'), 20,8 (Me) Anal. cal. para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (443,15): C, 62,30; H, 4,55; N, 9,48%. Encontrado: C, 62,74; H, 4,61; N, 9,55%.

51. **Experimento 16:** 6-(4-metilfenil)-1-(3-(4-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**13g**): Sólido branco, 81%, P.F. = 173 – 175 °C (recristalizado em etanol) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 7,48 (d, *J* = 8,2, 4H, Ar), 7,32 (d, *J* = 7,8, 2H, Ar), 6,98 (d, *J* = 8,3, 2H, Ar), 6,77 (s, 1H, H-5), 5,13 – 5,01 (m, 1H, H-5'), 4,12 (dd, *J* = 13,7, 3,6, 1H, H-7), 4,02 (dd, *J* = 13,5, 8,4, 1H, H-7), 3,80 (s, 3H, OMe), 3,48 (dd, *J* = 16,2, 10,9, 1H, H-4'), 3,10 (dd, *J* = 17,1, 5,2, 1H, H-4'), 2,33 (s, 3H, Me) ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 165,7 (C-6), 160,8 (Ar), 160,0 (q, *J* = 35,1, C-4), 156,3 (C-3'), 155,1 (C-2), 140,5, 129,5, 129,2, 128,5, 128,2, 121,3 (Ar), (q, *J* = 277,6, CF₃), 114,1 (Ar), 101,2 (C-5), 75,7 (C-5'), 55,3 (OMe), 50,2 (C-7), 38,3 (C-4'), 20,8 (Me) Anal. cal. para C₂₃H₂₀F₃N₃O₃ (443,15): C, 62,30; H, 4,55; N, 9,48%. Encontrado: C, 62,26; H, 4,75; N, 9,27%.

52. **Experimento 17:** 1-(3-(fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14a**): Sólido amarelo, 98%, P.F. 195 – 197 °C (recristalizado em etanol) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 8,44 (d, *J* = 6,9, 1H, H-6), 7,67 – 7,63 (m, 2H, Ar), 7,47 – 7,43 (m, 3H, Ar), 7,04 (d, *J* = 6,9, 1H, H-5), 5,14 – 5,07 (m, 1H, H-5'), 4,25 (dd, *J* = 13,6, 3,8, 1H, H-7), 4,10 (dd, *J* = 13,6, 7,9, 1H, H-7), 3,62 (dd, *J* = 17,3, 10,6, 1H, H-4'), 3,33 (dd, *J* = 17,3, 6,1, 1H, H-4') ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 170,5 (C-4), 157,0 (C-3'), 154,2 (C-2), 153,8 (C-6), 130,2, 128,9, 128,7, 126,6 (Ar), 98,5 (C-5), 95,3 (CCl₃), 76,9 (C-5'), 53,3 (C-7), 37,7 (C-4') Anal. Cal. para C₁₅H₁₂Cl₃N₃O₂ (371,00): C, 48,35; H, 3,25; N, 11,28%. Encontrado: C, 48,72; H, 3,23; N, 11,31%.

53. **Experimento 18:** 1-(3-(4-fluorfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14b**): Sólido bege, 83%, P.F. = 205 – 207 °C (recristalizado em clorofórmio) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 8,45 (d, *J* = 6,9, 1H, H-6), 7,75 – 7,69 (m, 2H, Ar), 7,30 (t, *J* = 8,9, 2H, Ar), 7,06 (d, *J* = 6,9, 1H, H-5), 5,14 – 5,06 (m, 1H, H-5'), 4,24 (dd, *J* = 13,6, 3,7, 1H, H-7), 4,08 (dd, *J* = 13,6, 8,1, 1H, H-7), 3,62 (dd, *J* = 17,3, 10,6, 1H, H-4'), 3,39 – 3,35 (m, 1H, H-4'). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 170,6 (C-4), 163,17 (d, *J* = 248,1, Ar), 156,2 (C-3'), 154,2 (C-2), 154,0 (C-5), 163,2 (d, *J* = 248,1, Ar), 129,1 (d, *J* = 8,6, Ar), 125,5 (d, *J* = 3,1, Ar), 115,9 (d, *J* = 22,0, Ar), 98,6 (C-5), 95,4 (CCl₃), 77,1 (C-

5'), 53,3 (C-7), 37,8 Anal. Cal. para $C_{15}H_{11}Cl_3FN_3O_2$ (388,99): C, 46,12; H, 2,84, N, 10,76%. Encontrado: C, 46,27; H, 2,80; N, 11,20%.

54. **Experimento 19:** 1-(3-(2-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14c**): Sólido branco, 97%, P.F. = 202 – 205 °C (recristalizado em clorofórmio) 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3/TMS$) δ 8,07 (d, $J = 7,0$, 1H, H-6), 7,33 – 7,20 (m, 4H, Ar), 6,91 (d, $J = 6,9$, 1H, H-5), 5,14 – 5,05 (m, 1H, H-5'), 4,41 (dd, $J = 13,6, 2,5$, 1H, H-7), 3,97 (dd, $J = 13,6, 7,6$, 1H, H-7), 3,61 (dd, $J = 17,1, 10,6$, 1H, H-4'), 3,28 (dd, $J = 17,1, 6,2$, 1H, H-4'), 2,50 (s, 3H, Me) ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3/TMS$) δ 172,1 (C-4), 158,2 (C-3'), 155,1 (C-2), 151,5 (C-6), 137,9, 131,7, 129,97, 129,0, 127,6, 126,1 (Ar), 99,8 (C-5), 95,1 (CCl_3), 76,6 (C-5'), 53,7 (C-7), 40,7 (C-4'), 22,9 (Me).

55. **Experimento 20:** 1-(3-(4-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14d**): Sólido marrom, 80%, P.F. = 209 – 211 °C (recristalizado em etanol) 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3/TMS$) δ 8,46 (d, $J = 6,9$, 1H, H-6), 7,56 (d, $J = 8,0$, 2H, Ar), 7,27 (d, $J = 8,2$, 2H, Ar), 7,06 (d, $J = 6,9$, 1H, H-5), 5,12 – 5,00 (m, 1H, H-5'), 4,24 (dd, $J = 13,5, 3,6$, 1H, H-7), 4,06 (dd, $J = 13,6, 8,2$, 1H, H-7), 3,60 (dd, $J = 17,3, 10,7$, 1H, H-4'), 3,35 – 3,25 (m, 1H, H-4'), 2,34 (s, 3H, Me) ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3/TMS$) δ 170,5 (C-4), 156,8 (C-3'), 154,1 (C-2), 153,8 (C-6), 140,0, 129,2, 126,5, 126,1 (Ar), 98,4 (C-5), 95,3 (CCl_3), 76,7 (C-5'), 53,2 (C-7), 37,7 (C-4'), 20,8 (Me). Anal. Cal. para $C_{16}H_{14}Cl_3N_3O_2$ (385,02): C, 49,70; H, 3,65, N, 10,87%. Encontrado: C, 49,32; H, 3,71; N, 10,72%.

56. **Experimento 21:** 1-(3-(2-hidroxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14e**): Sólido bege, 61%, P.F. = 216 – 218 °C (recristalizado em etanol) 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6/TMS$) δ 8,46 (d, $J = 6,9$, 1H, H-6), 7,44 (dd, $J = 7,8, 1,5$, 1H, Ar), 7,36 – 7,29 (m, 1H, Ar), 7,05 (d, $J = 6,9$, 1H, H-5), 6,99 – 6,88 (m, 2H, Ar), 5,14 – 5,05 (m, 1H, H-5'), 4,26 (dd, $J = 13,6, 3,7$, 1H, H-7), 4,12 (dd, $J = 13,6, 7,9$, 1H, H-7), 3,71 (dd, $J = 17,6, 10,5$, 1H, H-4'), 3,44 (dd, $J = 17,6, 6,1$, 1H, H-4') ^{13}C RMN (101 MHz, $DMSO-d_6/TMS$) δ 170,5 (C-4), 158,0 (Ar), 156,0 (C-3'), 154,1 (C-2), 153,8 (C-6), 131,5, 129,0, 119,3, 116,3, 114,6 (Ar), 98,4 (C-5), 95,3 (CCl_3), 76,2 (C-5'), 53,0 (C-7), 39,0 (C-4') Anal. Cal. para $C_{15}H_{12}Cl_3N_3O_3$ (386,99): C, 46,36; H, 3,11, N, 10,81%. Encontrado: C, 45,50; H, 3,00; N, 10,37%.

57. **Experimento 22:** 1-(3-(2-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14f**): Sólido branco, 99%, P.F. = 124 – 126 °C (recristalizado em clorofórmio) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 8,44 (d, *J* = 6,9, 1H, H-6), 7,51 – 7,40 (m, 2H, Ar), 7,11 (d, *J* = 8,3, 1H, Ar), 7,06 (d, *J* = 6,9, 1H, H-5), 6,98 (t, *J* = 7,5, 1H, Ar), 5,10 – 5,02 (m, 1H, H-5'), 4,21 (dd, *J* = 13,7, 3,6, 1H, H-7), 4,13 (dd, *J* = 13,6, 7,1, 1H, H-7), 3,83 (s, 3H, OMe), 3,60 (dd, *J* = 17,8, 10,7, 1H, H-4'), 3,38 – 3,32 (m, 1H, H-4') ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 170,5 (C-4), 157,3 (Ar), 156,1 (C-3'), 154,2 (C-2), 154,0 (C-6), 131,6, 128,9, 120,5, 117,9, 112,1 (Ar), 98,5 (C-5), 95,4 (CCl₃), 76,9 (C-5'), 55,7 (OMe), 53,1 (C-7), 40,0 (C-4') Anal. Cal. para C₁₆H₁₄Cl₃N₃O₃ (401,01): C, 47,73; H, 3,50, N, 10,44%. Encontrado: C, 46,85; H, 3,53; N, 10,21%.

58. **Experimento 23:** 1-(3-(4-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14g**): Sólido branco, 94%, P.F. = 219 – 221 °C (recristalizado em clorofórmio) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 8,45 (d, *J* = 6,9, 1H, H-6), 7,60 (d, *J* = 8,9, 2H, Ar), 7,05 (d, *J* = 6,9, 1H, H-5), 7,01 (d, *J* = 8,9, 2H, Ar), 5,11 – 4,99 (m, 1H, H-5'), 4,23 (dd, *J* = 13,5, 3,7, 1H, H-7), 4,05 (dd, *J* = 13,6, 8,1, 1H, H-7), 3,80 (s, 3H, OMe), 3,58 (dd, *J* = 17,2, 10,5, 1H, H-4'), 3,30 (dd, *J* = 17,2, 5,9, 1H, H-4') ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 170,4 (C-4), 160,7 (Ar), 156,4 (C-3'), 154,1 (C-2), 153,8 (C-6), 128,2, 121,3, 114,13 (Ar), 98,3 (C-5), 95,3 (CCl₃), 76,5 (C-5'), 55,2 (OMe), 53,2 (C-7), 37,9 (C-4') Anal. Cal. para C₁₆H₁₄Cl₃N₃O₃ (401,01): C, 47,73; H, 3,50, N, 10,44%. Encontrado: C, 48,77; H, 3,66; N, 10,55%.

59. **Experimento 24:** 1-(3-*E*-estiril-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**14h**): Sólido bege, 59%, P.F. = 186 – 187% (recristalizado em etanol) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 8,43 (d, *J* = 6,9, 1H, H-6), 7,61 (d, *J* = 7,3, 2H, Ar), 7,42 – 7,31 (m, 3H, Ar), 7,09 (d, *J* = 16,4, 1H, =CH), 7,04 (d, *J* = 6,9, H-5), 6,98 (d, *J* = 16,4, 1H, =CH), 5,08 – 5,00 (m, 1H, H-5'), 4,24 (dd, *J* = 13,6, 3,9, 1H, H-7), 4,07 (dd, *J* = 13,6, 7,9, 1H, H-7), 3,45 (dd, *J* = 17,0, 10,5, 1H, H-4') 3,23 – 3,15 (m, 1H, H-4') ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 170,5 (C-4), 157,9 (C-3'), 154,0 (C-2), 153,6 (C-6), 137,2, 135,5, 128,74, 128,6, 126,9, 116,9 (estiril), 98,3 (C-5), 94,5 (CCl₃), 76,9 (C-5'), 53,0 (C-

7), 36,3 (C-4') Análise elementar: cal. para $C_{17}H_{14}Cl_3N_3O_2$ (397,01): C 51,52%; H 3,54%; N 10,54%. Exp.: C 50,84%; H 3,51%, N 10,39%.

60. Por outro lado, versando sobre o potencial citotóxico das 1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas, ressalta-se que o mesmo foi avaliado a partir de um "screening" inicial envolvendo quinze isoxazoilpirimidinonas diferentes frente a seis linhagens celulares, conforme tabela abaixo:

Tabela 2. Células de mamíferos utilizadas nos ensaios de citotoxicidade

Células	Patologia
<i>MRC5</i>	Fibroblasto/normal
<i>MCF7</i>	Adenocarcinoma de mama
<i>HepG2</i>	Hepatocarcinoma
<i>HCT116</i>	Carcinoma de cólon
<i>T24</i>	Câncer de bexiga
<i>CACO-2</i>	Adenocarcinoma de cólon

61. Para a avaliação da citotoxicidade das isoxazoilpirimidinonas selecionadas, utilizou-se o ensaio de Azul de Trypan de acordo com Viau et al. (2009). O Azul de Trypan é um corante que penetra no interior das células que perderam a integridade da membrana plasmática. Foram coletados 10 μ L da suspensão celular e, juntamente, com 10 μ L do corante Azul de Trypan, foram dispensados em câmara de Neubauer. No quadrante central foi realizada a contagem das células coradas e não coradas em azul. O cálculo do número de células viáveis foi baseado no percentual da divisão do número de células não coradas (vivas) pelo número total de células contadas (coradas e não coradas).

62. Após a obtenção dos dados, os mesmos foram analisados estatisticamente através do programa Prizm (Graphpad – V. 5), utilizando o teste ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três experimentos independentes e foram considerados estatisticamente diferentes quando apresenta um $p \leq 0,05$.

63. Nada obstante, ressaltasse ainda que os dados de citotoxicidade foram mais pronunciados para os compostos **11c**, **14a** e **14e**, conforme ilustra a tabela abaixo.

Tabela 3. Atividade citotóxica das isoxazoilpirimidinonas nas linhagens de mamíferos

Compostos	IC ₅₀ (µM) ^a ± SD					
	Índice de Seletividade (SI) ^b					
	MRC5	MCF7	HepG2	T24	HCT116	CACO - 2
11a	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
11b	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
11c	5,85	7,99	6,03	1,29 (SI:4,5)	8,54	4,98
11d	6,25	> 10	5,99	> 10	8,96	> 10
11f	7,45	> 10	7,03	> 10	> 10	> 10
11g	6,25	> 10	7,87	> 10	> 10	> 10
11h	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
12f	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
14a	7,43	7,09	1,04 (SI:7,1)	5,10	4,15	> 10
14b	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
14d	8,43	> 10	> 10	> 10	7,21	4,95
14e	8,35	6,02	6,77	8,50	5,27	1,37 (SI:6,09)
14f	7,67	4,30	> 10	> 10	> 10	> 10
14g	6,78	5,89	8,21	9,02	6,91	5,84
MXT ^c	2,88	0,87	3,5	2,50	0,61	2,4

^aConcentração do composto necessária para inibir 50% do crescimento celular após 24 h de tratamento. ^bÍndice de Seletividade (in vitro): IC₅₀ na MRC5/IC₅₀ na linhagem tumoral.

^cMitoxantrone (MXT) usada como controle positivo.

64. Tendo em vista a avaliação do potencial genotóxico dos compostos **11c**, **14a** e **14e** utilizou-se o ensaio cometa na versão alcalina. O ensaio Cometa alcalino foi realizado conforme descrito por Singh et al. (1988) com pequenas modificações (Hartmann e Speit, 1997). As lâminas foram então coradas com nitrato de prata conforme descrito por Nadin et al. (2001) e analisadas em microscópio óptico. Os danos foram classificados em função do tamanho da cauda em relação à cabeça (núcleo), sendo estabelecidos quatro tipos de classes.

65. Por fim, para melhor avaliação da medida Intracelular de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), foi utilizado ensaio com diclorofluoreceína diacetato (DCFHDA) por citometria de fluxo.

66. A presente invenção também provê a utilização da classe de compostos como princípio ativo em formulações farmacêuticas sólidas e/ou líquidas, contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz das 1-(3-aryl-4,5-

diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas e seus derivados (sais), seja disjunto e/ou em conjunto com um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável para o mesmo.

REIVINDICAÇÕES

1. "COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICOS E SEUS DERIVADOS", caracterizado por compreender 1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas.
2. "COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICOS E SEUS DERIVADOS", de acordo com reivindicação 1, caracterizado por seus derivados: 1-(3-fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (11a); 1-(3-(4-fluorfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (11b); 1-(3-(2-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (11c); 1-(3-(4-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (11d); 1-(3-(4-hidroxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (11e); 1-(3-(2-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (11f); 1-(3-(4-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (11g); 1-(3-((*E*)-estiril-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (11h); 6-fenil-1-(3-(fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (12a); 6-fenil-1-(3-(4-fluorfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (12b); 6-fenil-1-(3-(2-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (12f); 6-(4-metilfenil)-1-(3-(4-fluorfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (13b); 6-(4-metilfenil)-1-(3-(2-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (13c); 6-(4-metilfenil)-1-(3-(4-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (13d); 6-(4-metilfenil)-1-(3-(2-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (13f); 6-(4-metilfenil)-1-(3-(4-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-trifluormetil-1*H*-pirimidin-2-ona (13g); 1-(3-(fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (14a); 1-(3-(4-fluorfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (14b); 1-(3-(2-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (14c); 1-(3-(4-metilfenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (14d); 1-(3-(2-hidroxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (14e); 1-(3-(2-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (14f); 1-(3-(4-metoxifenil-4,5-diidroisoxazol-5-

il)metil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (14g); 1-(3-*E*-estiril-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (14h).

3. **"COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICOS E SEUS DERIVADOS"**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado** por apresentar sensibilidade superior frente à determinadas linhagens humanas tumorais, quando comparadas a um agente antineoplásico habitualmente utilizado na clínica.

4. **"COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICOS E SEUS DERIVADOS"**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado** por apresentar atividade citotóxica seletiva frente a um único tipo de linhagem humana tumoral.

5. **"COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICOS E SEUS DERIVADOS"**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado** por apresentar citotoxicidade baixa em linhagem não tumoral.

6. **"COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICOS E SEUS DERIVADOS"**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado** por apresentar farmacodinâmica múltipla, ou seja, moléculas que apresentam vários tipos de mecanismos de ação nas linhagens humanas tumorais.

7. **"COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICOS E SEUS DERIVADOS"**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado** por ser obtido a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre as 1-*alil*-(6-*aril*)-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas (5-8) e diferentes óxidos de benzonitrila (10a-h).

8. **"COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICO E SEUS DERIVADOS"**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado** por apresentar potente ação antitumoral das moléculas.

9. **"COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICOS E SEUS DERIVADOS"**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado** por ser obtido sob a forma de sólidos estáveis.

10. **"PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO"**, **caracterizado** por compreender as seguintes etapas:

a) Ciclização dos isoxazóis;

b) Purificação dos procedimentos a partir de simples recristalização em clorofórmio ou em etanol;

- c) Mistura de 1,3 mmol de NCS e 1,0 mmol de HCl 37% em um balão contendo 8 mL de THF e 1,2 mmol das oximas **9a-h** e agitação magnética constante da mistura à temperatura ambiente, durante 4 h;
 - d) Adição de 1,0 mmol das alilpirimidinonas **5-8** à mistura e, posteriormente gotejamento de 3,9 mmols de trietilamina;
 - e) Elevação da temperatura do sistema até o refluxo e agitação durante 16h;
 - f) Concentração do produto em evaporador rotatório à pressão reduzida;
 - g) Extração dos sais gerados com água deionizada e diclorometano;
 - h) Lavagem da fase orgânica com solução de HCl 3% (1 x 20 mL) e água deionizada (2 x 40 mL);
 - i) Secagem com sulfato de sódio anidro e posterior filtragem;
 - j) Remoção do solvente por meio de evaporador rotatório à pressão reduzida;
 - k) Purificação dos produtos através de recristalização em clorofórmio ou em etanol.
11. **“PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO”**, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** por metodologia convergente em poucos passos reacionais para a formação das 1-alilpirimidinonas.
12. **“PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO”**, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** por metodologia simplificada que não necessita de realizar etapas adicionais de proteção e desproteção tanto na pirimidinona quanto para a formação das oximas desejadas.
13. **“PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO”**, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** por reduzir o tempo reacional na etapa de cloração das oximas de quatro dias para quatro horas.
14. **“PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO”**, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** por realizar a purificação dos compostos de maneira eficiente por recristalização, método mais simples e rápido que a cromatografia em coluna.
15. **“PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO”**, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** por envolver a utilização de tetraidrofurano (THF) como

solvente, 1,2 mmols da oxima, 1,3 mmols de NCS e 1,0 mmol de HCl 37% por 4 horas.

16. **"PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO"**, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** por realizar a identificação espectrométrica dos produtos por meio da análise de dados obtidos por experimentos de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H), Carbono-13 (RMN ¹³C), experimentos de 2D HMBC, análise elementar e por difração de Raio X.

17. **"PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO"**, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** por avaliar o potencial citotóxico dos produtos a partir de um "screening" inicial envolvendo quinze isoxazolpirimidinas diferentes frente a seis linhagens celulares.

18. **"PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO"**, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** por avaliar o potencial genotóxico dos compostos 11c, 14a e 14e, por meio ensaio cometa na versão alcalina.

19. **"PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO"**, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** por avaliar a medida Intracelular do produtos por meio de ensaio com diclorofluoreceína diacetato (DCFHDA) por citometria de fluxo.

20. **"SEU RESPECTIVO USO"**, caracterizado por uso das 1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas, e/ou seus derivados (sais), como princípio ativo na preparação de medicamento para tratamento do câncer.

21. **"SEU RESPECTIVO USO"**, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** por uma formulação farmacêutica, sólida e/ou líquida, contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz das 1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas e/ou seus derivados (sais).

22. **"SEU RESPECTIVO USO"**, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** por compreender a utilização das 1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas e/ou seus derivados (sais), disjunto e/ou em conjunto com um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável para o mesmo.

FIGURA 1

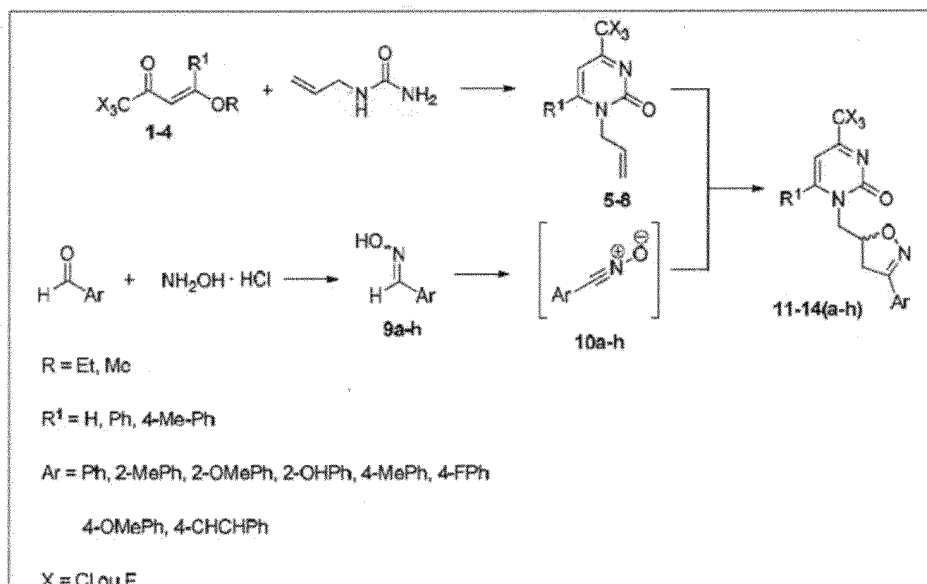


FIGURA 2

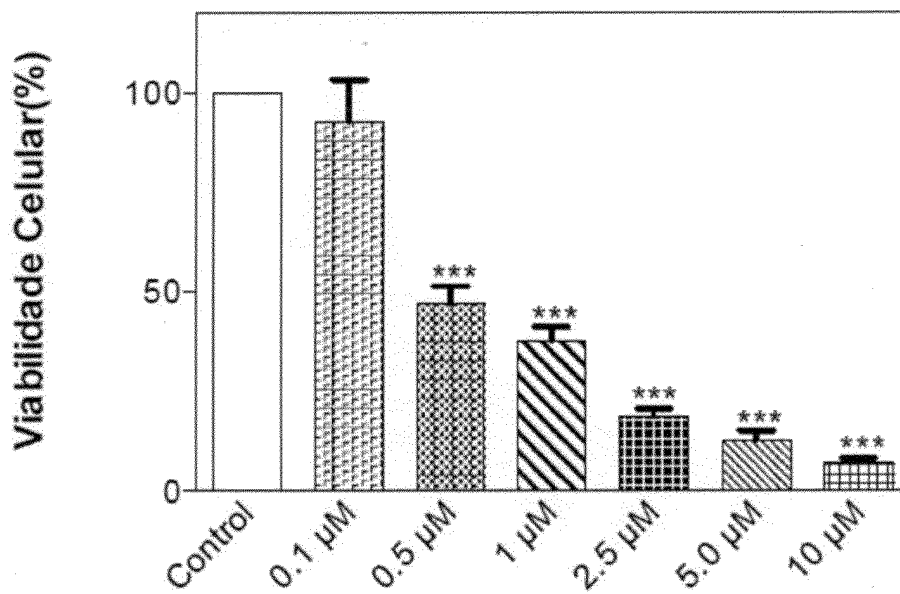


FIGURA 3

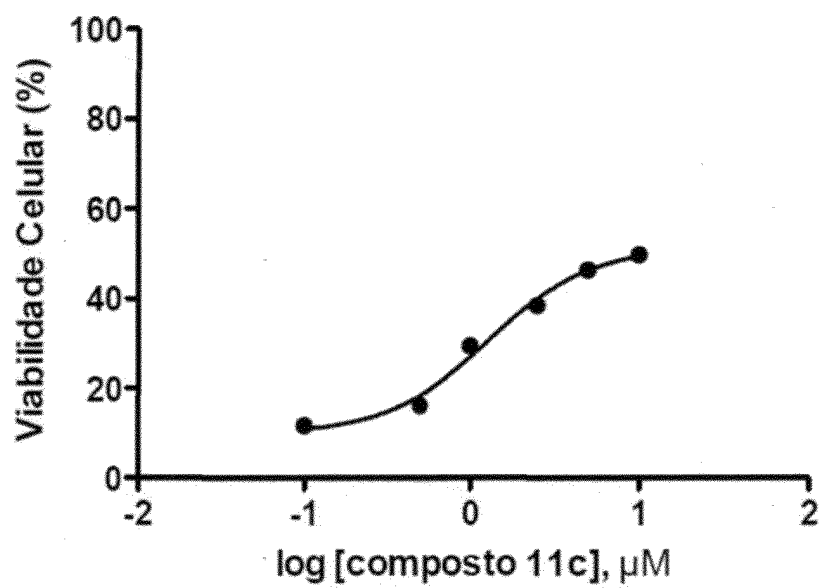


FIGURA 4

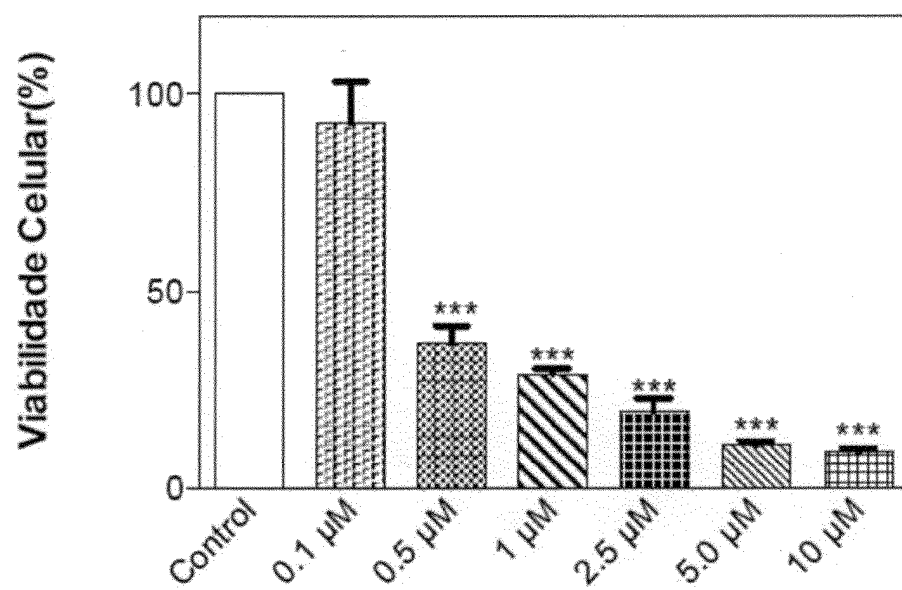


FIGURA 5

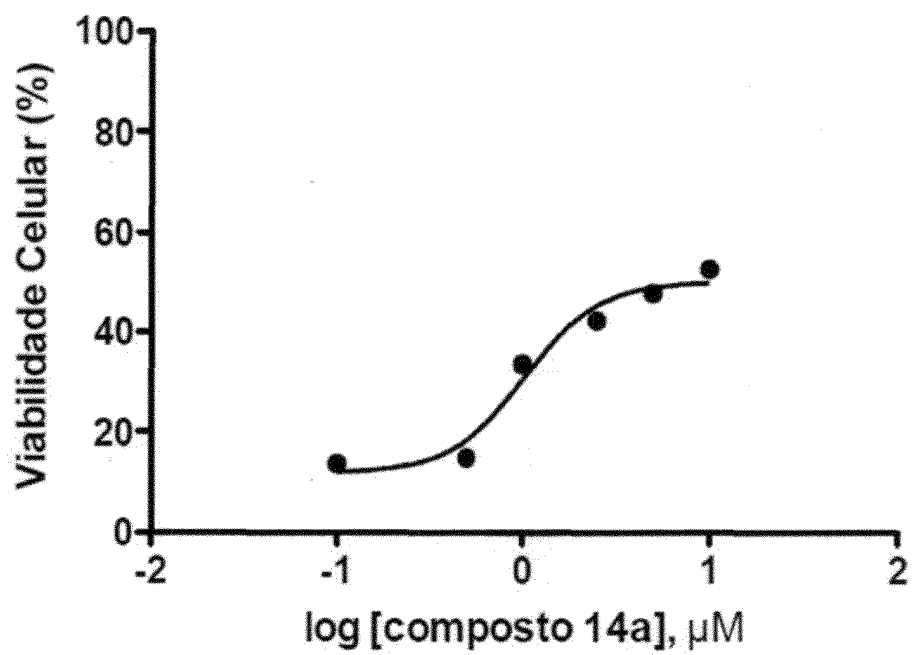


FIGURA 6

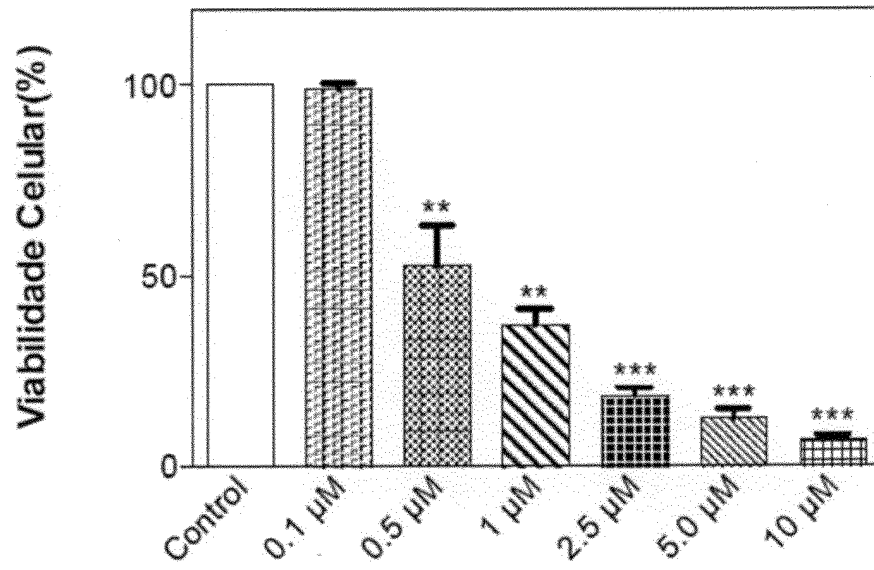


FIGURA 7

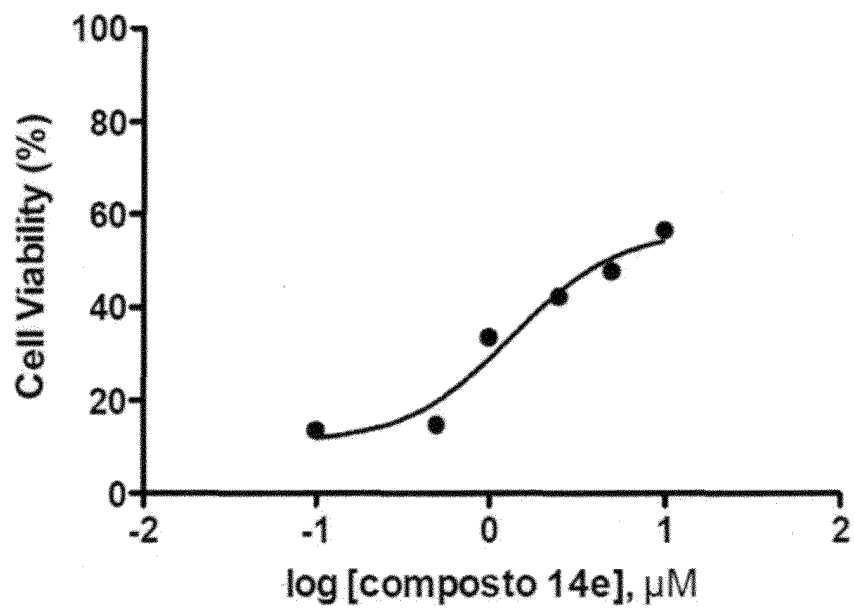


FIGURA 8

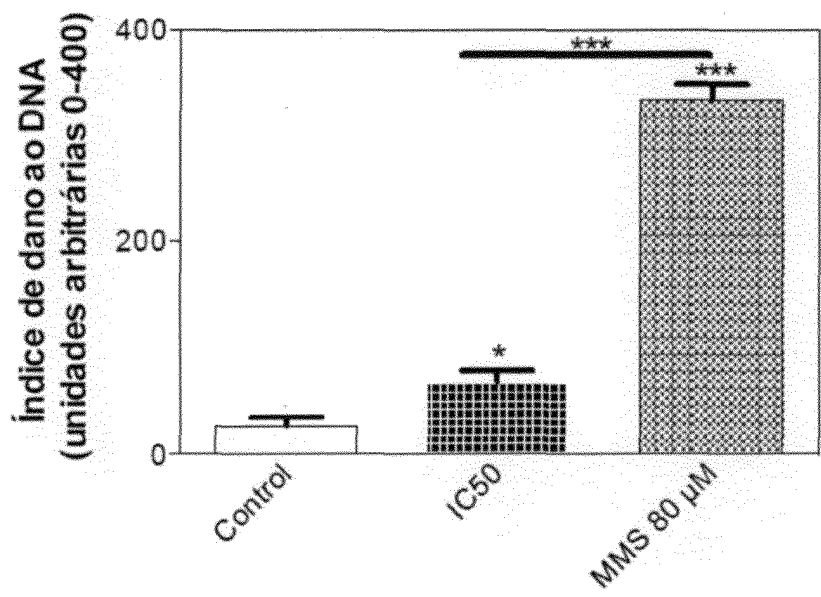


FIGURA 9

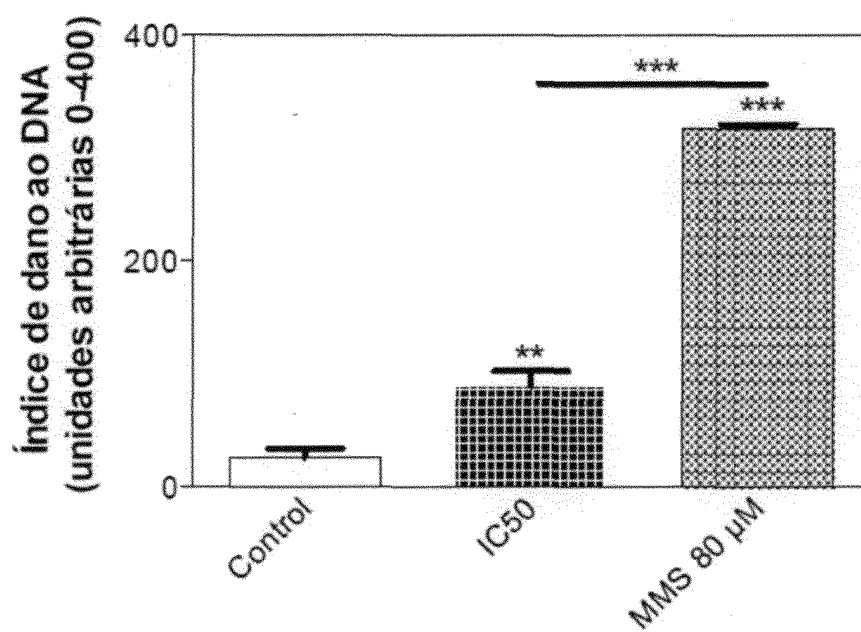


FIGURA 10

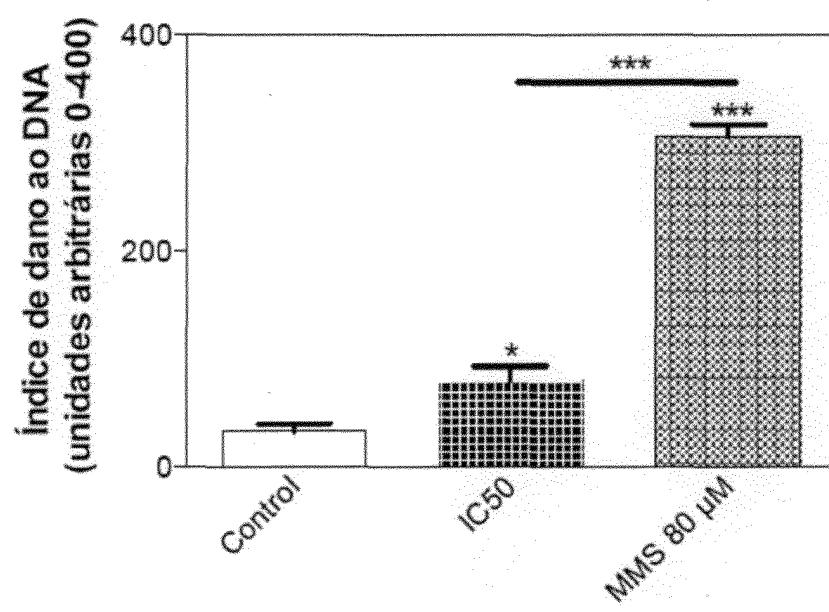


FIGURA 11

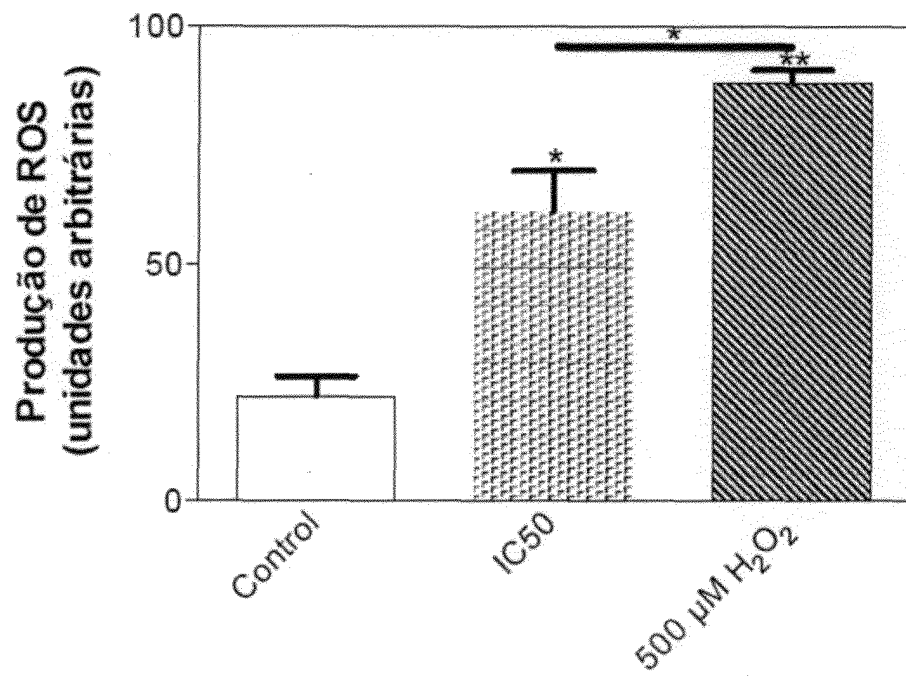


FIGURA 12

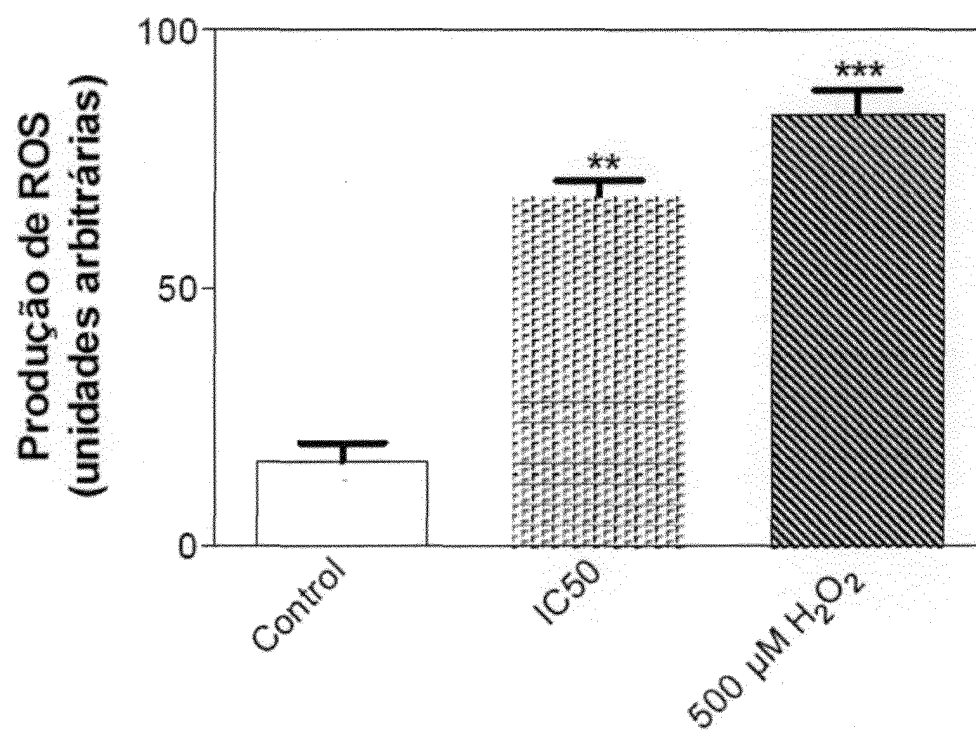
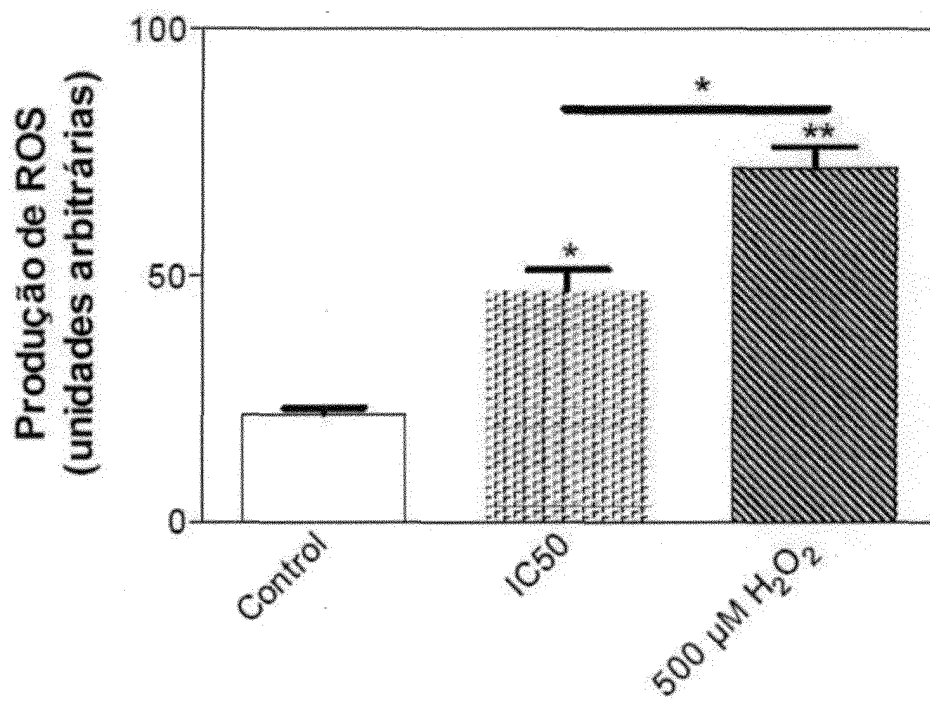


FIGURA 13



RESUMO

“COMPOSTOS SINTÉTICOS PIRIMIDÍNICOS E SEUS DERIVADOS, PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO E SEU RESPECTIVO USO”

A presente patente de invenção corresponde a uma classe de compostos sintéticos pirimidínicos quimicamente definidos como 1-(3-aryl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-methyl-4-trialomethyl-1H-pyrimidin-2-ones, e seus derivados (sais), processo de síntese para sua obtenção, o qual, emprega uma metodologia simplificada com poucos passos reacionais e lapso temporal reduzido, bem como, o respectivo uso da aludida classe de compostos como inibidores potentes e seletivos frente à linhagens humanas tumorais para aplicação como princípio ativo em formulação farmacêuticas antineoplásicas.