



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2016 017243 8

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 2

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA
FILHO

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 48031918000124

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Rua Quirino de Andrade, 215

Cidade: São Paulo

Estado: SP

CEP: 01049-010

País: Brasil

Telefone: 11 5084-5330

Fax: 115084-5334

Email: tinoco@tinoco.com.br

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 46068425000133

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Distrito de Barão Geraldo

Cidade: Campinas

Estado: SP

CEP: 13083-592

País: BRASIL

Telefone: (19) 352 15015

Fax:

Email: patentes@inova.unicamp.br

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS ESTILBÊNICOS, COMPOSTOS DERIVADOS ESTILBÊNICOS E SEUS USOS

Resumo: A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de compostos derivados estilbênicos, compostos derivados estilbênicos, bem como seus usos. Tais compostos apresentam propriedades de doação de óxido nítrico úteis ao tratamento de doenças, incluindo desordens hematológicas, doenças inflamatórias, câncer e doenças do sistema cardiovascular. Mais especificamente, os compostos demonstraram efeito analgésico, antiinflamatório e capacidade em induzir a produção de gama-globina – constituinte da hemoglobina fetal, podendo assim, serem úteis ao tratamento de hemoglobinopatias, a exemplo, da anemia falciforme e talassemias.

Figura a publicar: 1

Dados do Procurador

Procurador:

Nome ou Razão Social: Fabíola de Moraes Spiandorello Bueno

Numero OAB: 244141SP

Numero API:

CPF/CNPJ: 13521027813

Endereço: Rua Faustina Barbosa Stackfleth, 149, Parque Centenário

Cidade: Jundiaí

Estado: SP

CEP: 13214-773

Telefone: (11) 992340347

Fax:

Email: spianfm@terra.com.br

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 7

Nome: JEAN LEANDRO DOS SANTOS

CPF: 29736821854

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rodovia Araraquara - Jaú, km 1, Campus Ville

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP: 14800-903

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37904

Fax:

Email: auin@unesp.br

Inventor 2 de 7

Nome: AYLIME CASTANHO BOLOGNESI MERCHIOR JESUÍNO

CPF: 36934969863

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Enfermeiro de nível superior, nutricionista, farmacêutico e afins

Endereço: Rua Humaitá, 1640, Centro

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP: 14801-903

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37904

Fax:

Email: auin@unesp.br

Inventor 3 de 7

Nome: PRISCILA LONGHIN BOSQUESI DE OLIVEIRA

CPF: 33616330874

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Enfermeiro de nível superior, nutricionista, farmacêutico e afins

Endereço: Rodovia Araraquara - Jaú, km 1, Campus Ville

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP: 14800-903

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37904

Fax:

Email: auin@unesp.br

Inventor 4 de 7

Nome: ALINE RENATA PAVAN

CPF: 38245091804

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Outras ocupações não especificadas anteriormente

Endereço: Rodovia Araraquara - Jaú, km 1, Campus Ville

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP: 14800-903

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37904

Fax:

Email: auin@unesp.br

Inventor 5 de 7

Nome: CAROLINA LANARO

CPF: 17523046835

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Enfermeiro de nível superior, nutricionista, farmacêutico e afins

Endereço: Rua Carlos Chagas, 480, Cidade Universitária Zeferino Vaz

Cidade: Campinas

Estado: SP

CEP: 13083-878

País: BRASIL

Telefone: (19) 352 15015

Fax:

Email: patentes@inova.unicamp.br

Inventor 6 de 7

Nome: CHUNG MAN CHIN

CPF: 06502795811

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rodovia Araraquara - Jaú, km 1, Campus Ville

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP: 14800-903

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37904

Fax:

Email: auin@unesp.br

Inventor 7 de 7

Nome: FERNANDO FERREIRA COSTA

CPF: 35834030882

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Carlos Chagas, 480, Cidade Universitária Zeferino Vaz

Cidade: Campinas

Estado: SP

CEP: 13083-878

País: BRASIL

Telefone: (19) 352 15015

Fax:

Email: patentes@inova.unicamp.br

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	16AUIIN001 - Desordens Hematologicas - GRU.pdf
Procuração	16AUIIN001 - Desordens Hematologicas - Procuracao Unicamp Assinada.pdf
Procuração	PROCURACAO UNESP LEOPOLDO-FABIOLA 2016.pdf
Portaria	DOESP_Nomeacao_Durigan_Marilza.pdf
Documento de Cessão	16AUIIN001 - Desordens Hematologicas - Termo Cessao Assinado.pdf
Relatório Descritivo	16AUIIN001 - Desordens Hematologicas - Relatorio Descritivo.pdf
Reivindicação	16AUIIN001 - Desordens Hematologicas - Reivindicacoes.pdf
Desenho	16AUIIN001 - Desordens Hematologicas - Desenhos.pdf
Resumo	16AUIIN001 - Desordens Hematologicas - Resumo.pdf

Acesso ao Patrimônio Genético

- ☒ Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade

- ☒ Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

Obrigado por acessar o Peticionamento Eletrônico

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Este pedido foi enviado pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 25/07/2016 às 18:18

DETALHE DO COMPROMISSO

Convênio:	0033-0239-004900019792	Conta de Débito:	0239-000130027340
Tipo do Documento:	CNPJ	CPF/CNPJ do Fornecedor:	
Nome do Fornecedor:	000009853INPI - INST. NACIONAL		
No. compromisso banco:	1022832000100008	No. compromisso cliente:	406509/DS1 1011
Tipo de Pagamento:	BLQ Outros		
Código de Barras:	00199536371000002216904065090211800000000007000		
Valor Nominal:	70,00		
Desc./Abat.:	0,00	Juros:	0,00
Data de Vencimento:	13/06/2016		
Data de Pagamento:	13/06/2016		
Situação:	Efetivado	No. Protocolo:	PGTFORNB13062016900112789
No. Lista de Débito:			
Autenticação:			

Valor a Pagar: 70,00

Tipo de Serviço: Pagamento Fornecedor
Complemento do Tipo de Serviço:

Emitir Aviso: Não emitir

Central de Atendimento 4004-2125 (Regiões Metropolitanas)
Santander Empresarial 0800 726 2125 (Demais Localidades)

SAC 0800 762 7777
Ouvidoria 0800 726 0322

retornar

imprimir

001-9		RECIBO DO SACADO	
Local de Pagamento		Vencimento	
Pagável em qualquer Banco		Contra-apresentação	
Cedente		Agência/Código Cedente	
INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial		2234-9/333.028-1	
Data do Documento	Nº documento	Espécie doc.	Assinatura
25/05/2016	1604065090	RC	N.
Uso Banco	Carteira	Espécie	Quantidade
	18/027	RS	
Data Proces.		Nosso Número	
25/05/2016		00.000.2.2.16.0406509.0	
Valor		(-) Valor Documento	
		RS 70,00	
Número:		(-) Desconto/Abatimento	
NN Complementar:			
Natureza: 10 - Patente de		(-) Outras deduções	
Cod	Serviço	(-) Mora/Multa	
200 - Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT		(-) Outros Acréscimos	
OAB: 235031SP Procurador: Leopoldo Campos Zuanetti		(-) Valor Cobrado	
Governo Federal - Guia de Recolhimento da União. GRU - Cobrança		RS 70,00	
Sacado		Autenticação mecânica - Controle Cedente	
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO			
Rua Quirino de Andrade, 215, São Paulo, BR/SP, 01049-010			
Sacador/Avalista			
Corre na linha pontilhada			

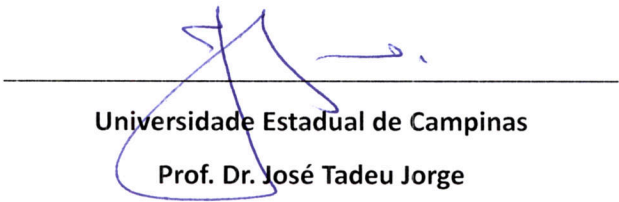
001-9		00199.53637 10000.022169 04065.090211 8 00000000007000	
Local de Pagamento		Vencimento	
Pagável em qualquer Banco		Contra-apresentação	
Cedente		Agência/Código Cedente	
INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial		2234-9/333.028-1	
Data do Documento	Nº documento	Espécie doc.	Assinatura
25/05/2016	1604065090	RC	N.
Uso Banco	Carteira	Espécie	Quantidade
	18/027	RS	
Data Proces.		Nosso Número	
25/05/2016		00.000.2.2.16.0406509.0	
Valor		(-) Valor Documento	
		RS 70,00	
Instruções:		(-) Desconto/Abatimento	
1. Valores expressos em reais.		(-) Outras deduções	
2. Pagamento em cheque, anotar no verso o 'Nosso Número'.		(-) Mora/Multa	
3. Pagamento via SLAFI(OB-FATURA): Identificar na 'ob' o 'Nosso Número'.		(-) Outros Acréscimos	
4. Vencimento contra apresentação.		(-) Valor Cobrado	
OAB: 235031SP Procurador: Leopoldo Campos Zuanetti		RS 70,00	
Governo Federal - Guia de Recolhimento da União. GRU - Cobrança		Autenticação mecânica - Ficha de Compensação	
Sacado			
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO			
Rua Quirino de Andrade, 215, São Paulo, BR/SP, 01049-010			
Sacador/Avalista			
Corre na linha pontilhada			

- GRU ÚNICA: a GRU apresentada ao INPI, como comprovante da retribuição, deve ser única. Não utilize cópias desta GRU para outro pagamento. - PAGAMENTO: o pagamento da GRU deve ser providenciado no PRAZO ADMINISTRATIVO, regulamentado em lei ou Ato Normativo próprio.

PROCURAÇÃO

Por este instrumento particular de Procuração e na melhor forma de direito, a **UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**, autarquia em regime especial, inscrita no CNPJ/MF nº 46.068.425/0001-33, com sede na Cidade Universitária “Zeferino Vaz”, Distrito de Barão Geraldo, Campinas, Estado de São Paulo, neste ato representada por seu Magnífico Reitor, Prof. Dr. **JOSÉ TADEU JORGE**, nomeia e constitui como sua bastante procuradora a **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO” - UNESP**, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30.01.1976, com sede na Rua Quirino de Andrade, nº 215, Centro, São Paulo (SP), CEP 01.049-010, inscrita no CNPJ sob nº 48.031.918/0001-24, neste ato representada nos termos de seu Estatuto por seu Magnífico Reitor, **Prof. Dr. Julio Cezar Durigan**, ou quem legalmente o substitua, outorgando-lhe poderes para, por meio de seus representantes legais ou a quem estes substabelecerem, representá-la perante o Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, para o fim de requerer e processar direitos de propriedade intelectual, tais como patentes de invenção, de modelos de utilidade, desenhos industriais, registros de marcas de produto, de serviço; coletivas ou de certificação, de indicações geográficas, direitos do autor, de software e mantê-los em vigor com amplos e ilimitados poderes para assinar petições e documentos, pagar e requerer restituição de taxas, anotar transferências, fazer prova de uso das invenções patenteadas ou das marcas registradas, apresentar oposições, recursos, réplicas, desistir, renunciar, anotar, dar quitação, averbar contratos de licença e transferências de tecnologia, e praticar para os fins mencionados todos os atos necessários perante as autoridades administrativas competentes no Brasil, em benefício da Outorgante, especialmente para o depósito e manutenção do pedido de patente intitulado “**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS ESTILBÊNICOS, COMPOSTOS DERIVADOS ESTILBÊNICOS E SEUS USOS**”.

Campinas, 28 de junho de 2016.



Universidade Estadual de Campinas

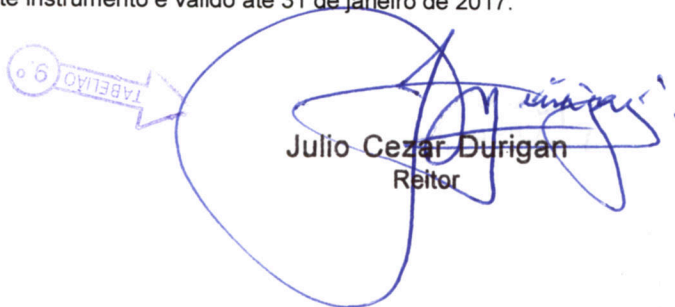
Prof. Dr. José Tadeu Jorge

Reitor - UNICAMP

PROCURAÇÃO

Por este instrumento, a **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"**, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30/01/1976, com sede na Rua Quirino de Andrade, nº 215, Centro, CEP 01049-010, São Paulo/SP, inscrita no CNPJ do MF sob o nº 48.031.918/0001-24, doravante designada simplesmente **UNESP**, neste ato representada por seu Magnífico Reitor, de acordo com o Art. 34 de seu Estatuto, Prof. Dr. **JÚLIO CEZAR DURIGAN**, brasileiro, casado, professor universitário, portador do RG nº 5.872.573-3 SSP/SP, inscrito no CPF/MF sob o nº 833.745.238-20, ou quem legalmente o substitua, nomeia e constitui seus procuradores, **1) LEOPOLDO CAMPOS ZUANETI**, brasileiro, advogado, devidamente inscrito na Ordem dos Advogados do Brasil Seção de São Paulo sob o número 235.031; e **2) FABIOLA DE MORAES SPIANDORELLO**, brasileira, advogada, devidamente inscrita na Ordem dos Advogados do Brasil Seção de São Paulo, Subseção de Jundiaí sob o número 244.141, ambos lotados junto à Agência UNESP de Inovação, outorgando-lhes poderes para representá-la perante o Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, para o fim de requerer e processar direitos de propriedade intelectual, tais como patentes de invenção, de modelos de utilidade, desenhos industriais, registros de marcas de produto, de serviço, coletivas ou de certificação, de indicações geográficas, cultivares, direitos de autor, de programas de computador e mantê-los em vigor com amplos e ilimitados poderes para assinar petições, autorizações para cópia, termos de cessão de direitos, acordos de gestão e compartilhamento de propriedade intelectual, documentos diversos relacionados ao processo administrativo de proteção de direitos de propriedade industrial, incluindo, mas não se limitando, aos documentos já utilizados pelo INPI, bem como àqueles que vierem a ser adotados e utilizados para instrução processual de patentes, modelos de utilidades, marcas, desenhos industriais e programas de computador, pagar taxas, retribuições, impostos, fazer prova de uso das invenções patenteadas ou das marcas registradas, efetuar pagamentos e receber restituições, dando as respectivas quitações, apresentar oposições, recursos, réplicas, desistir, renunciar, anotar, averbar contratos de licença e transferências de tecnologia, elaborar notificações extrajudiciais, requerer prorrogação dos prazos de proteção, fazer declarações, opor, protestar, impugnar, recorrer, pedir reconsideração, manifestar-se sobre oposições e recursos, obter vista de processos, cumprir exigências, apresentar defesas escritas ou orais, desistir, replicar, transigir, receber, juntar e retirar documentos, requerer caducidade e contestar pedido de caducidade, requerer e contestar nulidade administrativa e licença compulsória, preencher qualquer tipo de formalidade, requerer anotação e averbação de cessão, alterações de nome e de sede, proceder à publicação de editais de chamamento para instruir, elaborar, firmar e acompanhar contratos de transferência de tecnologia e/ou licenciamento com exclusividade ou não, e praticar para o fim mencionado todos os atos necessários perante as autoridades administrativas competentes no Brasil em benefício da Outorgante.

Este instrumento é válido até 31 de janeiro de 2017.


Julio Cezar Durigan
Reitor

São Paulo, 7 de janeiro de 2016.

9.º

TABELIÃO DE NOTAS

Rua Marconi, 124 • 1º ao 6º andar • CEP 01047-000 São Paulo/SP
Telefone: (11) 3258-2611 - Fax: (11) 2174-6858
www.nonocartorio.com.br

Reconheço a 1 firma sem valor econômico por semelhança de **JULIO CEZAR DURIGAN**, do que dou fé.

Em tesº da verdade.

GUSTAVO FONTANA ANDOLPHO

São Paulo/Capital, 7 de janeiro de 2016. Valor recebido R\$ 4,80

Válido somente com selo de autenticidade. Selos pagos por verba



Diário Oficial

Estado de São Paulo

Geraldo Alckmin - Governador

PODER
Executivo

SEÇÃO I

Palácio dos Bandeirantes Av. Morumbi 4.500 Morumbi São Paulo CEP 05650-000 Tel. 2193-8000

Volume 122 • Número 198 • São Paulo, sexta-feira, 19 de outubro de 2012

www.imprensaoficial.com.br

imprensaoficial

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO

Decretos

DECRETO Nº 58.467,
DE 18 DE OUTUBRO DE 2012

Dispõe sobre abertura de crédito suplementar ao Orçamento Fiscal na Secretaria de Gestão Pública, visando ao atendimento de Despesas Correntes

GERALDO ALCKMIN, Governador do Estado de São Paulo, no uso de suas atribuições legais, considerando o disposto no Artigo 8º da Lei nº 14.675, de 28 de dezembro de 2011,

Decreto: Artigo 1º - Fica aberto um crédito de R\$ 4.167.344,00 (quatro milhões, cento e sessenta e sete mil, trezentos e quarenta e quatro reais), suplementar ao orçamento da Secretaria de Gestão Pública, observando-se as classificações institucionais, Econômica, Funcional e Programática, conforme a Tabela 1, anexa.

Artigo 2º - O crédito aberto pelo artigo anterior será coberto com recursos a que alude o inciso II, do § 1º, do artigo 43, da Lei Federal nº 4.320, de 17 de março de 1964, combinado com o Artigo 8º, § 2º, item I, da Lei nº 14.675, de 28 de dezembro de 2011, e de conformidade com a legislação discriminada na Tabela 3, anexa.

Artigo 3º - Este decreto entra em vigor na data de sua publicação, retroagindo seus efeitos à 26 de maio de 2012.

Palácio dos Bandeirantes, 18 de outubro de 2012
GERALDO ALCKMIN
Andréa Sandra Calabi
Secretária da Fazenda
Julio Francisco Semeghini Neto
Secretário de Planejamento e Desenvolvimento Regional
Sidney Estanislau Beraldo
Secretário-Chefe da Casa Civil
Publicado na Casa Civil, aos 18 de outubro de 2012.

TABELA 1		SUPLEMENTAÇÃO		VALORES EM REAIS	
ORGÃO/UNIDADE/PROGRAMA	FR	GO	VALOR		
44000 SECRETARIA DE GESTÃO PÚBLICA					
44001 SECRETARIA DE GESTÃO PÚBLICA					
3 3 90 39 OUTROS SERV. DE TERCEIROS					
4 4 90 52 EQUIPAMENTOS E MATERIAL PERMANENTE	1		700.000,00		
TOTAL			1.467.344,00		
4 4 126 4410 5636 GERENCIAMENTO DO ACESSO					
SÃO PAULO					
TOTAL	1	4	4.167.344,00		
TABELA 2		REDUÇÃO		VALORES EM REAIS	
ORGÃO/UNIDADE/PROGRAMA	FR	GO	VALOR		
44000 SECRETARIA DE GESTÃO PÚBLICA					
44001 SECRETARIA DE GESTÃO PÚBLICA					
3 3 90 39 OUTROS SERV. DE TERCEIROS					
4 4 90 39 OUTROS SERVIÇOS DE TERCEIROS					
4 4 90 39 PESSOA JURÍDICA	1		700.000,00		
TOTAL			1.467.344,00		
4 4 126 4410 5636 GERENCIAMENTO DO ACESSO					
SÃO PAULO					
TOTAL	1	3	700.000,00		
4 4 665 4412 5883 MODERNIZAÇÃO ESTRUTURAS					
PROC. ORGANIZA					
TOTAL	1	4	4.167.344,00		

TABELA 3		MARGEM ORÇAMENTARIA		VALORES EM REAIS	
ESPECIFICAÇÃO/VALOR TOTAL	VINCULADOS				
LEI ART. PAR. INC. ITEM					
14675 8º 1º 2	4.167.344,00	4.167.344,00	0,00		
TOTAL GERAL	4.167.344,00	4.167.344,00	0,00		

DECRETO Nº 58.468,
DE 18 DE OUTUBRO DE 2012

Declara de utilidade pública, para fins de desapropriação, pela CONCESSIONÁRIA AUTO RAPOSO TAVARES S.A., imóveis necessários às obras de implantação de dispositivo tipo 4), no km 591+970m da Rodovia Raposo Tavares, SP-270, Município e Comarca de Presidente Bernardes, no trecho que especifica e dá providências correlatas

GERALDO ALCKMIN, Governador do Estado de São Paulo, no uso de suas atribuições legais e nos termos dos artigos 2º e 6º do Decreto-Lei federal nº 3.365, de 21 de junho de 1941, alterado pela Lei federal nº 2.786, de 21 de maio de 1956, e do disposto no Decreto estadual nº 53.311, de 8 de agosto de 2008,

Decreto: Artigo 1º - Ficam declarados de utilidade pública, para fins de desapropriação pela CONCESSIONÁRIA AUTO RAPOSO TAVARES S.A., empresa concessionária de serviço público, por via amigável ou judicial, imóveis descritos na planta cadastral de código nº DE-SPD591270-591.592-616-003/001 e memo-

riais descritivos constantes do processo ARTESP-13.15712-SIT, necessários às obras de implantação de dispositivo (tipo 4), no km 591+970m da Rodovia Raposo Tavares, SP-270, Município e Comarca de Presidente Bernardes, com área total de 64.453,15m² (sessenta e quatro mil, quatrocentos e cinquenta e três metros quadrados e quinze décimos quadrados), dentro dos perímetros a seguir descritos, imóveis estes que constam pertencer aos proprietários, a saber:

I - área 1 - a área a ser desapropriada, conforme planta nº DE-SPD591270-591.592-616-003/001, situa-se no km 591+983m da Rodovia Raposo Tavares, SP-270, Município e Comarca de Presidente Bernardes, que consta pertencer a Yvonne Neves Baptista Cardoso e/ou outros, com linha de divisa partindo do ponto denominado 1 de coordenadas N=7565274,487625 e E=437305,855295, sendo constituída pelos segmentos a seguir relacionados: segmento 1-2 - em linha reta com azimute 275°52'58", distância de 268,82m; segmento 2-3 - em linha reta com azimute 300°29'39", distância de 13,03m; segmento 3-4 - em linha reta com azimute 30°40'5", distância de 13,62m; segmento 4-5 - em linha reta com azimute 31°3'28", distância de 19,17m; segmento 5-6 - em linha reta com azimute 31°12'10", distância de 17,4m; segmento 6-7 - em linha reta com azimute 31°11'11", distância de 35,18m; segmento 7-8 - em linha reta com azimute 30°54'41", distância de 12,62m; segmento 8-9 - em linha reta com azimute 28°46'50", distância de 13,60m; segmento 9-10 - em linha reta com azimute 120°46'44", distância de 9,21m; segmento 10-11 - em linha reta com azimute 120°20'21", distância de 20,49m; segmento 11-12 - em linha reta com azimute 120°35'50", distância de 19,13m; segmento 12-13 - em linha reta com azimute 120°15'33", distância de 18,79m; segmento 13-14 - em linha reta com azimute 120°34'47", distância de 19,46m; segmento 14-15 - em linha reta com azimute 120°23'34", distância de 12,17m; segmento 15-16 - em linha reta com azimute 119°54'39", distância de 19,04m; segmento 16-17 - em linha reta com azimute 120°28'34", distância de 20,64m; segmento 17-18 - em linha reta com azimute 119°57'38", distância de 17,38m; segmento 18-19 - em linha reta com azimute 120°37'26", distância de 10,82m; segmento 19-20 - em linha reta com azimute 120°18'20", distância de 21,19m; segmento 20-21 - em linha reta com azimute 120°51'57", distância de 19,91m; segmento 21-22 - em linha reta com azimute 119°54'33", distância de 19,38m; segmento 22-23 - em linha reta com azimute 121°3'50", distância de 20,63m; segmento 23-1 - em linha reta com azimute 120°14'27", distância de 13,80m, perfazendo uma área de 15.613,10m² (quinze mil, seiscentos e treze metros quadrados e dez décimos quadrados);

II - área 2 - a área a ser desapropriada, conforme planta nº DE-SPD591270-591.592-616-003/001, situa-se no km 592+000m da Rodovia Raposo Tavares, SP-270, Município e Comarca de Presidente Bernardes, que consta pertencer a Ângelo Munhoz Benko e/ou outros, com linha de divisa partindo do ponto denominado 1 de coordenadas N=7565316,627259 e E=437013,680698, sendo constituída pelos segmentos a seguir relacionados: segmento 1-2 - em linha reta com azimute 300°29'39", distância de 16,96m; segmento 2-3 - em linha reta com azimute 325°11'31", distância de 271,93m; segmento 3-4 - em linha reta com azimute 120°26'44", distância de 10,90m; segmento 4-5 - em linha reta com azimute 120°33'55", distância de 19,21m; segmento 5-6 - em linha reta com azimute 120°34'30", distância de 168,47m; segmento 6-7 - em linha reta com azimute 121°46'27", distância de 6,62m; segmento 7-8 - em linha reta com azimute 120°34'24", distância de 20,38m; segmento 8-9 - em linha reta com azimute 120°37'12", distância de 20,46m; segmento 9-10 - em linha reta com azimute 145°22'48", distância de 22,07m; segmento 10-11 - em linha reta com azimute 209°57'4", distância de 17,75m; segmento 11-12 - em linha reta com azimute 211°24'14", distância de 35,73m; segmento 12-13 - em linha reta com azimute 212°39'33", distância de 17,44m; segmento 13-14 - em linha reta com azimute 212°10'47", distância de 17,30m; segmento 14-1 - em linha reta com azimute 212°15'38", distância de 15,66m, perfazendo uma área de 15.983,42m² (quinze mil, novecentos e oitenta e três metros quadrados e quarenta e dois décimos quadrados);

III - área 3 - a área a ser desapropriada, conforme planta nº DE-SPD591270-591.592-616-003/001, situa-se no km 591+972m da Rodovia Raposo Tavares, SP-270, Município e Comarca de Presidente Bernardes, que consta pertencer a Afonso Arthur Neves Baptista, Teresa Araújo Neves Baptista e/ou outros, com linha de divisa partindo do ponto denominado 1 de coordenadas N=7565308,309441 e E=437350,33662, sendo constituída pelos segmentos a seguir relacionados: segmento 1-2 - em linha reta com azimute 300°6'30", distância de 16,35m; segmento 2-3 - em linha reta com azimute 300°21'11", distância de 15,68m; segmento 3-4 - em linha reta com azimute 300°40'42", distância de 18,52m; segmento 4-5 - em linha reta com azimute 300°15'22", distância de 11,34m; segmento 5-6 - em linha reta com azimute 300°44'30", distância de 17,84m; segmento 6-7 - em linha reta com azimute 300°36'17", distância de 15,43m; segmento 7-8 - em linha reta com azimute 300°15'19", distância de 15,95m; segmento 8-9 - em linha reta com azimute 300°9'54", distância de 15,70m; segmento 9-10 - em linha reta com azimute 301°25'19", distância de 14,82m; segmento 10-11 - em linha reta com azimute 300°36'56", distância de 14,98m; segmento 11-12 - em linha reta com azimute 300°17'50", distância de 18,10m; segmento 12-13 - em linha reta com azimute 300°27'10", distância de 30,98m; segmento 13-14 - em linha reta com azimute 301°2'32", distância de 33,54m; segmento 14-15 - em linha reta com azimute 299°37'40", distância de 9,72m; segmento 15-16 - em linha reta com azimute 305°1'39", distância de 13,37m; segmento 16-17 - em linha reta com azimute 297°55'22", distância de 35,44m; segmento 17-18 - em linha reta com azimute 306°31'50", distância de 17,44m;

segmento 18-19 - em linha reta com azimute 300°35'31", distância de 16,26m; segmento 19-20 - em linha reta com azimute 300°30'37", distância de 20,82m; segmento 20-21 - em linha reta com azimute 300°30'10", distância de 16,95m; segmento 21-22 - em linha reta com azimute 300°20'56", distância de 9,97m; segmento 22-23 - em linha reta com azimute 301°59'38", distância de 11,75m; segmento 23-24 - em linha reta com azimute 299°53'11", distância de 16,02m; segmento 24-25 - em linha reta com azimute 300°12'26", distância de 13,03m; segmento 25-26 - em linha reta com azimute 298°11'29", distância de 9,95m; segmento 26-27 - em linha reta com azimute 298°11'29", distância de 4,78m; segmento 27-28 - em linha reta com azimute 300°55'14", distância de 24,56m; segmento 28-29 - em linha reta com azimute 95°36'26", distância de 260,38m; segmento 29-30 - em linha reta com azimute 120°29'39", distância de 52,94m; segmento 30-1 - em linha reta com azimute 143°30'55", distância de 279,75m, perfazendo uma área de 32.856,63m² (trinta e dois mil, oitocentos e cinquenta e seis metros quadrados e seis décimos quadrados).

Parágrafo único - Ficam excluídos da presente declaração de utilidade pública, os imóveis que pertençam a pessoas jurídicas de direito público que estejam abrangidos pelos perímetros descritos no "caput" deste artigo.

Artigo 2º - Fica a CONCESSIONÁRIA AUTO RAPOSO TAVARES S.A. autorizada a invocar o caráter de urgência no processo judicial de desapropriação, para fins do disposto no artigo 15 do Decreto-Lei federal nº 3.365, de 21 de junho de 1941, alterado pela Lei federal nº 2.786, de 21 de maio de 1956, devendo a carta de adjudicação ser expedida em nome do Departamento de Estradas de Rodagem - DER.

Artigo 3º - As despesas decorrentes da execução do presente decreto correrão por conta de verba própria da CONCESSIONÁRIA AUTO RAPOSO TAVARES S.A.

Artigo 4º - Este decreto entra em vigor na data de sua publicação.

Palácio dos Bandeirantes, 18 de outubro de 2012

GERALDO ALCKMIN
Saulo de Castro Abreu Filho
Secretário de Logística e Transportes
Sidney Estanislau Beraldo
Secretário-Chefe da Casa Civil
Publicado na Casa Civil, aos 18 de outubro de 2012.

DECRETO Nº 58.469,
DE 18 DE OUTUBRO DE 2012

Define os parâmetros de priorização para seleção da demanda de beneficiários das unidades habitacionais a serem edificadas na execução do Programa Minha Casa Minha Vida, inserido no Programa Nacional de Habitação Urbana, com participação do Estado de São Paulo

GERALDO ALCKMIN, Governador do Estado de São Paulo, no uso de suas atribuições legais,

Considerando que o Estado de São Paulo aderiu ao Programa Federal Minha Casa Minha Vida, instituído pela Lei federal nº 11.977, de 7 de julho de 2009, alterada pela Lei federal nº 12.424, de 16 de junho de 2011;

Considerando que o Programa Federal é operacionalizado por meio das regras contidas na Portaria do Ministério das Cidades nº 610, de 6 de dezembro de 2011, alterada pela Portaria nº 198, de 9 de maio de 2012, que estabelece os parâmetros de priorização e o processo de seleção dos beneficiários;

Considerando a possibilidade de indicação de candidatos pelo Estado quando for o responsável pelas contrapartidas aportadas ao empreendimento, ou nos casos em que o município não possuir cadastro habitacional, mediante prévio entendimento entre os entes públicos formalizado em instrumento próprio;

Considerando que os Conselhos instituídos pela Lei nº 12.801, de 15 de janeiro de 2008, poderão estabelecer outras situações de dispensa da classificação da demanda por meio de sorteio, sem prejuízo do disposto na Lei nº 13.094, de 24 de junho de 2008, e da política estadual de habitação de interesse social e;

Considerando que o Conselho Estadual da Habitação aprovou proposta destinada a estabelecer critérios estaduais complementares aos critérios nacionais,

Decreto:

Artigo 1º - A hierarquização e seleção da demanda dos beneficiários do Programa Minha Casa Minha Vida no Estado de São Paulo em área urbana atenderá, além dos critérios nacionais, os seguintes critérios estaduais em relação à família inscrite:

I - confirmação de ao menos uma das seguintes condições de inadequação habitacional:

- a) barraco;
- b) localização em favela;
- c) cômodo em cortiço;
- d) domicílio congestionado, que tenha mais de 2 (duas) pessoas por cômodo em domicílio;

II - comprovação de dependência acima da média verificada no município, calculada com os dados demográficos do Censo 2010, considerando que a razão de dependência é a proporção de crianças e de idosos em relação à população adulta, representada pelo número de pessoas com menos de 15 (quinze) e mais de 64 (sessenta e quatro) anos de idade dividido pelo número de pessoas entre 15 (quinze) e 64 (sessenta e quatro) anos de idade;

III - comprovação de moradia ou trabalho no município do empregado nos últimos 3 (três) anos, a contar da data da inscrição, ou, conforme definido em lei municipal específica,

desde que o tempo de moradia ou trabalho seja igual ou superior a 3 (três) anos.

Artigo 2º - Do total das unidades habitacionais será feita reserva de 5% (cinco por cento), para atendimento aos idosos, conforme critérios adotados na política estadual de habitação de interesse social.

Artigo 3º - Do total das unidades habitacionais será feita reserva de 7% (sete por cento) para atendimento à pessoa com deficiência ou de cuja família façam parte pessoas com deficiência, conforme Lei nº 10.844, de 5 de julho de 2001.

Artigo 4º - Nos empreendimentos habitacionais do Programa Minha Casa Minha Vida com aporte de recursos estaduais, os municípios poderão indicar por meio de critérios próprios as famílias beneficiárias, desde que a inscrição e o processo de seleção tenham sido realizados de acordo com as regras federais e sido objeto de manifestação conclusiva da Secretaria de Estado da Habitação.

Artigo 5º - Este decreto entra em vigor na data de sua publicação.

Palácio dos Bandeirantes, 18 de outubro de 2012
GERALDO ALCKMIN
Silvio Franca Torres
Secretário da Habitação
Sidney Estanislau Beraldo
Secretário-Chefe da Casa Civil
Publicado na Casa Civil, aos 18 de outubro de 2012.

Atos do Governador

DECRETO(S)

DECRETOS

DE 16-10-2012

Nomeando, com fundamento no § 1º do art. 7º da Lei 952-76, e nos termos do art. 30 do Estatuto da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Unesp, aprovado pelo Dec. 29.720-89, e alterações:

Julio Cesar Durigan para exercer a função de Reitor da aludida Universidade, com mandato de 4 anos, a partir de 15-1-2013;

Marilza Vieira Cunha Rudge, para exercer a função de Vice-Reitor da aludida Universidade, com mandato de 4 anos, a partir de 15-1-2013.

(Publicado novamente por ter saído com incorreções)

DE 18-10-2012

Designando, à vista da exposição de motivos do Secretário Adjunto Respondendo pelo expediente da Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência e Tecnologia, com efeitos a partir da vigência da LC 1.187-2012, os a seguir indicados para permanecerem como titulares dos respectivos cargos no Quadro de Pessoal da Junta Comercial do Estado de São Paulo - Jucesp:

José Constantino de Bastos Junior, RG 16.403.502-1, nomeado Presidente da Junta Comercial do Estado de São Paulo por decreto de 4-3-2011, até o término de seu mandato;

Alexandre Vaghi de Arruda Aniz, RG 19.824.038-7, nomeado Vice-Presidente da Junta Comercial do Estado de São Paulo por decreto de 4-10-2011, até o término de seu mandato;

Gisela Simiema Ceschin, RG 27.252.301-X, nomeada para o cargo de Secretária Geral da Junta Comercial do Estado de São Paulo por decreto de 2-4-2012.

Casa Civil

FUNDO SOCIAL DE SOLIDARIEDADE DO
ESTADO DE SÃO PAULO

CHEFIA DE GABINETE

Extrato de Termo de Convênio

Processo 68819/2012

Participes: O Estado de São Paulo, através do Fundo Social de Solidariedade do Estado de São Paulo e o Município de São João das Duas Pontes, por intermédio do seu Fundo Social de Solidariedade.

Objeto: Transferência de recursos materiais, consistentes no "Kit Costura", para implantação e execução do Projeto "Escola de Moda".

Valor do Convênio: R\$ 23.468,00, sendo R\$ 5.405,00 pelo FUSSESP relativos ao "Kit Costura" e R\$ 18.063,00 pelo Município.

Prazo de Vigência: 180 dias contados da data da assinatura

Data da Assinatura: 17-10-2012

Extrato de Termo de Convênio

Processo 83430/2009

Participes: O Estado de São Paulo, através do Fundo Social de Solidariedade do Estado de São Paulo e a Prefeitura Municipal de São Sebastião, por intermédio do seu Fundo Social de Solidariedade.

Objeto: Transferência de recursos financeiros, a título de auxílio, para a aquisição de material para implantação da "Praça de Exercícios do Idoso".

Valor do Convênio: R\$ 117.089,94, sendo R\$ 15.000,00 pelo FUSSESP e R\$ 102.089,94 pelo Município.

TERMO DE CESSÃO DE DIREITOS SOBRE PROPRIEDADE INTELECTUAL

Cedentes: 1. **JEAN LEANDRO DOS SANTOS**, brasileiro, casado, professor universitário, inscrito no CPF/MF sob o nº 297.368.218-54, portador do documento de identidade RG nº 33.426.967-2, SSP/SP, residente em Araraquara (SP), na Rodovia Araraquara – Jaú, km 1, Campus Ville, CEP 14.800-903; 2. **AYLIME CASTANHO BOLOGNESI MELCHIOR JESUINO**, brasileira, casada, farmacêutica, inscrita no CPF/MF sob o nº 369.349.698-63, portadora do documento de identidade RG nº 44.561.163-7, SSP/SP, residente em Araraquara (SP), na Avenida Humaitá, 1640, Centro, CEP 14.801-903; 3. **PRISCILA LONGHIN BOSQUESI DE OLIVEIRA**, brasileira, casada, farmacêutica bioquímica, inscrita no CPF/MF sob o nº 336.163.308-74, portadora do documento de identidade RG nº 40.121.414-X, SSP/SP, residente em Araraquara (SP), na Rodovia Araraquara – Jaú, km 1, Campus Ville, CEP 14.800-903; 4. **ALINE RENATA PAVAN**, brasileira, solteira, estudante, inscrita no CPF/MF sob o nº 382.450.918-04, portadora do documento de identidade RG nº 44.983.409-8, SSP/SP, residente em Araraquara (SP), na Rodovia Araraquara – Jaú, km 1, Campus Ville, CEP 14.800-903; 5. **CAROLINA LANARO**, brasileira, solteira, farmacêutica, inscrita no CPF/MF sob o nº 175.230.468-35, portadora do documento de identidade RG nº 26.716.104-9, SSP/SP, residente em Campinas (SP), na Rua Carlos Chagas, 480, Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13.083-878; 6. **CHUNG MAN CHIN**, brasileira naturalizada, divorciada, professora universitária, inscrita no CPF/MF sob o nº 065.027.958-11, portadora do documento de identidade RG nº 71.332.819, SSP/SP, residente em Araraquara (SP), na Rodovia Araraquara – Jaú, km 1, Campus Ville, CEP 14.800-903; 7. **FERNANDO FERREIRA COSTA**, brasileiro, casado, professor universitário, inscrito no CPF/MF sob o nº 358.340.308-82, portador do documento de identidade RG nº 4.607.982-8, SSP/SP, residente em Campinas (SP), na Rua Carlos Chagas, 480, Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13.083-878.

Cessionárias: 1. **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"** - **UNESP**, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30.01.1976, devidamente inscrita no CNPJ/MF sob o nº 48.031.918/0001-24, com sede na Rua Quirino de Andrade, 215, Centro, São Paulo (SP), CEP 01.049-010; 2. **UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS – UNICAMP**, autarquia em regime especial, inscrita no CNPJ/MF nº 46.068.425/0001-33, com sede na Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Distrito de Barão Geraldo, Campinas (SP), CEP 13.083-970, neste ato representadas nos termos das procurações outorgadas.

Pelo presente instrumento, nesta e na melhor forma de direito, os Cedentes autorizam a Cessionária a depositar o pedido de patente intitulado "**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS ESTILBÊNICOS, COMPOSTOS DERIVADOS ESTILBÊNICOS E SEUS USOS**" junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial, cedendo todos os direitos patrimoniais a ele relativos na forma e para os fins do disposto na Lei 9.279 de 14.05.1996 e Lei 8.666 de 21.06.1993, Artigo 111, a título gratuito, sem qualquer restrição quanto à forma, tempo ou lugar, desde já ficando autorizadas quaisquer alterações que venham a ser consubstanciadas em futuras atualizações, modificações ou derivações tecnológicas.

Por ser a expressão da verdade, este documento é firmado na presença de duas

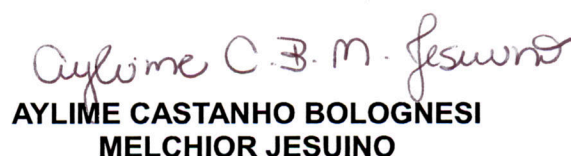
testemunhas que também o assinam.

Araraquara, 25 de JUNHO de 2016.

Cedentes:



JEAN LEANDRO DOS SANTOS



**AYLIME CASTANHO BOLOGNESI
MELCHIOR JESUINO**



**PRISCILA LONGHIN BOSQUESI DE
OLIVEIRA**



ALINE RENATA PAVAN



CAROLINA LANARO



CHUNG MAN CHIN



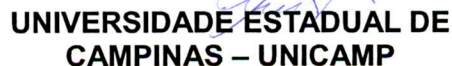
FERNANDO FERREIRA COSTA

Cessionárias:



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO" – UNESP**

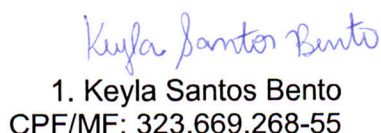
LEOPOLDO C. ZUANETI
Assessor Jurídico
Agência Unesp de Inovação



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS – UNICAMP**

LEOPOLDO C. ZUANETI
Assessor Jurídico
Agência Unesp de Inovação

Testemunhas:



1. Keyla Santos Bento
CPF/MF: 323.669.268-55



2. Fabíola de Moraes Spiandorello
CPF/MF: 135.210.278-13

**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS ESTILBÊNICOS,
COMPOSTOS DERIVADOS ESTILBÊNICOS E SEUS USOS**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se insere no campo da Saúde Humana, e descreve processos para a preparação e os usos de moléculas derivadas estilbênicas com propriedades de doação de óxido nítrico úteis ao tratamento de doenças, incluindo desordens hematológicas, doenças inflamatórias, câncer e doenças do sistema cardiovascular.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] A anemia falciforme (AF) é a primeira doença monogênica humana molecularmente caracterizada. Trata-se de uma doença hemolítica hereditária autossômica recessiva, devido à herança de cada um dos progenitores do gene para hemoglobina S (HbS). A doença é caracterizada por uma mutação pontual (GTG à GAG) no sexto códon do gene da β -globina, resultando na substituição de um ácido glutâmico por um resíduo de valina na superfície da cadeia globínica variante (β^s -globina) (INGRAM, 1959).

[003] A distribuição da doença ocorreu entre os diferentes continentes, devido, principalmente, ao tráfico de escravos e a miscigenação racial. Estima-se que a AF afete aproximadamente 1 a cada 500 recém-nascidos afro-americanos e 1 a cada 4000 nascidos hispano-americanos (BONDS, 2005). No Brasil, é considerada a doença hemolítica hereditária mais comum, ocorrendo principalmente entre afro-descendentes e altamente distribuída no país devido a miscigenação racial. Estima-se que no Brasil nasçam, por ano, em torno de 3.500 crianças com doença falciforme e 200.000 portadores de traço falciforme (SIMÕES *et al.*,

2010).

[004] Em situações de baixa tensão de oxigênio, interações hidrofóbicas entre as subunidades β do tetrâmero das moléculas de hemoglobina mutada (HbS) levam à formação de polímeros intracelulares. A polimerização da HbS representa o evento primário da doença, capaz de alterar a estrutura da hemácia, tornando-a uma célula rígida e irregular, com característica de foice (ILOZUE *et al.*, 2010; STUART, 2004).

[005] Os polímeros intracelulares são também capazes de provocar lesão das hemácias levando ao processo hemolítico. A partir da hemólise, moléculas de hemoglobina e enzimas arginase (responsável pela conversão da arginina em ornitina e uréia) são liberadas no plasma, promovendo a redução da concentração sérica de óxido nítrico (NO). É conhecido que pacientes falciformes apresentam menores níveis fisiológicos de óxido nítrico quando comparados com indivíduos saudáveis, apresentando assim, maior propensão ao desenvolvimento de processos vaso-oclusivos (ZENNADI *et al.*, 2008; TAYLOR *et al.*, 2008). A deficiência de NO induzida pela hemólise tem sido associada à várias manifestações clínicas da AF, tais como hipertensão pulmonar, priapismo e infartos de diversos tecidos (KATO *et al.*, 2006).

[006] A obstrução, principalmente da microcirculação, causada pelas células falciformes e pela maior adesão das células sanguíneas ao endotélio vascular, é responsável pelo desenvolvimento da vaso-oclusão. Na AF os eritrócitos que contêm a hemoglobina mutada apresentam adesão ao endotélio vascular de 2 a 10 vezes maior se

comparados a eritrócitos de indivíduos sadios (EL NEMER et al., 2007). A perfusão tissular inadequada gerada pelo processo vaso-oclusivo pode levar à isquemia e infarto de diversos tecidos, crises dolorosas, disfunção de órgãos e morte (STEINBERG, 2006; CROIZAT, 1994; DUIITS et al., 1996; WUN et al., 1997).

[007] O processo inflamatório na anemia falciforme é um importante componente que contribuiu negativamente com a doença. Sabe-se que portadores de anemia falciforme apresentam expressivo aumento nos níveis de algumas citocinas inflamatórias, dentre elas o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (MALAVÉ et al., 1993). Tal citocina, além dos efeitos pró-inflamatórios que exerce, é também responsável por aumentar a expressão de moléculas de adesão pelos leucócitos e células do endotélio vascular, contribuindo com as crises vaso-oclusivas. Muitos estudos têm associado altos níveis de moléculas de adesão leucocitária com a severidade clínica da doença (CHAAR et al., 2010; INGLIS et al., 2005; LANARO et al., 2009).

[008] A ausência de fármacos específicos para o tratamento da anemia falciforme é um dos maiores obstáculos da doença. Atualmente, o único fármaco aprovado pela agência regulatória norte americana *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da AF é a hidroxiuréia (HU). A HU é reconhecidamente capaz de aumentar a produção de hemoglobina fetal (HbF) e reduzir a morbidade e mortalidade associadas a doença (CHARACHE et al., 1996).

[009] Após metabolização, a HU é biotransformada em NO, sendo este mediador o responsável por induzir a expressão dos genes de gama-globina e aumentar os níveis de

HbF. Além disso, o NO é capaz de promover vasodilatação e inibição da agregação plaquetária (HANKINS *et al.*, 2009; SANTOS *et al.*, 2011). Entretanto, apesar dos efeitos benéficos, a HU pode causar mielossupressão e aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes como TNF- α , IL1- α , IL1- β , IL-6 e IL-8 (LAURANCE *et al.*, 2010; SANTOS *et al.*, 2011). Também é sabido que nem todos os pacientes são responsivos à HU resultando em falha do tratamento (VALFAR *et al.*, 2000).

[010] Vários estudos têm demonstrado que a terapia de suplementação de NO pode aliviar alguns sintomas da AF (MORRIS *et al.*, 2008; MACK *et al.*, 2008; KAUL *et al.*, 2008). A administração inalatória de NO é um procedimento aprovado pelo FDA para alívio dos sintomas em crianças com hipertensão pulmonar em decorrência da AF. Esse procedimento reduz a severidade e a duração de quadros vaso-oclusivos em crianças (WEINER *et al.*, 2003), entretanto, o tratamento é caro e requer cuidados no manuseio do gás NO (MACK *et al.*, 2006). O aumento nos níveis de NO pode também reverter a adesão neutrofílica na AF, diminuindo os quadros vaso-oclusivos (CANALLI *et al.*, 2008).

[011] Dos Santos e colaboradores (2011) demonstraram que doadores de NO, a exemplo dos ésteres de nitratos orgânicos e furoxanos, possuem efeitos benéficos no tratamento da AF, podendo representar uma nova abordagem terapêutica para o tratamento da doença. Segundo os autores, os ésteres de nitratos orgânicos e derivados furoxânicos apresentaram atividade analgésica, anti-inflamatória e propriedades de doação de NO sem apresentar

genotoxicidade, sendo os ésteres de nitratos orgânicos capazes de reduzir os níveis do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em animais transgênicos portadores de anemia falciforme (DOS SANTOS *et al.*, 2011).

[012] Foi demonstrado ainda para os doadores de NO contendo a subunidade furoxânica, capacidade de reduzir os níveis de TNF- α do sobrenadante da cultura de monócitos de animais transgênicos portadores de anemia falciforme; e aumento da expressão do gene de gama-globina usando células K562 induzidas pelos derivados furoxânicos, após 96h, em diferentes concentrações (5, 30, 60 e 100 μ M). Todas as moléculas foram capazes de induzir maior expressão gênica de gama-globina em células K562 quando comparados com o fármaco HU. Após 96 h e na concentração de 5 μ M, a molécula 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)etoxi]-3-(fenilsulfonil)-2-N-1,2,5-oxadiazol, por exemplo, foi capaz de induzir a expressão de gama-globina em quantidade três vezes superior a HU. Há hipóteses de que tal atividade possa ser relacionada à ativação da via da guanilato ciclase solúvel (sGC) pelos derivados furoxânicos, evento inicial da transcrição do gene de gama-globina, como demonstrado por Conran e colaboradores (HELLER *et al.*, 1995; CALVINO *et al.*, 1980; CONRAN *et al.*, 2004).

[013] A HbF apresenta-se predominante durante a vida fetal e tem sua concentração reduzida após o nascimento, podendo ser encontrada em pequena quantidade até a vida adulta (menor que 1%) (STEINBERG 2006). Essa proteína possui função semelhante à hemoglobina adulta, entretanto, devido a sua origem se dar a partir da expressão de um diferente gene, não apresenta mutação e

expressa a cadeia γ -globina, que entre outras vantagens, é capaz de conferir maior afinidade de ligação ao átomo de oxigênio (HUMPHRIES, 2014; STEINBERG 2006).

[014] Devido a essas características, o aumento na produção de hemoglobina fetal em pacientes falciformes tornou-se uma abordagem interessante na busca de alternativas para alívio dos sintomas da doença. Ademais, estudos apontam que o aumento de hemoglobina fetal, diminuindo proporcionalmente a quantidade de hemoglobina mutada, está relacionado a diminuição da polimerização de HbS e proteção contra crises vaso-oclusivas e dolorosas (DOS SANTOS 2010; MALOWANY & BUTANY, 2012; STEINBERG 2006).

[015] O resveratrol (3,5,4'-triidroxitrans-estilbeno) é um produto natural estilbênico que pode ser encontrado no vinho tinto (1,3-3 mg/L) (CARBO *et al.*, 1999). Após 1992, quando foi descoberto que tal molécula poderia ser responsável por alguns dos efeitos cardioprotetores apresentados pelo vinho tinto, várias pesquisas foram iniciadas a fim de se investigar outros possíveis efeitos benéficos desta molécula (SIEMANN & CREASY, 1992). Atualmente, sabe-se que o resveratrol é capaz de prevenir ou retardar a progressão de algumas doenças como câncer, doenças cardiovasculares e lesões isquêmicas. Além disso, possui atividade antioxidante e é capaz de aumentar a expectativa de vida de vários organismos, desde leveduras até vertebrados (HOWITZ, 2003).

[016] Estudos têm demonstrado que o resveratrol possui propriedades similares à HU com relação à diferenciação eritrocitária, sendo capaz de aumentar os níveis de HbF em células precursoras eritróides isoladas de

pacientes portadores de anemia falciforme (RODRIGUE *et al.*, 2001). Especificamente, o resveratrol foi capaz de induzir a diferenciação de células K562 e aumentar em pacientes os níveis de hemoglobina fetal (Rodrigue *et al.*, 2001). Também foi relatado que o resveratrol induz a expressão gênica não somente de γ -globin, mas também de α -globina and β -globina em precursores eritróides humanos (Bianchi *et al.*, 2009). Interessantemente foi descrito que o resveratrol é capaz de aumentar hemoglobina fetal em pacientes não somente com anemia falciforme, mas também em indivíduos com beta-talassemia (Fibach, *et al* 2012).

[017] A atividade anti-inflamatória e analgésica do resveratrol é uma importante característica que pode ser útil no tratamento da AF e outras hemoglobinopatias (GENTILLI *et al.*, 2001; TORRES-LOPEZ *et al.*, 2002; GRANADOS-SOTO *et al.*, 2002). Torres-López e colaboradores (2002) demonstraram que o resveratrol promove efeito antinociceptivo dose-dependente na segunda fase do teste da formalina, tanto na concentração de 1% quanto de 5% (TORRES-LOPEZ *et al.*, 2002). Ademais, outro estudo demonstrou que o resveratrol foi capaz de reduzir os níveis de TNF- α e a adesão leucocitária ao endotélio por diminuição da expressão de moléculas de adesão endotelial (VCAM-1 e ICAM-1), induzir a enzima óxido nítrico sintase e inibir a agregação plaquetária humana *in vitro* (Deng *et al.*, 2011).

[018] Inclusive, no estado da técnica foi demonstrado que a doação de óxido nítrico por ésteres de nitrato orgânico e furoxanos representa uma importante estratégia para o tratamento dos sintomas da anemia

falciforme; especificamente, foi demonstrado que doadores de óxido nítrico aumentam os níveis de hemoglobina fetal em modelos *in vitro* e *in vivo* (Santos *et al.*, 2011; Santos *et al.*, 2012).

ESTADO DA TÉCNICA

[019] Conforme mencionado, alguns documentos propõem o uso de derivados ftalimídicos com propriedades doadoras de óxido nítrico, os quais apresentam importantes atividades no aumento da expressão gênica de gama globina e atividades antiinflamatórias e analgésicas, potenciais ao tratamento de doenças hematológicas em que há a necessidade de diminuição dos níveis do fator *tnf-α* e a necessidade de uma fonte exógena de óxido nítrico, como é o caso do documento PI 0705396-7. Adicionalmente, o pedido PI 0901298-2 propõe derivados ftalimídicos de compostos anti-inflamatórios não esteroide e/ou moduladores de *tnf-α*. Entretanto, nenhum destes compostos sugere as moléculas conforme descritas na presente invenção, bem como seu processo de obtenção.

[020] Assim, com base nestes conhecimentos, a presente invenção propõe novas moléculas análogas estilbênicas derivadas do resveratrol com propriedades doadoras de óxido nítrico, bem como seu processo de obtenção/preparação e potenciais usos terapêuticos, a fim de potencializar o efeito antecipadamente tido como benéfico de aumentar os níveis de hemoglobina fetal, controlar o processo inflamatório e promover efeito vasodilatador para tratamento dos sintomas da AF. Tais moléculas apresentam como principal vantagem o uso em doenças inflamatórias, câncer, doenças do sistema

cardiovascular e hematológicas (ex. hemoglobinopatias).

VANTAGENS DA INVENÇÃO

[021] As vantagens alcançadas pela presente invenção incluem: a) maior eficácia comparada ao resveratrol e a hidroxíúreia (fármaco padrão no tratamento de anemia falciforme); b) efeitos analgésicos e antiinflamatórios associados aos efeitos de aumento de hemoglobina fetal (efeitos sinérgicos benéficos no tratamento de hemoglobinopatias); c) ausência de efeitos genotóxicos; d) capacidade de liberar óxido nítrico; e) capacidade de modular mecanismos epigenéticos, a exemplo da inibição de histona deacetilase (HDAC).

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[022] A presente invenção tem como objetivo propor processos para a preparação e usos de moléculas estilbênicas derivadas de resveratrol com propriedades de doação de óxido nítrico úteis ao tratamento de doenças, incluindo desordens hematológicas, doenças inflamatórias, câncer e doenças do sistema cardiovascular. Especificamente, os compostos demonstraram potencial uso para hemoglobinopatias, a exemplo da anemia falciforme e talassemias. Todas as novas moléculas apresentam capacidade de doação de óxido nítrico - variando entre 1.8 - 26.3%; enquanto o resveratrol usado não foi capaz de liberar óxido nítrico. Assim, todos esses ensaios demonstram que as novas moléculas apresentam melhor eficácia e segurança que o resveratrol e constituem uma nova opção terapêutica para o tratamento de diversas doenças.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[023] A FIG. 1 apresenta a porcentagem de viabilidade celular de macrófagos na presença do resveratrol e composto (24) em função das respectivas concentrações.

[024] A FIG. 2 apresenta a concentração de TNF- α produzido por macrófagos induzidos por LPS em meio contendo os produtos estilbênicos finais (22-24 e 30-32) em diferentes concentrações. (LPS - controle positivo).

[025] A FIG. 3 apresenta a concentração de IL-1 β produzido por macrófagos induzidos por LPS em meio contendo os produtos finais em diferentes concentrações. (LPS - controle positivo). * $p < 0,05$ comparado com LPS; • $p < 0,05$ comparado a concentrações de 1,56 e 3,13 μ M.

[026] A FIG. 4 apresenta o ensaio de perturbação de membrana dos compostos estilbênicos doadores de NO (22-24 e 30-32) no tempo de vida dos canais gA medido.

[027] A FIG. 5 apresenta o diagrama de pontos e histograma no 13º dia medido por citometria de fluxo. **A:** eixo-X representa o marcador de receptor anti-transferrina (CD71) e anti-glicoforina A (CD235) e o eixo-Y apresenta o marcador anti-glicoforina A (GPA). O quadrante superior direito mostra a dupla rotulagem; ambos os anticorpos. **B:** eixo X representa a população de células positiva para o anticorpo anti-HbF (98.5%).

[028] A FIG. 6 apresenta a quantificação de cadeias gama-globínicas por HPLC. As células eritróides diferenciadas *in vitro* foram tratadas com o resveratrol resveratrol (RVT) a 25 μ M e com a molécula (24) a 12,5 μ M e 25 μ M, por 4 dias. Depois desse período, as células foram lisadas e o lisado foi injetado no HPLC. A mostra controle

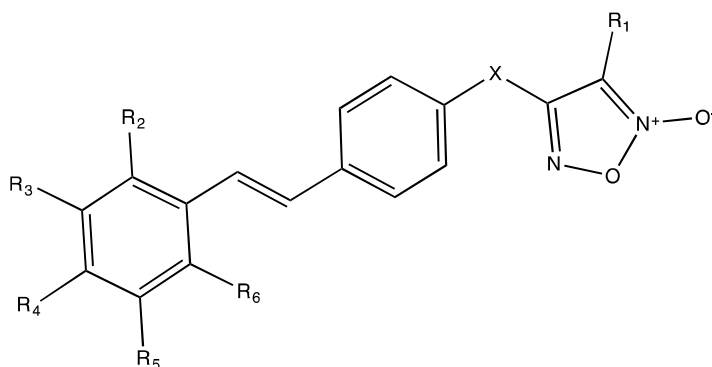
recebeu o veículo (DMSO). Os resultados são apresentados com media $\pm$ erro padrão da media. $p < 0.05$, $n \leq 3$.

[029] A FIG. 7 apresenta graficamente a frequência média de reticulócitos micronucleadas (MNRET) e desvio padrão de 1000 células obtidas a partir de camundongos tratados com a ciclofosfamida (Ctrl +; 50 mg/kg), controle negativo (Ctrl-), água e resveratrol (25, 50 e 100 mg/kg). * $p < 0,05$ (comparado com o controle positivo).

[030] A FIG. 8 apresenta graficamente a frequência média de reticulócitos micronucleadas (MNRET) e desvio padrão de 1000 células obtidas a partir de camundongos tratados com a ciclofosfamida (Ctrl +; 50 mg/kg), controle negativo (Ctrl-), água e molécula (24) (25, 50 e 100 mg / kg). * $p < 0,05$ (comparado com o controle positivo).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[031] A presente invenção refere-se a um processo para a preparação e usos de moléculas estilbênicas derivadas de resveratrol apresentando a fórmula geral (I)



(I)

[032] Onde R_1 representa -H; -CH₃; -fenil; -fenilsulfonil; formamida; nitrila;

[033] X representa oxigênio (O); nitrogênio (NH); enxofre (S);

[034] Onde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 representam -H; -OH -

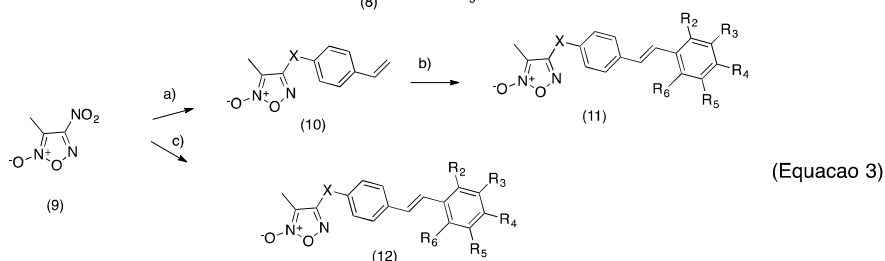
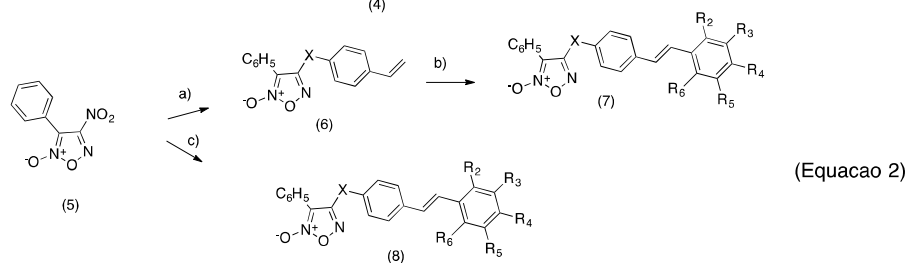
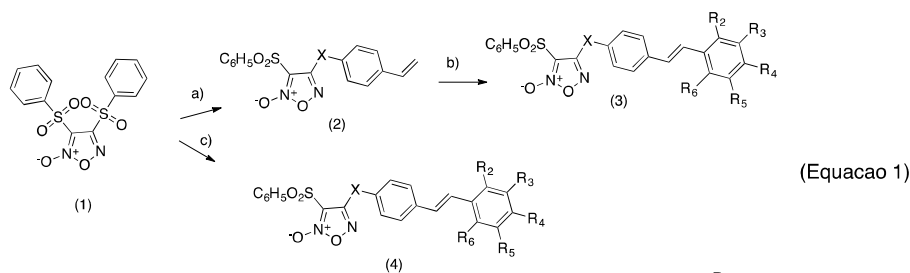
OCH₃; -NH₂; -COOH; -CONH₂; -CONHOH; -CN; -CF₃; -CH₃; -NO₂; -OCF₃; SO₃H; SO₂NH₂; SO₂NHOH; F; Cl; Br; CH₂OH; CH₂NH₂.

[035] O processo para obtenção dos compostos estilbênicos apresentando a fórmula (I) da presente invenção compreende as seguintes etapas (Equações 1, 2 e 3):

a) obtenção de derivados furoxânicos devidamente funcionalizados (14, 15 e 16);

b) obtenção dos derivados estilbênicos através da reação de Mizoroki-Heck ou Heck-Matsuda (22-24 e 30-32);

c) reações de substituição nucleofílica aromática entre derivados furoxânicos e hidroxí-estilbenos devidamente substituídos.



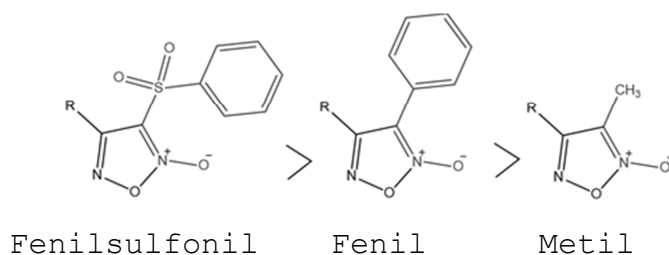
a) estireno funcionalizado, DBU, tetrahidrofurano, t.a., *overnight*; b) sal de arenodiazônio funcionalizado, Pd₂(dba)₃, acetato de sódio, benzonitrila, t.a.; c) estilbeno funcionalizado, DBU, tetrahidrofurano, 50°C;

Derivados furoxânicos

[036] Três séries furoxânicas principais foram obtidas: derivados do fenilsulfonyl furoxano (1), derivados

do fenil furoxano (5) e derivados do metil furoxano (9). A seleção destes derivados foi cuidadosamente planejada a fim de permitir avaliar a contribuição da doação de NO aos efeitos farmacológicos.

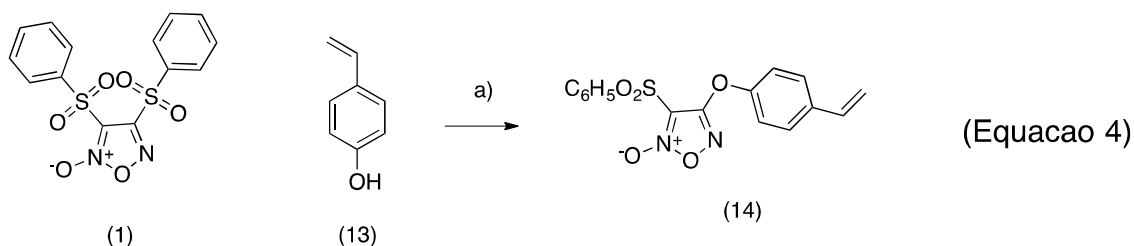
[037] Sabe-se que a capacidade dos derivados furoxânicos em agir como doadores de óxido nítrico está diretamente relacionada ao efeito eletrônico conferido pelo grupamento ligado ao carbono vizinho a subunidade N-óxido. Dessa forma, substituintes eletroatratores parecem aumentar a capacidade doadora de NO pelos derivados furoxânicos. Na série sintetizada, a ordem de capacidade de doação de NO pelos derivados furoxânicos é a seguinte:



[038] O derivado fenilsulfonil furoxano 3,4-bis(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (1), 4-nitro-3-fenil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (5), 3-metil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (9) foram sintetizados de acordo com procedimentos previamente descritos (Santos et al., 2012; FRUTTERO, R.; SORBA, G.; ERMONDI, G.; LOLLI, M.; GASCO, A. Unsymmetrically substituted furoxans. XVII. Structural investigations in benzenesulfonylfuroxan derivatives and related compounds. *Il Farmaco.*, v. 52, p. 405-410, 1997.; PATENTE: Jean Leandro dos Santos, Fernando Rogério Pavan, Guilherme Felipe dos Santos Fernandes, Leonardo Biancolino Marino, Paula Carolina de Souza. Compostos derivados furoxânicos, compostos derivados furoxânicos intermediários, processos de obtenção dos mesmos e seus

usos. Patente de Invenção: BR 10 2014 031562-4. Data do depósito: 17/12/2014).

[039] Reações de substituição nucleofílica aromáticas foram exploradas para obtenção do derivado furoxânico funcionalizado (Equação 4). A reação foi realizada em tetrahidrofurano utilizando-se 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) como base não nucleofílica a fim de fornecer o intermediário 14 em rendimento de 29%.



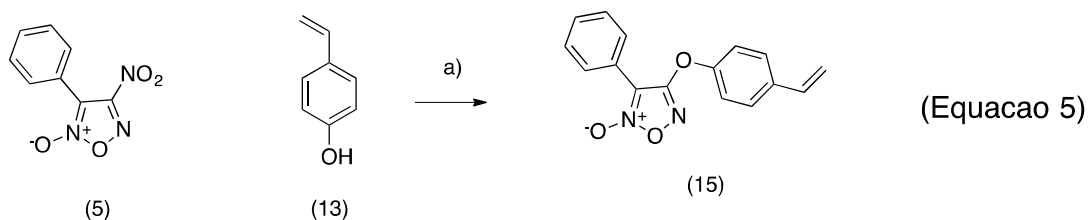
a) DBU, tetrahidrofurano, temp. ambiente, overnight.

[040] A molécula 3-(fenilsulfonil)-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (14) foi obtido como um sólido branco [faixa de fusão = 112,5°C-115°C; R_f = 0,9 utilizando diclorometano:éter de petróleo 8:2 (v/v) como fase móvel]. O estiramento axial observado no espectro de infravermelho (IV) em 1622 cm^{-1} , juntamente com os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN ^1H em δ 6,73, δ 5,76 e δ 5,32, sugerem a presença do alceno. As bandas de absorção observados em 1355 cm^{-1} e 1163 cm^{-1} no espectro de infravermelho sugerem a presença dos grupamentos N-óxido e sulfona, respectivamente.

[041] O espectro de RMN ^{13}C apresentou 12 sinais dentre os quais pode-se destacar os deslocamentos químicos observados em δ 135,9 e δ 115,1, referentes aos carbonos 11 e 12, respectivamente. Ademais os deslocamentos químicos referentes aos C5 e C6 pertencentes ao anel furoxânico podem ser observados em δ 110,89 e δ 158,56,

respectivamente. As constantes de acoplamento referentes aos hidrogênios vicinais, calculadas a partir do RMN ^1H , foram de $J_{cis} = 10,9$ Hz (hidrogênios 11 e 12) e $J_{trans} = 17,7$ Hz (hidrogênios 11 e 12').

[042] O derivado fenil furoxânico 15 foi obtido de acordo com Equação 5. O produto 4-nitro-3-fenil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (5) foi obtido à partir da reação entre o estireno (13) e nitrito de sódio, fornecendo um sólido amarelo com rendimento de 35% (faixa de fusão de $99,2^\circ\text{C}$ - $101,3^\circ\text{C}$; PM= 207,14 g/mol; $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_4$; $R_f = 0,38$ utilizando hexano:diclorometano 7:3 (v/v) como fase móvel). No espectro de RMN ^{13}C do composto furoxânico (5) observamos 6 sinais, dentre os quais destacam-se os deslocamentos químicos δ 111,1 e δ 131,6, referentes aos carbonos (5) e (6) do anel furoxânico, respectivamente. No espectro de infravermelho da molécula (5) pode-se observar as bandas de absorção em 3066 cm^{-1} (ligação C-H aromática), em 1631 cm^{-1} (ligação C=C aromática), em 1566 cm^{-1} (grupo nitro) e em 1365 cm^{-1} (subunidade N-óxido). Os carbonos do grupamento fenílico do composto (5) podem ser observados no espectro de RMN ^{13}C em δ 120,6 (C1), δ 128,8 (C2), δ 129,4 (C4) e δ 130,0 (C3) ppm.



a) DBU, diclorometano, 40°C , 48h.

[043] A presença do grupamento nitro na posição 6 do anel furoxânico desprotege o carbono dessa posição facilitando a reação de substituição nucleofílica aromática. Dessa forma, o furoxano (5) foi reagido com o

estireno 4-vinilfenol (13) em diclorometano, utilizando 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) como base não nucleofílica para formação da molécula 3-fenil-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (15) que apresentou-se como um sólido branco [rendimento: 35%; (faixa de fusão: 86,7°C-88,8°C; $R_f = 0,17$ utilizando éter de petróleo:diclorometano 9:1 (v/v) como fase móvel)].

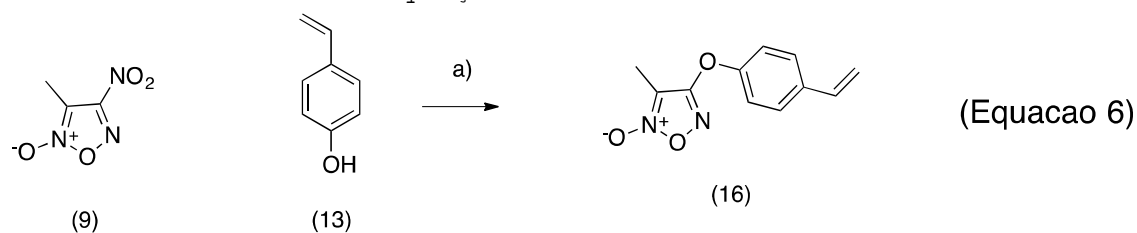
[044] O espectro de RMN ^1H apresenta os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios do intermediário (15). As constantes de acoplamento observadas referente aos hidrogênios vicinais foram de $J_{cis} = 10,9$ Hz (hidrogênios 11 e 12) e $J_{trans} = 17,7$ Hz (hidrogênios 11 e 12'). Além disso, o estiramento axial observado no espectro de infravermelho (IV) em 1633 cm^{-1} , juntamente com os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN ^1H em δ 6,73, δ 5,75 e 5,30 ppm, sugerem a presença do alceno.

[045] O espectro de RMN ^{13}C do produto (15) apresentou 12 deslocamentos químicos dentre os quais pode-se destacar os deslocamentos químicos observados em δ 135,4 e δ 114,8, referentes aos carbonos 11 e 12, respectivamente. Podem ser observados também os deslocamentos químicos referentes aos C5 e C6 pertencentes ao anel furoxânico em δ 107,9 e δ 161,9, respectivamente. A diferença observada nos deslocamentos químicos referentes a essas posições se deve ao efeito eletrônico exercido pela subunidade N-óxido no carbono da posição 5.

[046] As bandas de absorção observadas em 1334 cm^{-1} e 1105 cm^{-1} no espectro de infravermelho sugerem a presença dos grupamentos N-óxido e sulfona, respectivamente.

[047] O derivado furoxânico contendo o grupo metil

foi obtido conforme Equação 6.



a) DBU, diclorometano, 40°C, overnight.

[048] A molécula 3-metil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (9) foi obtida à partir da reação entre o ácido metacrílico e nitrito de sódio (rendimento de 25%) e apresentou-se como um sólido amarelo (faixa de fusão = 64°C-67°C). Posteriormente, através de uma reação de substituição nucleofílica aromática, o furoxano (9) foi reagido com o estireno 4-vinilfenol (13) para formação do derivado furoxânico funcionalizado 3-metil-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (16), que também se apresentou como um sólido amarelo (rendimento de 50%; faixa de fusão = 65°C - 67°C).

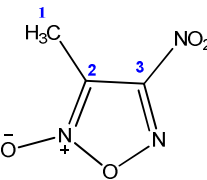
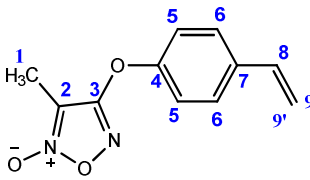
[049] O furoxano (9) em seu espectro de RMN ^1H apresenta apenas um sinal, referente a metila que pode ser visualizada como um singleto em 2,36 ppm. No espectro de RMN ^{13}C observamos apenas 3 sinais, referentes aos carbonos do grupamento metil, e aos carbonos das posições 2 e 3 do anel furoxânico, em 9,1 ppm, 107,6 ppm e 159,0 ppm, respectivamente (Tabela 1). O espectro de infravermelho da molécula (9) apresentou as bandas de absorção em 2904 cm^{-1} , referente a ligação C-H alquílica, 1633 cm^{-1} , referente a ligação C=N do anel furoxânico e 1357 cm^{-1} referente a subunidade N-óxido.

[050] Utilizando solvente não polar como por exemplo, diclorometano; reagiu-se o 4-vinilfenol (13) e o

3-metil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (9), utilizando o 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) como base. O fenol em presença da base não nucleofílica é convertido ao ânion fenóxido que agindo como nucleófilo é capaz de reagir com o furoxano, através de uma reação de substituição nucleofílica aromática. O uso de solventes como THF, DMF e dioxano foram testados, entretanto em diclorometano o produto foi obtido com melhores rendimentos.

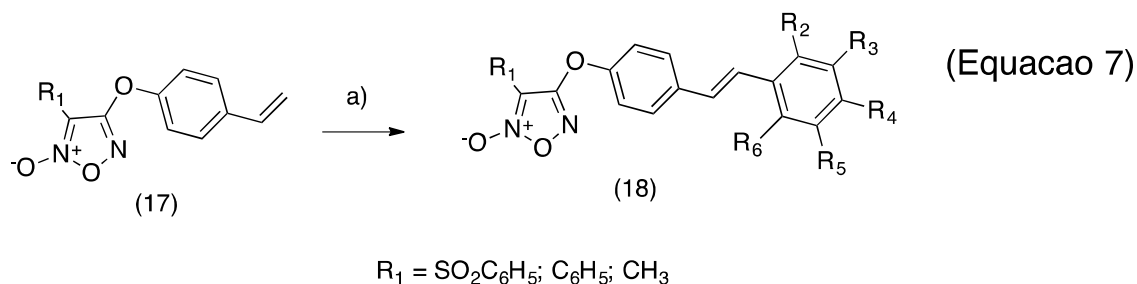
[051] Na Tabela 1 pode-se visualizar os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das moléculas (9) e (16). É possível observar a presença dos hidrogênios aromáticos das posições 5 e 6 em δ 7,25 e δ 7,48, respectivamente. Os hidrogênios do radical vinílico podem ser observados em δ 6,71, δ 5,74 e 5,28 ppm, apresentando constantes de acoplamento calculadas $J_{gem} = 0,6$ Hz (hidrogênios geminais 9 e 9') e $J_{cis} = 10,8$ Hz (hidrogênios vicinais 8 e 9) e $J_{trans} = 17,7$ Hz (hidrogênios vicinais 8 e 9'). O RMN ^{13}C revelou 9 sinais, destacando-se o carbono do grupo metil (C1) em 7,1 ppm para a molécula (12) e em 9,1 ppm para o furoxano de partida (11). Essa diferença no deslocamento químico da posição 1 entre as moléculas (9) e (16) pode ser explicada pela eletronegatividade induzida pelo grupo nitro presente no furoxano, promovendo a desproteção do carbono 1. Os carbonos da subunidade vinilfenoxi (16) podem ser visualizados em 119,7 ppm (C5), 127,8 ppm (C6), 135,9 ppm (C7), 135,5 ppm (C8) e 114,8 ppm (C9).

Tabela 1. Comparação entre os deslocamentos químicos dos produtos 3-metil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (9) e 3-metil-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (16).

	 (9)		 (16)	
Posição	RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹³ C (ppm)	RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹³ C (ppm)
1	2,51 (s)	9,1	2,21 (s)	7,1
2	-	107,6	-	106,6
3	-	159,0	-	152,2
4	-	-	-	162,8
5	-	-	7,26 (d; J = 8,7 Hz)	119,7
6	-	-	7,48 (d; J = 8,7 Hz)	127,8
7	-	-	-	135,9
8	-	-	6,71 (d; J = 10,8 Hz e J = 17,7 Hz)	135,5
9	-	-	5,28 (d; J = 10,8 Hz)	114,8
9'	-	-	5,74 (d; J = 0,6 Hz e J = 17,7 Hz)	114,8

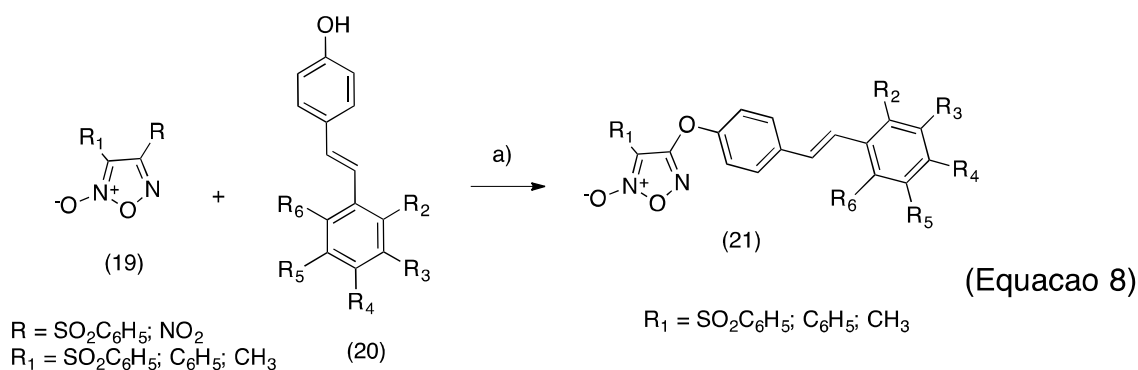
Derivados estilbênicos

[052] Os derivados estilbênicos foram preparados através de duas diferentes metodologias, conforme exemplificado pelas equações 7 e 8: a) utilizando-se reações de Mizoroki-Heck ou Heck-Matsuda (equação 7); b) utilizando-se reações de substituição nucleofílica aromática (equação 8).



a) sal de arenodiazônio, benzonitrila, acetato de sódio, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{dba}$, temp. ambiente.

[053] Em que R_2, R_3, R_4, R_5 e R_6 representam $-\text{H}; -\text{OH}; -\text{OCH}_3; -\text{NH}_2; -\text{COOH}; -\text{CONH}_2; -\text{CONHOH}; -\text{CN}; -\text{CF}_3; -\text{CH}_3; -\text{NO}_2; -\text{OCF}_3; \text{SO}_3\text{H}; \text{SO}_2\text{NH}_2; \text{SO}_2\text{NHOH}; \text{F}; \text{Cl}; \text{Br}; \text{CH}_2\text{OH}; \text{CH}_2\text{NH}_2;$



a) DBU, tetrahidrofurano ou diclorometano, 50°C ;

[054] Em que R_2, R_3, R_4, R_5 e R_6 representam $-\text{H}; -\text{OH}; -\text{OCH}_3; -\text{NH}_2; -\text{COOH}; -\text{CONH}_2; -\text{CONHOH}; -\text{CN}; -\text{CF}_3; -\text{CH}_3; -\text{NO}_2; -\text{OCF}_3; \text{SO}_3\text{H}; \text{SO}_2\text{NH}_2; \text{SO}_2\text{NHOH}; \text{F}; \text{Cl}; \text{Br}; \text{CH}_2\text{OH}; \text{CH}_2\text{NH}_2;$

[055] Nas reações de Heck-Matsuda (Equação 7) foi explorada a reação entre o sal de arenodiazônio e halobenzeno na presença do catalisador $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{dba}]$. Segundo relatos da literatura, essa rota sintética leva à formação apenas do isômero *trans* (*E*) em excelentes rendimentos. Ademais, a reação é realizada em temperatura ambiente, o que representa uma grande vantagem nesse caso visto que as subunidades furoxânicos presentes nos produtos finais estilbênicos podem ser termolábeis. A Equação 7 apresenta a estratégia sintética utilizada para a obtenção

dos derivados estilbênicos finais.

[056] A Tabela 2 apresenta a comparação entre os estiramentos de infravermelho apresentado pelas moléculas (14) e (22), produto final obtido através da reação de Heck-Matsuda. É possível observar o estiramento axial da dupla ligação entre os carbonos do grupo vinílico em 1622 cm^{-1} para o 3-(fenilsulfonil)-4-(4-vinilfenil)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (14) e em 1631 cm^{-1} para o produto final 4-(4-(4-metoxiestiril)fenoxi)-3-(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (22).

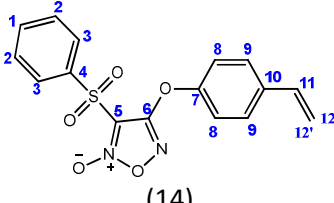
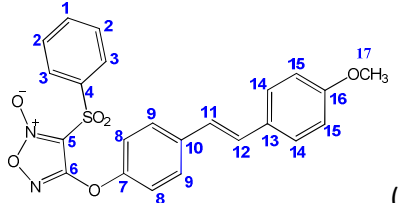
Tabela 2. Atribuições de infravermelho dos produtos (14) e (22).

	Molécula (14)	Molécula (22)
Grupamento (ν)	Infravermelho (cm^{-1}) (Pastilha de KBr)	Infravermelho (cm^{-1}) (Pastilha de KBr)
C-H _{aromático}	3095	3051
C-H _{alquílico}	2914	2956/2841
C=C _{alceno}	1622	1631
C=C _{aromático}	1592	1537
N-óxido	1355	1357
C-O-C _{éter}	1253	1257
S=O	1163	1163

[057] A Tabela 3 lista os deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C observados para o intermediário (14) e para o produto final (22). É possível visualizar os hidrogênios H14, H15 e H17, referentes à subunidade 4-metoxifenil, em 7,47 ppm, 6,92 ppm e 3,85 ppm, respectivamente. Além disso,

os hidrogênios da dupla ligação (hidrogênios 11 e 12) podem ser visualizados no intervalo entre 7,00-7,13 ppm.

Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos produtos (14) e (22).

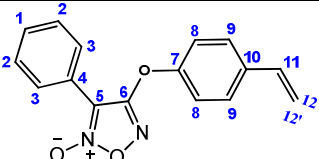
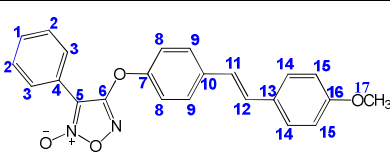
	 (14)		 (22)	
Posição	RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)	RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)
1	7,78 – 7,86 (m)	135,5	7,79 (t; $J = 8,4$ Hz)	136,2
2	7,64 – 7,69 (m)	128,7	7,66 (t; $J = 8,4$ Hz)	127,5
3	8,12 (d; $J = 9$ Hz)	129,9	8,12 (d; $J = 8,4$ Hz)	127,2
4	-	138,0	-	137,7
5	-	110,8	-	110,5
6	-	158,5	-	159,3
7	-	152,0	-	158,1
8	7,47 – 7,57 (m)	120,0	7,30 (d; $J = 9$ Hz)	119,7
9	7,47 – 7,57 (m)	127,8	7,55 (d; $J = 9$ Hz)	129,4
10	-	136,4	-	135,5
11	6,75 (dd; $J = 10,9$ Hz e $J = 17,7$ Hz)	135,9	7,00 – 7,13 (m)	124,6
12	5,32 (d; $J = 10,9$ Hz)	115,1	7,00 – 7,13 (m)	124,6
12'	5,76 (d; $J = 17,7$ Hz)	-	-	-
13	-	-	-	129,1
14	-	-	7,47 (d; $J = 8,8$ Hz)	128,3
15	-	-	6,92 (d; $J = 8,8$ Hz)	113,9
16	-	-	-	151,2
17	-	-	3,85 (s)	55,0

[058] A molécula 4-(4-(4-metoxiestiril)fenoxi)-3-

fenil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (23) foi obtida através da reação de acoplamento de Heck-Matsuda, caracterizando-se como um sólido branco (rendimento: 70%; faixa de fusão: 176,4°C-179,5°C).

[059] A Tabela 4 apresenta a comparação entre os estiramentos observados a partir do espectro de absorção no infravermelho dos produtos 3-(fenil)-4-(4-vinilfenil)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (15) e 4-(4-(4-metoxiestiril)fenoxi)-3-(fenil)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (produto final 23), onde podemos visualizar o estiramento axial da ligação C=C do alceno, presente em 1633 cm⁻¹ para o intermediário 3-(fenilsulfonil)-4-(4-vinilfenil)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido e em 1606 cm⁻¹ para o produto final (23).

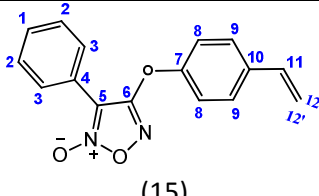
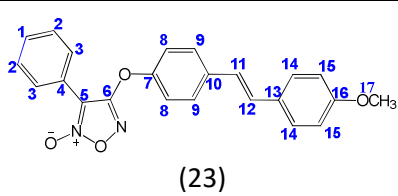
Tabela 4. Atribuições de infravermelho dos produtos (15) e (23).

		
	Molécula (15)	Molécula (23)
Grupamento (ν)	Infravermelho (cm ⁻¹) (Pastilha de KBr)	Infravermelho (cm ⁻¹) (Pastilha de KBr)
C-H _{aromático}	3064	3066
C-H _{alquílico}	2933	2974/2839
C=C _{alceno}	1633	1606
C=C _{aromático}	1440	1514
N-óxido	1334	1336
C-O-C _{éter}	-	1255

[060] Os hidrogênios referentes ao grupo metoxil (H17) podem ser visualizados em 3,78 ppm, como singlete que integra para 3 hidrogênios. Além disso, no espectro de RMN ¹H podemos visualizar os hidrogênios do sistema aromático

4-metoxifenil (H14 e H15), em 7,55 ppm e 6,96 ppm, respectivamente. Os hidrogênios da dupla ligação, hidrogênios 11 e 12, podem ser visualizados em 7,21 ppm e 7,13 ppm, respectivamente. Ambos como duplete, com constante de acoplamento calculada de $J_{trans} = 16,2$ Hz, sugerindo a obtenção do isômero *trans*. As atribuições de RMN ^1H realizadas para o intermediário (15) e produto final (23) foram listadas na tabela 5.

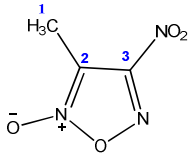
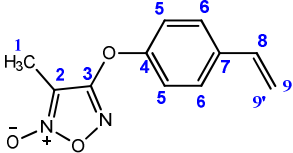
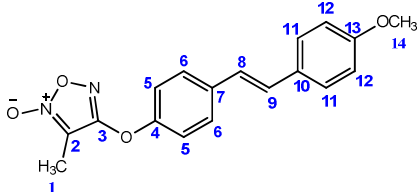
Tabela 5. Deslocamentos químicos de RMN ^1H dos produtos (15) e (23).

	 (15)	 (23)
Posição	RMN ^1H (ppm)	RMN ^1H (ppm)
1	7,56 – 7,53 (m)	7,64 – 7,59 (m)
2	7,56 – 7,53 (m)	7,64 – 7,59 (m)
3	8,20 (dd; $J = 8,1$ Hz e $J = 1,8$ Hz)	8,09 (dd; $J = 8,1$ Hz)
8	7,35 (d; $J = 8,8$ Hz)	7,50 (d; $J = 8,7$ Hz)
9	7,5 (d; $J = 8,8$ Hz)	7,69 (d; $J = 8,7$ Hz)
11	6,73 (dd; $J = 10,8$ Hz e $J = 17,7$ Hz)	7,24 (d; $J = 16,2$ Hz)
12	5,30 (dd; $J_s = 10,8$ Hz)	7,13 (d; $J = 16,2$ Hz)
12'	5,75 (dd; $J = 17,7$ Hz)	-
14	-	7,55 (d; $J = 8,7$ Hz)
15	-	6,96 (d; $J = 8,7$ Hz)
17	-	3,78 (s)

[061] Através da reação de Heck-Matsuda, o produto final (24) foi obtido com rendimento de 65% (faixa de fusão: 159°C-162°C).

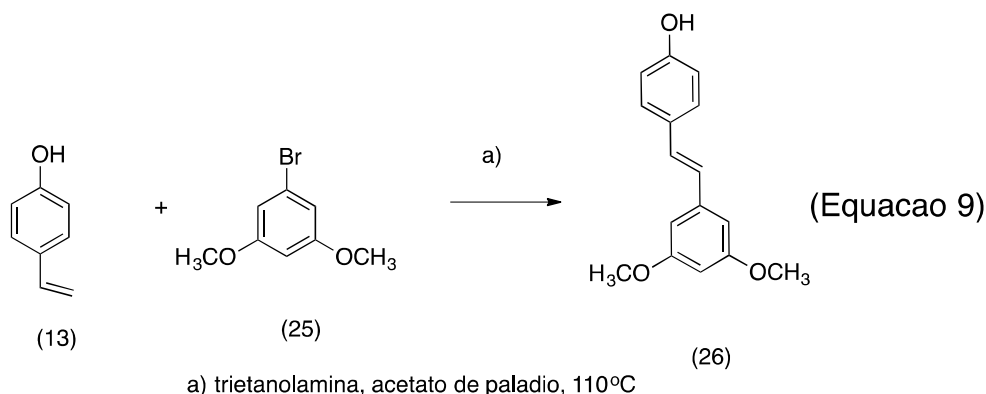
[062] Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados furoxânicos (9) e (16), e produto final (24) estão descritos na Tabela 6. É possível observarmos os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios 11, 12 e 14 da subunidade 4-metoxifenil, presente no produto final (24), em 7,45 ppm, 6,91 ppm e 3,84 ppm. O sinal referente aos hidrogênios do grupo metil da subunidade furoxânica podem ser visualizado em 2,21 ppm, como um singlete, não apresentando diferença no deslocamento químico entre as 3 moléculas. Os hidrogênios pertencentes à dupla ligação (hidrogênios 8 e 9) têm seus deslocamentos químicos visualizados em 7,02 ppm e 6,98, respectivamente, com constante de acoplamento $J_{trans} = 16,5$ Hz. O conjunto de resultados obtidos através dos métodos de caracterização estrutural realizados sugere a obtenção do produto final (24) apresentando isomeria *trans* (*E*).

Tabela 6. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos produtos (9), (16) e (24).

	 (9)		 (16)		 (24)	
Posição	RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)	RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)	RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)
1	2,36 (s)	9,1	2,21 (s)	7,1	2,21 (s)	6,9
2	-	107,6	-	106,6	-	106,4
3	-	159,0	-	162,8	-	162,6
4	-	-	-	152,2	-	151,5
5	-	-	7,26 (d; $J = 8,7$ Hz)	119,7	7,28 (d; $J = 8,8$ Hz)	119,6
6	-	-	7,48 (d; $J = 8,7$ Hz)	127,8	7,54 (d; $J = 8,8$ Hz)	128,9
7	-	-	-	135,9	-	135,8
8	-	-	6,71 (dd; $J = 10,8$ Hz e $J = 17,7$ Hz)	135,5	7,02 (t; $J = 16,5$ Hz)	127,7
9	-	-	5,28 (d; $J = 10,8$ Hz)	114,8	6,98 (t; $J = 16,5$ Hz)	127,4
9'	-	-	5,74 (d; $J = 0,6$ Hz e $J = 17,7$ Hz)	-	-	-

10	-	-	-	-	-	129,6
11	-	-	-	-	7,45 (d; $J = 8,7$ Hz)	124,9
12	-	-	-	-	6,91 (d; $J = 8,7$ Hz)	114,0
13	-	-	-	-	-	159,4
14	-	-	-	-	3,84 (s)	55,2

[063] Para obtenção dos produtos da equação 8, inicialmente foram obtidos os intermediários estilbênicos (20.) O 4-vinilfenol (13) foi reagido com o 3,5-bromo-dimetoxibenzeno (25) em meio de trietanolamina, utilizando acetato de paládio (II) como catalisador para formação do derivado 4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol (26) (Equação 9). Tem sido descrito na literatura que essa rota sintética leva à formação estereosseletiva do isômero *trans* (E). A proteção da hidroxila pelo grupo metil nos metoxi derivados foi realizada a fim de permitir a obtenção de produtos finais monossustituídos (moléculas finais 30, 31 e 32).

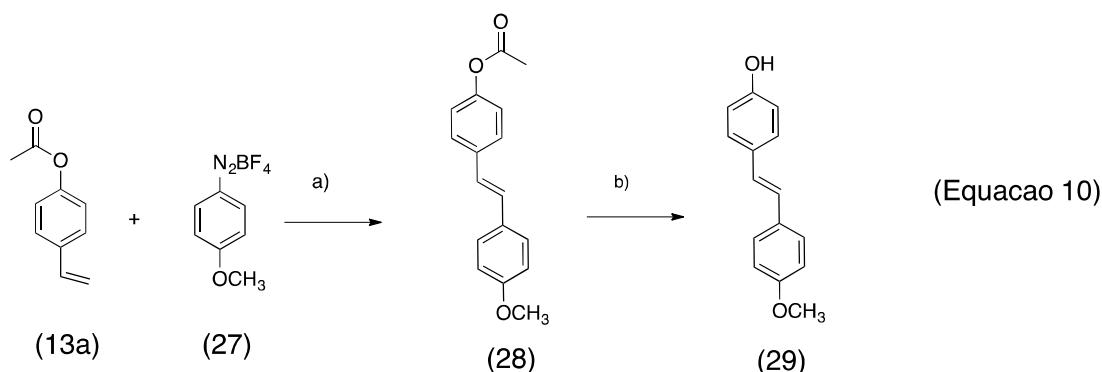


[064] A molécula 4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol (26) foi obtida através da reação entre o 4-vinilfenol (13) e o 1-bromo-3,5-dimetoxibenzeno (25) utilizando trietanolamina como base e acetato de paládio (II) como catalisador, a 110 °C por 24 horas. O produto foi obtido como um sólido amarelo claro com rendimento de 35% e faixa de fusão de 89°C-92°C.

[065] O espectro de infravermelho apresentou as bandas de absorção em 3232 cm⁻¹, referente a ligação O-H (grupo hidroxil), 2929 cm⁻¹, referente a ligação C-H (aromático) e 1587 cm⁻¹ referente a ligação C=C do alceno. No espectro de RMN ¹H podem ser observados os sinais

referentes aos hidrogênios do grupamento vinílico em 6,94 ppm e 7,16 ppm, ambos apresentando constante de acoplamento de 16,5 Hz, indicando um acoplamento H-H na posição *E* (*trans*).

[066] A fim de explorar as mesmas reações de substituição nucleofílica, foi obtido o derivado estirênico (29) conforme representado na Equação 10. A molécula acetato de (4-(4-metoxiestiril)fenil (28) foi obtida a temperatura ambiente com excelente rendimento (86%) a partir da reação entre o acetato de 4-vinilfenil (13a) e o sal de arenodiazônio (27), utilizando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{dba}$ como catalisador e acetato de sódio como base, em meio de benzonitrila. O intermediário 28 apresentou-se como um sólido branco com faixa de fusão de 160°C-162°C.



a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{dba}$, acetato de sodio, benzonitrila; b) NaOH, THF or etanol, temp. ambiente

[067] O espectro de infravermelho do composto 28 apresentou estiramento axial referente à ligação C=O (éster) em 1753 cm^{-1} . As bandas de absorção referentes as ligações C-O (éter) e C=C do alceno podem ser observadas em 1251 cm^{-1} e 1602 cm^{-1} , respectivamente (Tabela 7). No espectro de RMN ^1H é possível observar os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios da dupla ligação que podem ser visualizados como um multiplete em 7,09-7,14 ppm, coalescidos com o sinal referente ao hidrogênio 10.

[068] A função éster do acetato de 4-(4-metoxiestiril)fenil (28) foi hidrolisada em condições básicas para fornecer o 4-(4-metoxiestiril)fenol (29) que apresentou-se como um sólido amarelo em excelente rendimento (95%; faixa de fusão 195°C-197°C). O espectro de infravermelho apresentou estiramento axial referente à ligação O-H (hidroxila) em 3427 cm^{-1} . As bandas de absorção referentes às ligações C-O (éter) e C=C do alceno podem ser observadas em 1247 cm^{-1} e 1606 cm^{-1} , respectivamente. É possível observar no espectro de RMN ^1H o deslocamento químico referente ao grupamento hidroxila em 9,52 ppm, apresentando-se como um singlete (Tabela 8). Os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios da dupla ligação (H6 e H7) podem ser observados em 6,97 ppm, como um multiplete, diferente do deslocamento químico observado para os mesmos hidrogênios no derivado acetato de 4-(4-metoxiestiril)fenil (29), que podem ser visualizados entre 7,07-7,14 ppm (Tabela 8). Essa diferença pode ser explicada devido ao caráter doador de elétrons do grupo hidroxila presente no intermediário 4-(4-metoxiestiril)fenol (29).

[069] A Tabela 7 compara as atribuições do infravermelho realizadas para os produtos acetato de 4-vinilfenol (13), acetato de 4-(4-metoxiestiril)fenol (28) e 4-(4-metoxiestiril)fenol (29). É possível observar o estiramento axial referente à ligação C=C no intervalo de 1602 cm^{-1} - 1606 cm^{-1} nos três derivados. A banda de absorção referente ao grupamento éster pode ser observada em 1762 cm^{-1} e 1753 cm^{-1} para os intermediários (13a) e (28), respectivamente. Esse estiramento axial não pode ser observado no 4-(4-metoxiestiril)fenol (29). Além disso,

nesse derivado é observado o estiramento axial da ligação O-H em 3427 cm^{-1} , sugerindo a obtenção da molécula hidrolisada.

[070] A Tabela 8 apresenta a comparação entre as atribuições dos deslocamentos químicos observados no RMN ^1H , realizada para as moléculas (13a), (28) e (29). A hidrólise do grupo acetil presente no acetato de 4-(4-metoxiestiril)fenil (28) pode ser confirmada pela ausência do deslocamento químico referente ao grupo metil em 2,26 ppm. Além disso, é possível observar a presença do singlete em 9,52 ppm referente ao hidrogênio do grupo hidroxila. O efeito eletrônico (propriedade doadora de elétrons) do grupo hidroxil explica a diferença observada no espectro de RMN ^1H .

Tabela 7. Comparação entre as atribuições de infravermelho dos produtos acetato de 4-vinilfenil (13a), acetato de (4-(4-metoxiestiril)fenil (28) e 4-(4-metoxiestiril)fenol (29).

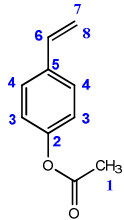
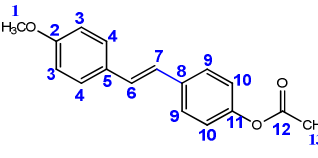
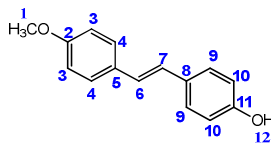
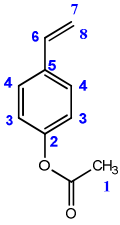
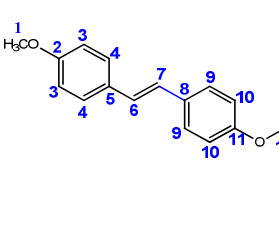
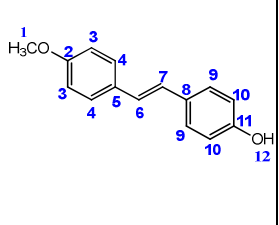
	 (13a)	 (28)	 (29)
Grupamento (ν)	Infravermelho (cm^{-1}) (Pastilha de KBr)	Infravermelho (cm^{-1}) (Pastilha de KBr)	Infravermelho (cm^{-1}) (Pastilha de KBr)
O-H	-	-	3427
C-H _{aromático}	2981	-	3018
C-H _{alifático}	2937	2933	2837
C=O _{éster}	1762	1753	-
C=C _{alceno}	1603	1602	1606
C=C _{aromático}	1506	1512	1514
C-O	-	1251	1247

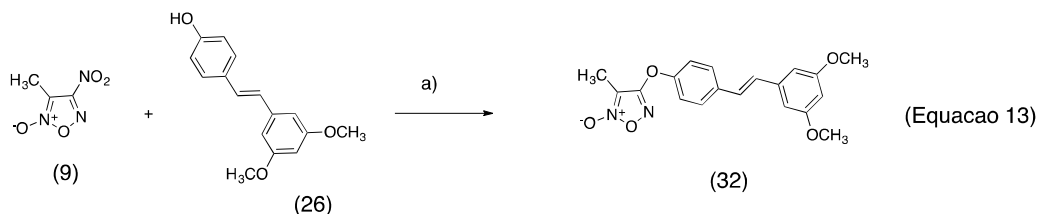
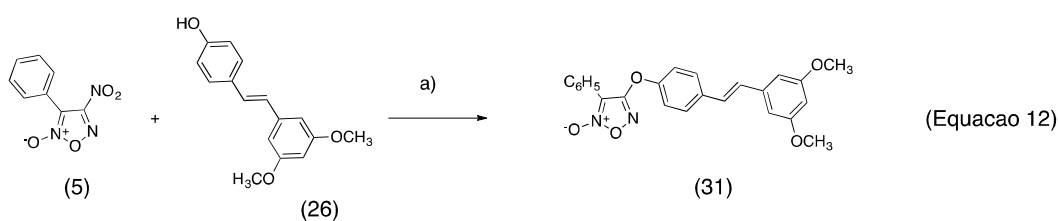
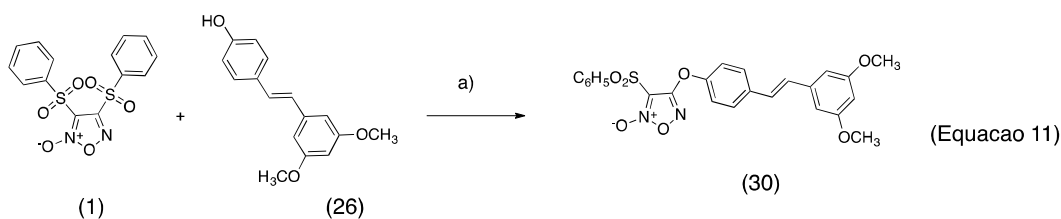
Tabela 8. Comparação entre as atribuições de RMN ^1H (DMSO_{d6}) dos produtos acetato de 4-vinilfenil (13a), acetato de (4-(4-metoxiestiril)fenil (28) e 4-(4-metoxiestiril)fenol (29).

	 (13a)	 (28)	 (29)
Posição	RMN ^1H (ppm)	RMN ^1H (ppm)	RMN ^1H (ppm)
$\text{CH}_3(\text{éster})$	2,30 (s)	2,26 (s)	-
1	-	3,77 (s)	3,76 (s)
3	7,05 (d; $J = 8,5 \text{ Hz}$)	6,95 (d; $J = 8,7 \text{ Hz}$)	6,91 (d; $J = 8,8 \text{ Hz}$)
4	7,42 (d; $J = 8,5 \text{ Hz}$)	7,53 (d; $J = 8,7 \text{ Hz}$)	7,38 (d; $J = 8,8 \text{ Hz}$)
6	6,70 (dd; $J = 11,1 \text{ Hz e}$ $J = 17,7 \text{ Hz}$)	7,09-7,14 (m)	6,97 (m)
7	5,24 (d; $J = 11,1 \text{ Hz}$)	7,09-7,14 (m)	6,97 (m)
8	5,70 (dd; $J = 0,9 \text{ Hz e}$ $J = 17,7 \text{ Hz}$)	-	-
9	-	7,58 (d; $J = 8,7 \text{ Hz}$)	7,47 (d; $J = 8,7 \text{ Hz}$)
10	-	7,09-7,14 (m)	6,75 (d; $J = 8,7 \text{ Hz}$)
12	-	-	9,52 (s)

[071] Através das atribuições de RMN ^1H pode-se observar que a hidroxila da molécula hidrolisada (produto (29)) exerce efeito protetor nas posições 9 e 10.

[072] Os produtos finais estilbênicos doadores de NO (22, 23, 24, 30, 31 e 32) foram obtidos por substituição nucleofílica aromática envolvendo a reação do derivado furoxânico com o estilbeno. Ambas reações foram realizadas em condições brandas e permitiram a obtenção dos produtos finais em bons rendimentos que variam entre 30 % e 70 %.

[073] A substituição nucleofílica aromática foi realizada a temperatura ambiente, e envolveu a reação entre o grupo hidroxila do estilbeno com os furoxanos 3,4-bis(fenilsulfonyl)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (1), 3-fenil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (5) ou 3-metil-4-nitro-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (9) em THF ou 1,2-dicloroetano anidros fornecendo os produtos finais (22, 23, 24, 30, 31 e 32). Para fins de exemplificação, as equações 11, 12 e 13 mostram a obtenção dos estilbenos doadores de NO (30, 31 e 32).



a) , DBU, tetrahidrofurano ou diclorometano ou 1,2-dicloroetano.

[074] A Tabela 9 apresenta a comparação entre atribuições do espectro de infravermelho realizadas para as moléculas (26), (30), (31) e (32). É possível observar que o estiramento axial da ligação O-H presente no 4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol (26) em 3232 cm^{-1} não está mais presente nos produtos finais (30), (31) e (32). O estiramento axial da ligação C=C referente ao alceno é observado em 1587 cm^{-1} no intermediário, enquanto nas moléculas finais (30), (31) e (32) pode ser observada em torno de 1600 cm^{-1} .

[075] A Tabela 10 apresenta a comparação entre as atribuições de RMN ^1H para os produtos (26), (30), (31) e (32). No espectro de RMN ^1H obtido a partir da molécula final (31) é possível visualizar os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios da dupla ligação (H6 e H7) entre 7,21 ppm e 7,34 ppm, enquanto para o produto final (32) estes sinais são visualizados entre 7,01 ppm e 7,09 ppm. As constantes de acoplamento calculadas para tais posições, no caso dos dois produtos finais, indicaram que os hidrogênios 6 e 7 encontram-se em estereoquímica *trans* (E). Pode ser observado também para a molécula (30) os dois hidrogênios da dupla ligação (entre 6,94 ppm e 6,98 ppm), entretanto nesse caso as constantes de acoplamento não puderam ser calculadas já que elas são visualizadas como um multipletto, coalescidos com o hidrogênio 10. Para os 3 produtos foi possível observar o deslocamento químico em torno de 3,8 ppm, referente aos hidrogênios das metoxilas (H2).

[076] Para as moléculas (30) e (31) se pode visualizar a presença dos hidrogênios 15, 16 e 17 pertencentes à subunidade fenil do anel furoxânico, em 7,85

ppm, 7,54 ppm e 7,68 ppm, respectivamente (produto 30), e em 8,09 ppm (H15) e 7,67 - 7,59 ppm (H16 e H17) para o produto (31). Para o produto (32) podemos observar o hidrogênio 14 referente ao grupo metil da subunidade furoxânica em 2,21 ppm como singlete. Tais deslocamentos sugerem a obtenção dos produtos finais desejados.

Tabela 9. Atribuições de infravermelho para o intermediário (26) e produtos finais (30), (31) e (32).

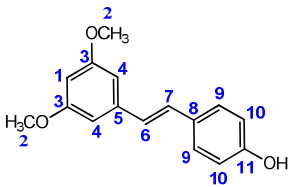
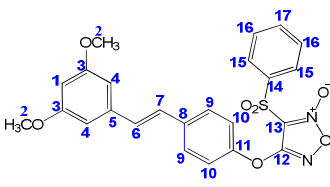
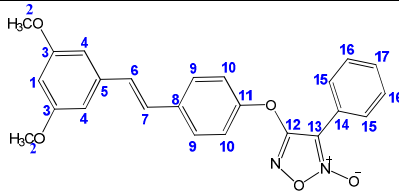
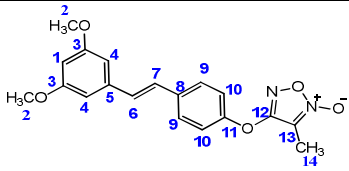
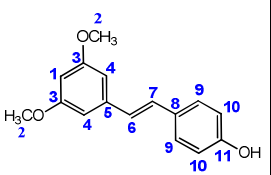
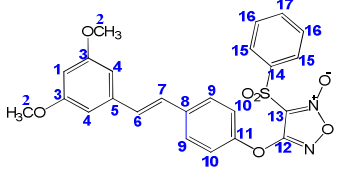
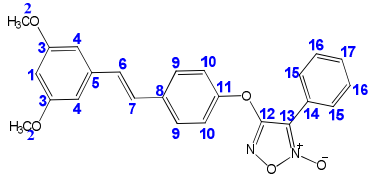
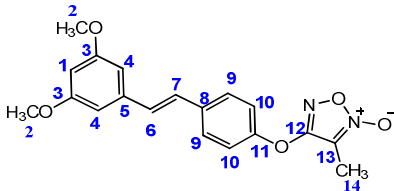
				
	(26)	(30)	(31)	(32)
Grupamento (ν)	Infravermelho (cm^{-1}) (Pastilha de KBr)	Infravermelho (cm^{-1}) (Pastilha de KBr)	Infravermelho (cm^{-1}) (Pastilha de KBr)	Infravermelho (cm^{-1}) (Pastilha de KBr)
O-H	3232	-	-	-
C-H _{aromático}	2929	3066	3084	-
C-H _{alifático}	2831	2935 / 2839	2966/2833	2924 / 2852
C=C _{alceno}	1587	1593	1604	1593
C=C _{aromático}	1512	1500	1504	1501
N-óxido	-	1373	1336	1379
C-O-C	1238	1296	1215	1228
S=O	-	1151	-	-

Tabela 10. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do intermediário (26) e produtos finais (30), (31) e (32).

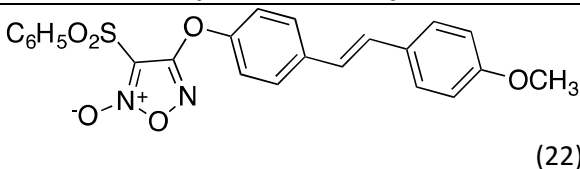
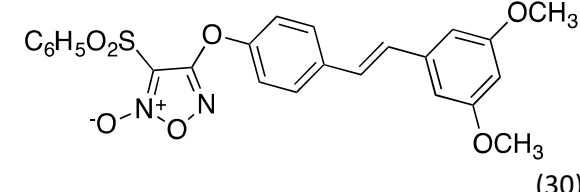
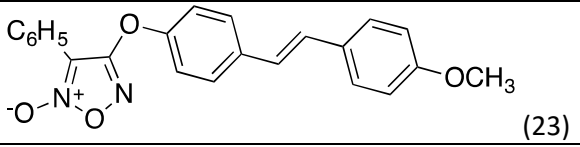
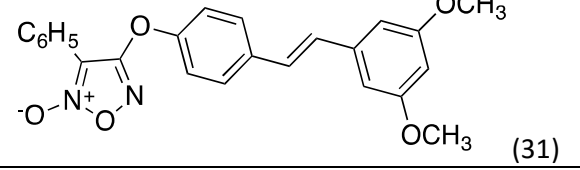
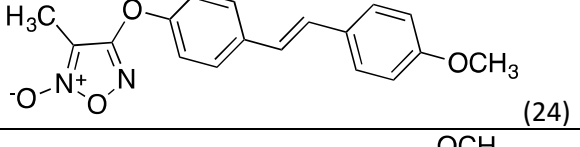
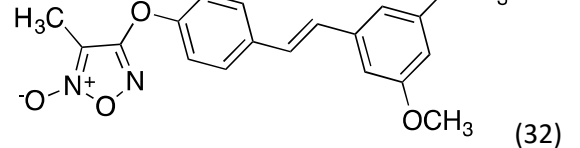
	 (26)	 (30)		 (31)	 (32)	
Posição	RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹³ C (ppm)	RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹³ C (ppm)
OH	9,60 (s)	-	-		-	-
1	6,37 (t; <i>J</i> = 2,1 Hz)	6,40 (t; <i>J</i> = 2,2 Hz)	100,3	6,43 (t; <i>J</i> = 2,1 Hz)	6,43 (t; <i>J</i> = 2,4 Hz)	100,0
2	3,76 (s)	3,82 (s)	55,3	3,78 (s)	3,85 (s)	55,2
3	-	-	161,1		-	160,8
4	6,71 (d; <i>J</i> = 2,1 Hz)	6,63 (d; <i>J</i> = 2,2 Hz)	104,8	6,80 (d; <i>J</i> = 2,1 Hz);	6,68 (d; <i>J</i> = 2,4 Hz)	104,6
5	-	-	134,3		-	135,2
6	6,94 (d; <i>J</i> = 16,5 Hz)	6,94 – 6,98 (m)	127,7	7,21 (d; <i>J</i> = 16,5 Hz)	7,01 (d; <i>J</i> = 16,2 Hz);	127,4
7	7,16 (d; <i>J</i> = 16,5 Hz)	6,94 – 6,98 (m)	127,7	7,34 (d; <i>J</i> = 16,5 Hz)	7,09 (d; <i>J</i> = 16,2 Hz);	127,7
8	-	-	136,4		-	138,7
9	7,42 (d; <i>J</i> = 8,7 Hz)	7,41 (d; <i>J</i> = 9 Hz)	129,9	7,72 (d; <i>J</i> = 8,7 Hz);	7,56 (d; <i>J</i> = 8,7 Hz)	129,3

10	6,76 (d; $J = 8,7$ Hz)	6,94 – 6,98 (m)	122,7	7,54 (d; $J = 8,7$ Hz)	7,31 (d; $J = 8,7$ Hz)	119,5
11	-	-	138,9	-	-	151,8
12	-	-	153,2	-	-	162,5
13	-	-	119,6	-	-	106,3
14	-	-	148,9	-	2,23 (s)	7,3
15	-	7,85 (d; $J = 8,2$ Hz)	129,3	8,09 (dd; $J = 1,8$ Hz e $J = 8,6$ Hz);	-	-
16	-	7,54 (d; $J = 8,2$ Hz)	128,6	7,67 – 7,59 (m)	-	-
17	-	7,68 (t)	135,4	7,67 – 7,59 (m)	-	-

[077] Os compostos da presente invenção, compreendidos dentro das possibilidades da fórmula geral (I) são utilizáveis como princípios ativos em composições farmacêuticas, tanto na qualidade de fármacos como de pró-fármacos na prevenção e tratamento de doenças, incluindo desordens hematológicas, doenças inflamatórias, câncer e doenças do sistema cardiovascular.

[078] Exemplos de derivados furoxânicos preferidos da presente invenção são apresentados na Tabela 11.

[1] **Tabela 11.** Exemplos de derivados estilbênicos doadores de NO da invenção

Compostos da invenção	Nome químico
 (22)	(E)-4-(4-(4-metoxiestiril)fenoxi)-3-(fenilsulfonyl)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido
 (30)	(E)-4-(4-(3,5-dimetoxiestiril)fenoxi)-3-(fenilsulfonyl)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido
 (23)	(E)-4-(4-(4-metoxiestiril)fenoxi)-3-fenil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido
 (31)	(E)-4-(4-(3,5-dimetoxiestiril)fenoxi)-3-fenil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido
 (24)	(E)-4-(4-(4-metoxiestiril)fenoxi)-3-metil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido
 (32)	(E)-4-(4-(3,5-dimetoxiestiril)fenoxi)-3-metil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido

[079] Os compostos da invenção podem ser administrados em uma variedade de formas de dosagem, por

exemplo, oralmente, na forma de tabletes, cápsulas, açúcar ou tabletes cobertos de filme, soluções líquidas ou suspensões; via retal na forma de supositórios; parenteralmente, isto é via intramuscular, ou por infusão ou injeção intravenosa e/ou intratecal e/ou intraespinal.

[080] Exemplificando, as formas farmacêuticas orais sólidas podem conter, juntamente com o composto ativo, diluentes, lubrificantes, agentes de ligação, agentes desagregantes e outros.

[081] Exemplos de diluentes que podem ser usados no preparo de composições farmacêuticas são: lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata.

[082] Exemplos de lubrificantes que podem ser usados no preparo de composições farmacêuticas são: sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou de cálcio, e/ou glicóis de polietileno.

[083] Exemplos de agentes de ligação que podem ser usados no preparo de composições farmacêuticas são: amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil pirrolidona.

[084] Exemplos de agentes desagregantes que podem ser usados no preparo de composições farmacêuticas são: amido, ácido algínico, alginatos ou glicolato de amido ou sódio; misturas efervescentes; corantes; açucarados.

[085] Adicionalmente, podem ser usados no preparo de composições farmacêuticas agentes umidificantes tais como lectina, polisorbatos, laurilsulfatos; e, em geral, substâncias inativas farmacologicamente e não tóxicas usadas comumente em formulações farmacêuticas. A preparação

das ditas composições farmacêuticas pode ser executada de forma conhecida, por exemplo, por meio de mistura, granulação, prensagem em pastilha, cobertura de açúcar, ou processo de revestimento de filme.

[086] As dispersões líquidas para administração oral podem ser, por exemplo, xaropes, emulsões e suspensões. Além do composto ativo da presente invenção, os xaropes podem conter um ou mais agentes carreadores, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manita e/ou sorbitol. As suspensões e as emulsões podem conter como carreador, por exemplo, uma goma natural, ágar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou álcool polivinílico.

[087] As suspensões ou soluções para injeção intramuscular podem conter, juntamente com o composto ativo da invenção, um carreador farmacêuticamente aceitável, isto é, água estéril, óleo de oliva, oleato de etila, glicóis, tal como glicol de propileno, e se desejado, quantidade apropriada de hidrocloreto de lidocaína. As soluções para injeções intravenosas ou infusões podem conter como carreador, por exemplo, água estéril ou preferencialmente eles podem estar na forma de soluções salina estéril, aquosa, isotônica ou elas podem conter como carreador propileno glicol.

[088] Os supositórios podem conter juntamente como o composto ativo da invenção, um carreador farmacêuticamente aceitável, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, polioxietileno de sorbitano, surfactante de éster de ácido graxo ou lecitina.

[089] A seguir são apresentados, a título de

exemplo, concretizações da preparação dos derivados estilbênicos doadores de NO da invenção, tendo a fórmula geral I. No entanto, deve ser entendido que tais exemplos são providos somente para finalidade ilustrativa e que várias modificações ou mudanças são possíveis visando o aprimoramento do projeto, à luz das concretizações aqui reveladas, sendo sugestivas aos versados na técnica, sem que tais alterações não estejam cobertas pelo escopo da presente invenção.

EXEMPLOS

[090] Preparação dos compostos intermediários e estilbênicos doadores de NO. Os intermediários furoxânicos (1, 5 e 9) podem ser preparados de acordo com as técnicas conhecidas e descritas na literatura científica.

EXEMPLO 1

Síntese do intermediário (14) - 3-(fenilsulfonil)-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido

[091] Sob atmosfera de nitrogênio, uma mistura contendo 4-vinilfenol (13) (500 mg; 4,2 mmol), 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-7-eno (DBU) (0,63 mL; 4,2 mmol), 4-bis(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (1) (1,28 g; 3,5 mmol) e 10 mL de tetrahydrofurano anidro foi agitada a temperatura ambiente "overnight". Completada a reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o meio reacional foi diluído com 50 mL de diclorometano e lavado com solução saturada de carbonato de potássio (4 porções de 20mL). A purificação do composto foi realizada por cromatografia em coluna (fase estacionária: sílica gel; fase móvel: diclorometano:éter de petróleo 8:2 (v/v)) fornecendo 342 mg (rendimento de 29%) de um sólido branco

(faixa de fusão de 112,2°C-115°C; PM = 344,34 g/mol; C₁₆H₁₂N₂O₅S; R_f = 0,9 utilizando diclorometano:éter de petróleo 8:2 (v/v) como fase móvel).

[092] Infravermelho (pastilha de KBr): ν C-H_{aromático} = 3095,75 cm⁻¹; ν C-H_{alifático} = 2922,16 cm⁻¹; ν C=C_{alceno} = 1622,13 cm⁻¹; ν C=C_{aromático} = 1446,61 cm⁻¹; ν N-óxido = 1355,96 cm⁻¹.

[093] RMN ¹H (300 MHz; CDCl_{3d}): δ 8,12 (d; 2H; H₃; J_{orto} = 9 Hz); 7,78 - 7,86 (m; 1H; H₁); 7,64 - 7,69 (m; 2H; H₂); 7,47 - 7,57 (m; 2H; H₉); 7,26 - 7,29 (m; 2H; H₈); 6,73 (dd; 1H; H₁₁; J_{cis} = 10,9 Hz e J_{trans} = 17,7 Hz); 5,76 (d; 1H; H_{12'}; J_{trans} = 17,7 Hz); 5,32 (d; 1H; H₁₂; J_{cis} = 10,9 Hz) ppm.

[094] RMN ¹³C (75 MHz; CDCl_{3d}): δ 158,56 (C₆); 152,08 (C₇); 138,05 (C₄); 136,49 (C₁₀); 135,96 (C₁₁); 135,52 (C₁); 129,92 (C₃); 128,79 (C₂); 127,82 (9); 120,09 (C₈); 115,16 (C₁₂); 110,89 (C₅) ppm.

EXEMPLO 2

Síntese do intermediário furoxânico 3-fenil-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (15)

[095] Uma solução contendo 580 mg (4,82 mmol) de 4-vinilfenol (13) e 0,72 mL (4,82 mmol) de 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) em 5 mL de diclorometano foi deixada sob agitação por 15 minutos a 40°C. Posteriormente, adicionou-se lentamente 500 mg (2,41 mmol) do furoxano 3-fenil-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (5) solubilizado em 5 mL de diclorometano. A reação foi mantida sob agitação a 40°C, em atmosfera de nitrogênio, por 48 horas. Completada a reação, o meio reacional foi diluído com 30 mL de diclorometano e lavado com solução saturada de

bicarbonato de sódio (5 porções de 20 mL). A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna (fase estacionária: sílica gel; fase móvel: diclorometano:éter de petróleo 7:3 (v/v)) fornecendo 294 mg (rendimento de 35%) de um sólido branco (faixa de fusão de 86,7°C-88,8°C; PM= 280,28 g/mol; C₁₆H₁₂N₂O₃; R_f = 0,17 utilizando éter de petróleo:diclorometano 9:1 (v/v) como fase móvel).

[096] Infravermelho (pastilha de KBr): ν C-H_{aromático} = 3064,89 cm⁻¹; ν C-H_{alifático} = 2933,73 cm⁻¹; ν C=C_{alceno} = 1633,71 cm⁻¹; ν C=C_{aromático} = 1440,83 cm⁻¹; ν N-óxido = 1334,74 cm⁻¹.

[097] RMN ¹H (300 MHz; CDCl_{3d}): δ 8,20 (dd; 2H; H₃; J_{orto} = 8,1 Hz e J_{meta} = 1,8 Hz); 7,56 - 7,53 (m; 3H; H₁ e H₂); 7,5 (d; 2H; H₉; J_{orto} = 8,8 Hz); 7,35 (d; 2H; H₈; J_{orto} = 8,8 Hz); 6,73 (dd; 1H; H₁₁; J_{cis} = 10,8 Hz e J_{trans} = 17,7 Hz); 5,75 (dd; 1H; H_{12'}; J_{trans} = 17,7 Hz); 5,30 (dd; 1H; H₁₂; J_{cis} = 10,8 Hz) ppm.

[098] RMN ¹³C (75 MHz; CDCl_{3d}): δ 161,96 (C6); 152,09 (C7); 136,13 (C10); 135,49 (C11); 130,76 (C4); 129,02 (C3); 127,73 (C2); 126,42 (C9); 122,07 (C1); 120,16 (C8); 114,83 (C12); 107,94 (C5) ppm.

EXEMPLO 3

Síntese do intermediário furoxânico 3-metil-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (16)

[099] Sob atmosfera de nitrogênio, uma mistura contendo 373 mg (3,1 mmol) de 4-vinilfenol (13), 0,46 mL (3,1 mmol) de 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) e 5 mL de diclorometano anidro foi mantida sob agitação por 15 minutos. Posteriormente, 450 mg (3,1 mmol) de 4-metil-3-nitro-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (9) solubilizado em 7 mL de

diclorometano anidro foi adicionado, gota a gota ao meio reacional. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente, protegida da luz e sob atmosfera de nitrogênio "overnight". Após esse tempo, o meio reacional foi diluído com 50 mL de diclorometano e lavado com solução saturada de carbonato de potássio (3 porções de 20 mL). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (fase estacionária: sílica gel; fase móvel: diclorometano:éter de petróleo 7:3 (v/v)) fornecendo 325 mg (rendimento de 48%) de um sólido amarelo (faixa de fusão de 65,2°C-67°C; PM = 218,21 g/mol; $C_{11}H_{10}N_2O_3$; $R_f = 0,35$ utilizando éter de petróleo:diclorometano 7:3 (v/v) como fase móvel).

[100] Infravermelho (pastilha de KBr): $\nu C-H_{aromático} = 3113,11 \text{ cm}^{-1}$; $\nu C-H_{alifático} = 2927,94 \text{ cm}^{-1}$; $\nu C=C_{alceno} = 1637,56 \text{ cm}^{-1}$; $\nu C=C_{aromático} = 1479,40 \text{ cm}^{-1}$; $\nu N-óxido = 1382,96 \text{ cm}^{-1}$.

[101] RMN 1H (300 MHz; $CDCl_3$): δ 7,48 (d; 2H; H6; $J_{orto} = 8,7 \text{ Hz}$); 7,26 (d; 2H; H5; $J_{orto} = 8,7 \text{ Hz}$); 6,71 (dd; 1H; H8; $J_{cis} = 10,8 \text{ Hz}$ e $J_{trans} = 17,7 \text{ Hz}$); 5,74 (d; 1H; H9'; $J_{geminal} = 0,6 \text{ Hz}$ e $J_{trans} = 17,7 \text{ Hz}$); 5,28 (d; 1H; H9; $J_{cis} = 10,8 \text{ Hz}$); 2,21 (s; 3H; H1) ppm.

[102] RMN ^{13}C (75 MHz; $CDCl_3$): δ 162,86 (C3); 152,23 (C4); 135,93 (C7); 135,59 (C8); 127,80 (6); 119,71 (C5); 114,82 (C9); 106,61 (C2); 7,18 (C1) ppm.

EXEMPLO 4

Síntese do intermediário estilbênico 4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol (26)

[103] Uma mistura contendo 360 mg (3 mmol) de 4-vinilfenol (13), 650 mg (3mmol) de 1-bromo-3,5-

dimetoxibenzeno (25), 0,4 mL (3 mmol) de trietanolamina e 30 mg (4,5 %) de acetato de paládio (II) foi agitada sob atmosfera de nitrogênio, a 100°C, por 24 horas. Posteriormente, a reação foi resfriada a 25°C e adicionou-se 10 mL de ácido clorídrico 2N. O produto foi extraído utilizando-se acetato de etila (3 lavagens de 100 mL) e purificado por cromatografia em coluna (fase estacionária: sílica gel; fase móvel: foi utilizado um gradiente de eluição de hexano e acetato de etila, iniciando em hexano:acetato de etila 9:1 (v/v) e finalizando em hexano:acetato de etila 7:3 (v/v)) fornecendo 270 mg (rendimento de 35%) de um pó amarelo claro (faixa de fusão de 88,7°C - 92,3°C; PM = 256,296 g/mol; C₁₆H₁₆O₃; R_f = 0,4 utilizando hexano:acetato de etila 7:3 (v/v) como fase móvel).

[104] Infravermelho (pastilha de KBr): ν O-H = 3232,70 cm⁻¹; ν C-H_{aromático} = 2929,87 cm⁻¹; ν C-H_{alifático} = 2831,50 cm⁻¹; ν C=C_{alceno} = 1587,42 cm⁻¹; ν C=C_{aromático} = 1512,19 cm⁻¹; ν C-O-C_{éter} = 1238,30 cm⁻¹.

[105] RMN ¹H (300 MHz; DMSO_{d6}): δ 9,60 (s; 1H; H₁₂); 7,42 (d; 2H; H₉; J_{orto} = 8,7 Hz); 7,16 (d; 1H; H₇; J_{trans} = 16,5 Hz); 6,94 (d; 1H; H₆; J_{trans} = 16,5 Hz); 6,76 (d; 2H; H₁₀; J_{orto} = 8,7 Hz); 6,71 (d; 2H; H₄; J_{meta} = 2,1 Hz); 6,37 (t; 1H; H₁; J_{meta} = 2,1 Hz); 3,76 (s; 6H; H₂) ppm.

EXEMPLO 5

Síntese do intermediário estilbênico acetato de 4-(4-metoxiestiril)fenil (28)

[106] Uma mistura de Pd₂(dba)₃.dba (7 mg; 1 %), acetato de sódio (81 mg; 0,9 mmol), acetato de 4-vinilfenil (13a) (48 mg; 0,3 mmol) e benzonitrila (2 mL) foi agitada a

temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio, por 10 minutos. Posteriormente, o sal de arenodiazônio (27) (80 mg; 0,36 mmol) foi adicionado lentamente. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 horas. O meio reacional foi filtrado em sílica e posteriormente concentrado sob pressão reduzida. A purificação do composto foi realizada por cromatografia em coluna (fase estacionária: sílica gel; fase móvel: hexano:acetato de etila 9:1 (v/v)) fornecendo 70 mg (rendimento de 86%) do composto que apresentou-se como um pó branco (faixa de fusão de 160°C - 162,8°C; PM = 268,31 g/mol; C₁₇H₁₆O₃; R_f = 0,37 utilizando hexano:acetato de etila 9:1 (v/v) como fase móvel).

[107] Infravermelho (pastilha de KBr): ν C-H_{alifático} = 2933,73 cm⁻¹; ν C=O_{éster} = 1753,29 cm⁻¹; ν C=C_{alceno} = 1602,85 cm⁻¹; ν C=C_{aromático} = 1512,19 cm⁻¹; ν C-O-C_{éter} = 1251,80 cm⁻¹.

[108] RMN ¹H (300 MHz; DMSO_{d6}): δ 7,58 (d; 2H; H₉; J_{orto} = 8,7 Hz); 7,53 (d; 2H; H₄; J_{orto} = 8,7 Hz) 7,09-7,14 (m; 4H; H₆, H₇ e H₁₀); 6,95 (d; 2H; H₃; J_{orto} = 8,7 Hz); 3,77 (s; 3H; H₁); 2,26 (s; 3H; H₁₃) ppm.

EXEMPLO 6

Síntese do intermediário estilbênico 4-(4-metoxiestiril)fenol (29)

[109] Em um balão de 125 mL adicionou-se 140 mg (0,522 mmol) de acetato de 4-(4-metoxiestiril)fenil (28), 52 mg (1,305 mmol) de hidróxido de sódio (solução 50% m/m) e 10 mL de etanol. A reação foi mantida sob agitação, protegida da luz, por aproximadamente 1 hora. Após esse período, o pH do meio reacional foi ajustado com ácido clorídrico 2N até pH 7 e o etanol foi evaporado sob pressão

reduzida. O isolamento do produto foi realizado diluindo-se o meio reacional com diclorometano (80 mL), o qual foi lavado com água destilada (3 porções de 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada à pressão reduzida, fornecendo 113 mg (rendimento de 95%) de um sólido amarelo ouro. (faixa de fusão de 194,8°C - 197°C; PM = 226,27 g/mol; C₁₅H₁₄O₂; R_f = 0,72 utilizando hexano:acetato de etila 1:1 (v/v) como fase móvel).

[110] Infravermelho (pastilha de KBr): ν O-H = 3427,51 cm⁻¹; ν C-H_{aromático} = 3018,60 cm⁻¹; ν C-H_{alifático} = 2837,29 cm⁻¹; ν C=C_{alceno} = 1606,70 cm⁻¹; ν C=C_{aromático} = 1514,12 cm⁻¹; ν C-O-C_{éter} = 1247,94 cm⁻¹.

[111] RMN ¹H (300 MHz; DMSO_{d6}): δ 9,52 (s; 1H; H₁₂); 7,47 (d; 2H; H₉; J_{orto} = 8,7 Hz); 7,38 (d; 2H; H₄; J_{orto} = 8,8 Hz); 6,97 (d; 2H; H₆ e H₇); 6,91 (d; 2H; H₃; J_{orto} = 8,8 Hz); 6,75 (d; 2H; H₁₀; J_{orto} = 8,7 Hz); 3,76 (s; 3H; H₁).

EXEMPLO 7

Síntese do estilbênico doador de NO - (E)-4-(4-(4-metoxiestiril)fenoxi)-3-(fenilsulfonyl)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (22)

[112] Uma mistura contendo Pd₂(dba)₃.dba (33 mg; 4%), acetato de sódio (143 mg; 1,74 mmol), 3-(fenilsulfonyl)-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (14) (200 mg; 0,58 mmol) e benzonitrila (2 mL) foi agitada, sob atmosfera de nitrogênio, por 10 minutos. Posteriormente, o sal de arenodiazônio (27) (193 mg; 0,87 mmol) foi adicionado lentamente. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 50 minutos. O isolamento do produto foi realizado diluindo-se o meio

reacional com aproximadamente 80 mL de diclorometano, o qual foi lavado com água destilada (4 porções de 15 mL). A purificação do composto foi realizada por cromatografia em coluna (fase estacionária: sílica gel; fase móvel: foi utilizado um gradiente de eluição de diclorometano e éter de petróleo, iniciando em diclorometano:éter de petróleo 5:5 (v/v) e finalizando em diclorometano:éter de petróleo 8:2 (v/v)) fornecendo 134 mg (rendimento de 51%) do composto que apresentou-se como um sólido levemente amarelo (faixa de fusão de 175,4 °C - 176,8 °C; PM = 450,46 g/mol; $C_{23}H_{18}N_2O_6S$; $R_f = 0,22$ utilizando éter de petróleo:diclorometano 7:3 (v/v) como fase móvel).

[113] Infravermelho (pastilha de KBr): $\nu C-H_{aromático} = 3051,39 \text{ cm}^{-1}$; $\nu C-H_{alifático} = 2956,87 \text{ cm}^{-1}$ e $2841,15 \text{ cm}^{-1}$; $\nu C=C_{alceno} = 1631,78 \text{ cm}^{-1}$; $\nu C=C_{aromático} = 1537,20 \text{ cm}^{-1}$; $\nu N-óxido = 1357,89 \text{ cm}^{-1}$; $\nu C-O-C_{éter} = 1257,59 \text{ cm}^{-1}$; $\nu S=O = 1163,08 \text{ cm}^{-1}$.

[114] RMN 1H (300 MHz; $CDCl_3d$): δ 8,12 (d; 2H; H_3 ; $J_{orto} = 8,4 \text{ Hz}$); 7,79 (t; 1H; H_1 ; $J_{orto} = 8,4 \text{ Hz}$); 7,66 (t; 2H; H_2 ; $J_{orto} = 8,4 \text{ Hz}$); 7,55 (d; 2H; H_9 ; $J_{orto} = 9 \text{ Hz}$); 7,47 (d; 2H; H_{14} ; $J_{orto} = 8,8 \text{ Hz}$); 7,30 (d; 2H; H_8 ; $J_{orto} = 9 \text{ Hz}$); 7,00 - 7,13 (m; 2H; H_{11} e H_{12}); 6,92 (d; 2H; H_{15} ; $J_{orto} = 8,8 \text{ Hz}$); 3,85 (s; 3H; H_{17}) ppm.

[115] RMN ^{13}C (75MHz; $CDCl_3d$): δ 159,34 (C_6); 158,16 (C_7); 151,26 (C_{16}); 137,76 (C_4); 136,26 (C_1); 135,50 (C_{10}); 129,49 (C_9); 129,13 (C_{13}); 128,39 (C_{14}); 127,58 (C_2); 127,28 (C_3); 124,68 (C_{11} e C_{12}); 119,77 (C_8); 1113,96 (C_{15}); 110,51 (C_5); 55,08 (C_{17}) ppm.

EXEMPLO 8

Síntese do estilbênico doador de NO - (E)-4-(4-

(4-metoxiestiril) fenoxi)-3-fenil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (23)

[116] Uma mistura de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ (26 mg; 4% mol), acetato de sódio (175 mg; 2,14 mmol), 3-fenil-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (15) (200 mg; 0,71 mmol) e benzonitrila (2 mL) foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio, por 10 minutos. Posteriormente, o sal de arenodiazônio (27) (238 mg; 1,07 mmol) foi adicionado lentamente. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora. O isolamento do produto foi realizado diluindo-se o meio reacional com aproximadamente 100 mL de diclorometano, o qual foi lavado com água destilada (7 porções de 50 mL). O produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e um gradiente de eluição de éter de petróleo e diclorometano, iniciando em éter de petróleo:diclorometano 7:3 (v/v) e finalizando em diclorometano:éter de petróleo 8:2 (v/v), como fase móvel. Foram obtidos 190 mg (rendimento de 70%) do composto que apresentou-se como um sólido branco (faixa de fusão de 176,4 °C-179,5 °C; PM = 386,40 g/mol; $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$; $R_f = 0,41$ utilizando éter de petróleo:diclorometano 6:4 (v/v) como fase móvel).

[117] Infravermelho (pastilha de KBr): $\nu \text{C-H}_{\text{aromático}} = 3066,82 \text{ cm}^{-1}$; $\nu \text{C-H}_{\text{alifático}} = 2974,23 \text{ cm}^{-1}$ e $2839,22 \text{ cm}^{-1}$; $\nu \text{C}=\text{C}_{\text{alceno}} = 1606,70 \text{ cm}^{-1}$; $\nu \text{C}=\text{C}_{\text{aromático}} = 1514,12 \text{ cm}^{-1}$; $\nu \text{N-óxido} = 1336,67 \text{ cm}^{-1}$; $\nu \text{C-O-C}_{\text{éter}} = 1255,66 \text{ cm}^{-1}$.

[118] RMN ^1H (300 MHz; DMSO_{d6}): δ 8,09 (dd; 2H; H_3 ; $J_{\text{orto}} = 8,1 \text{ Hz}$); 7,69 (d; 2H; H_9 ; $J_{\text{orto}} = 8,7 \text{ Hz}$); 7,64 - 7,59 (m; 3H; H_1 e H_2); 7,55 (d; 2H; H_{14} ; $J_{\text{orto}} = 8,7 \text{ Hz}$); 7,50 (d;

2H; H_8 ; $J_{orto} = 8,7$ Hz); 7,24 (d; 1H; H_{11} ; $J_{trans} = 16,2$ Hz); 7,13 (d; 1H; H_{12} ; $J_{trans} = 16,2$ Hz); 6,96 (d; 2H; H_{15} ; $J_{orto} = 8,7$ Hz); 3,78 (s; 3H; H_{17}) ppm.

EXEMPLO 9

Síntese do estilbênico doador de NO - (E)-4-(4-(4-metoxiestiril)fenoxi)-3-metil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (24)

[119] Uma mistura de $Pd_2(dba)_3.dba$ (33 mg; 4% mol), acetato de sódio (225 mg; 2,76 mmol) 3-metil-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (16) (200 mg; 0,92 mmol) e benzonitrila (2 mL) foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio, por 10 minutos. Posteriormente, o sal de arenodiazônio (27) (305 mg; 1,36 mmol) foi adicionado lentamente. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 50 minutos. O isolamento do produto foi realizado diluindo-se o meio reacional com aproximadamente 80 mL de diclorometano, o qual foi lavado com água destilada (4 porções de 15 mL). A purificação do composto foi realizada por cromatografia em coluna (fase estacionária: sílica gel; fase móvel: diclorometano:éter de petróleo 7:3 (v/v)) fornecendo 185 mg (rendimento de 65%) do composto que apresentou-se como um sólido branco (faixa de fusão de 159°C-162°C; PM = 324,33 g/mol; $C_{18}H_{16}N_2O_4$; $R_f = 0,3$ utilizando éter de petróleo:diclorometano 7:3 (v/v) como fase móvel).

[120] Infravermelho (pastilha de KBr): ν C-H_{aromático} = 3446,79 cm^{-1} ; ν C-H_{alifático} = 2929,87 cm^{-1} ; ν C=C_{alceno} = 1635,64 cm^{-1} ; ν C=N_{furoxano} = 1539,20 cm^{-1} ; ν C=C_{aromático} = 1602,85 cm^{-1} e 1481,33 cm^{-1} ; ν N-óxido = 1381,03 cm^{-1} ; ν C-O-C_{éter} = 1253,73 cm^{-1} .

[121] RMN 1H (300 MHz; $CDCl_3d$): δ 7,54 (d; 2H; H_6 ;

$J_{orto} = 8,8$ Hz); 7,45 (d; 2H; H_{11} ; $J_{orto} = 8,7$ Hz); 7,28 (d; 2H; H_5 ; $J_{orto} = 8,8$ Hz); 7,02 (t; 2H; H_8 e H_9 ; $J_{trans} = 16,5$ Hz); 6,91 (d; 2H; H_{12} ; $J_{orto} = 8,7$ Hz); 3,84 (s; 3H; H_{14}); 2,21 (s; 3H; H_1) ppm.

[122] RMN ^{13}C (75 MHz; $CDCl_3d$): δ 162,67 (C3); 159,41 (C13); 151,52 (C4); 135,87 (C7); 129,64 (C10); 128,97 (C6); 127,71 (C8); 127,46 (C9); 124,94 (C11); 119,61 (C5); 114,09 (C12); 106,42 (C2); 55,25 (C14); 6,98 (C1) ppm.

EXEMPLO 10

Síntese do estilbênico doador de NO - (E)-4-(4-(3,5-dimetoxiestiril)fenoxi)-3-(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (30)

[123] Em um balão de 125 mL foram adicionados 420 mg (1,65 mmol) de 4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol (26) em 10 mL de diclorometano na presença de 1 mL (6,6 mmol) de 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), e a reação foi mantida sob agitação por 15 minutos. Em seguida, foram adicionados 750 mg (2,06 mmol) de 3,4-bis(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (1) e a reação foi mantida sob agitação a 50°C, protegida da luz, por aproximadamente 4 horas. Completada a reação, o meio reacional foi diluído com aproximadamente 50 mL de diclorometano, o qual foi lavado com água destilada (5 porções de 30 mL). O produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e um gradiente de eluição de éter de petróleo e diclorometano como fase móvel (iniciando em éter de petróleo:diclorometano 8:2 (v/v) e finalizando em diclorometano:éter de petróleo 9:1 (v/v)). O produto puro, um sólido branco, foi obtido com rendimento de 30% (240 mg)

(faixa de fusão de 125,5°C-132,1°C; PM = 480,49 g/mol; C₂₄H₂₀N₂O₇S; R_f = 0,67 utilizando diclorometano:hexano 7:3 (v/v) como fase móvel).

[124] Infravermelho (pastilha de KBr): ν C-H_{aromático} = 3066,82 cm⁻¹; ν C-H_{alifático} = 2935,66 cm⁻¹ e 2839,22 cm⁻¹; ν C=C_{alceno} = 1593,20 cm⁻¹; ν C=C_{aromático} = 1500,62 cm⁻¹; ν N-óxido = 1373,31 cm⁻¹; ν C-O-C_{éter} = 1296,16 cm⁻¹; ν S=O = 1151,50 cm⁻¹.

[125] RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃d): δ 7,85 (d; 2H; H₁₅; J_{orto} = 8,2 Hz); 7,68 (t; 1H; H₁₇); 7,54 (d; 2H; H₁₆; J_{orto} = 8,2 Hz); 7,41 (d; 2H; H₉; J_{orto} = 9 Hz); 6,94 – 6,98 (m; 4H; H₆, H₇, e H₁₀); 6,63 (d; 2H; H₄; J_{meta} = 2,2 Hz); 6,40 (t; 1H; H₁; J_{meta} = 2,2 Hz); 3,82 (s; 6H; H₂) ppm.

[2] RMN ¹³C (75MHz; CDCl₃d): δ 161,14 (C3); 153,22 (C12); 148,94 (C14); 138,99 (C11); 136,41 (C8); 135,47 (C17); 134,39 (C5); 129,95 (C9); 129,30 (C15); 128,68 (C16); 127,73 (C6 e C7); 122,77 (C10); 119,61 (C13); 104,81 (C4); 100,33 (C1); 55,33 (C2) ppm.

EXEMPLO 11

Síntese do estilbênico doador de NO - (E)-4-(4-(3,5-dimetoxiestiril)fenoxi)-3-fenil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (31)

[126] Em um balão de 125 mL foram adicionados 250 mg (0,97 mmol) de 4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol (26) em 7 mL de 1,2-dicloroetano na presença de 0,72 mL (4,72 mmol) de 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), e a reação foi mantida sob agitação por 15 minutos. Em seguida, foram adicionados 405 mg (1,95 mmol) de 4-nitro-3-fenil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (5) e a reação foi mantida sob agitação a 50°C, protegida da luz, por aproximadamente 2 horas. Completada a

reação, o meio reacional foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e um gradiente de eluição de hexano e acetato de etila (iniciando em hexano:acetato de etila 9:1 (v/v) e finalizando em hexano:acetato de etila 7:3 (v/v)) como fase móvel. O produto puro (sólido levemente amarelo), foi obtido com rendimento de 60% (240 mg) (faixa de fusão de 101,7°C-102,2°C; PM = 416,43 g/mol; C₂₄H₂₀N₂O₅; R_f = 0,75 utilizando diclorometano:éter de petróleo 7:3 (v/v) como fase móvel).

[127] Infravermelho (pastilha de KBr): ν C-H_{aromático} = 3084,18 cm⁻¹; ν C-H_{alifático} = 2966,52 cm⁻¹ e 2833,43 cm⁻¹; ν C=C_{alceno} = 1604,77 cm⁻¹; ν C=C_{aromático} = 1504,48 cm⁻¹; ν N-óxido = 1336,67 cm⁻¹; ν C-O-C_{éter} = 1215,15 cm⁻¹.

[3] RMN ¹H (300 MHz; DMSO_{d6}): δ 8,09 (dd; 2H; H₁₅; J_{orto} = 8,6 Hz); 7,72 (d; 2H; H₉; J_{orto} = 8,7 Hz); 7,67 - 7,59 (m; 3H; H₁₆ e H₁₇); 7,54 (d; 2H; H₁₀; J_{orto} = 8,7 Hz); 7,34 (d; 1H; H₇; J_{trans} = 16,5 Hz); 7,21 (d; 1H; H₆; J_{trans} = 16,5 Hz); 6,80 (d; 2H; H₄; J_{meta} = 2,1 Hz); 6,43 (t; 1H; H₁; J_{meta} = 2,1 Hz); 3,78 (s; 6H; H₂) ppm.

EXEMPLO 12

Síntese do estilbênico doador de NO - (E)-4-(4-(3,5-dimetoxiestiril)fenoxi)-3-metil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (32)

[128] Em um balão de 125 mL foram adicionados 250 mg (0,97 mmol) de 4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol (26) em 7 mL de diclorometano na presença de 0,20 mL (1,33 mmol) de 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), e a reação foi mantida sob agitação por 15 minutos. Em seguida, foram adicionados 450

mg (1 mmol) de 4-metil-3-nitro-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (9) e a reação foi mantida sob agitação a 55°C, protegida da luz, por aproximadamente 8 horas. O isolamento do produto foi realizado diluindo-se o meio reacional com aproximadamente 50 mL de 1,2-dicloroetano, o qual foi lavado com água destilada (3 porções de 15 mL). O produto foi purificado por cromatografia em coluna (fase estacionária: sílica gel; fase móvel: diclorometano:éter de petróleo 7:3 (v/v)) fornecendo 140 mg (rendimento de 40%) de um sólido branco (faixa de fusão de 115,7°C-116,9°C; PM = 354,36 g/mol; $C_{19}H_{18}N_2O_5$; $R_f = 0,5$ utilizando diclorometano:éter de petróleo 7:3 (v/v) como fase móvel).

[129] Infravermelho (pastilha de KBr): $\nu C-H_{alifático} = 2924,09 \text{ cm}^{-1}$ e $2852,72 \text{ cm}^{-1}$; $\nu C=C_{alceno} = 1637,56 \text{ cm}^{-1}$; $\nu C=C_{aromático} = 1593,20 \text{ cm}^{-1}$; $\nu N-óxido = 1379,10 \text{ cm}^{-1}$; $\nu C-O-C_{éter} = 1228,66 \text{ cm}^{-1}$.

[130] RMN 1H (300 MHz; $CDCl_3d$): δ 7,56 (d; 2H; H_9 ; $J_{orto} = 8,7 \text{ Hz}$); 7,31 (d; 2H; H_{10} ; $J_{orto} = 8,7 \text{ Hz}$); 7,09 (d; 1H; H_7 ; $J_{trans} = 16,2 \text{ Hz}$); 7,01 (d; 1H; H_6 ; $J_{trans} = 16,2 \text{ Hz}$); 6,68 (d; 2H; H_4 ; $J_{meta} = 2,4 \text{ Hz}$); 6,43 (t; 1H; H_1 ; $J_{meta} = 2,4 \text{ Hz}$); 3,85 (s; 6H; H_2); 2,23 (s; 3H; H_{14}) ppm.

[131] RMN ^{13}C (75 MHz; $CDCl_3d$): δ 162,54 (C12); 160,87 (C3); 151,87 (C11); 138,79 (C8); 135,25 (C5); 129,36 (C9); 127,78 (C7); 127,49 (C6); 119,59 (C10); 106,34 (C13); 104,69 (C4); 100,02 (C1); 55,23 (C2); 7,33 (C14).

ENSAIOS IN VITRO E ENSAIOS BIOLÓGICOS DE CARACTERIZACAO DA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

EXEMPLO 13

Deteccção quantitativa de nitrito

[132] O óxido nítrico (NO) é um importante

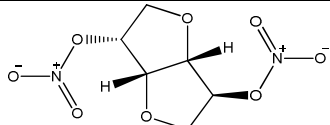
sinalizador celular envolvido em muitos processos fisiológicos e fisiopatológicos. Quando em meio aquoso, o NO é altamente instável e rapidamente oxidado a íons nitrito e nitrato, apresentando meia vida de aproximadamente 10 segundos. Dessa forma, uma das maneiras de se avaliar a capacidade de doação de NO por moléculas sintéticas é através de métodos indiretos onde é realizada a quantificação do nitrito presente em solução.

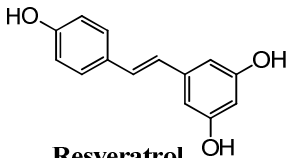
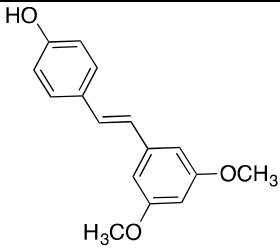
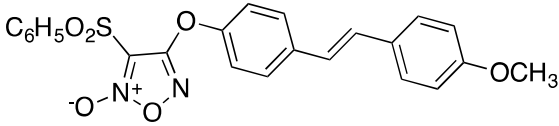
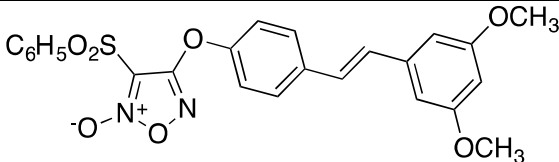
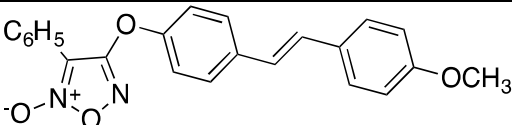
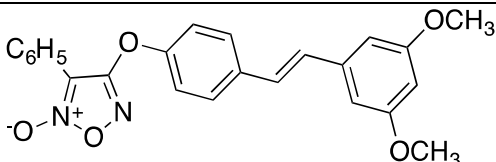
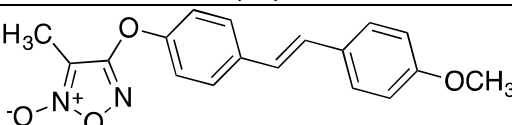
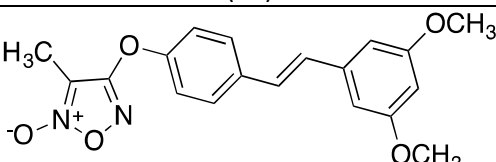
[133] A maior doação de NO está diretamente relacionada à presença de grupos eletroatratores ligados a esse carbono. Dessa forma, foram planejados derivados furoxânicos com diferentes grupamentos ligados ao carbono da subunidade N-óxido a fim de se avaliar a influência destes na doação de NO.

[134] As concentrações de nitrito foram determinadas através da curva analítica ($y = 0,0319x + 0,0301$; $R^2 = 0,9962$) usando espectrofotômetro UV/visível na concentração compreendida entre 10-80 nmol/L, utilizando o Reagente de Griess.

[135] A capacidade de doação de NO foi expressa em porcentagem de nitrito (NO_2^- mol/mol), calculada através da relação entre número de mols de NO_2^- detectado, pelo número de mols das moléculas avaliadas (Tabela 12).

Tabela 12: Porcentagem de doação de nitrito na presença de cisteína.

Moléculas	% nitrito (mol/mol) Cisteína 50 μM
 Dinitrato de isosorbida (DNS)	10,71

 Resveratrol	0
 (26)	0
 (22)	29,91
 (30)	26,30
 (23)	8,78
 (31)	9,30
 (24)	3,19
 (32)	1,83

[136] O dinitrato de isossorbida (DNS) foi utilizado como padrão apresentando capacidade de doação de óxido nítrico de 10,71 %. A capacidade do DNS em doar óxido nítrico deve-se ao fato dele possuir dois grupamentos

ésteres de nitrato (doadores de NO) em sua molécula.

[137] Como ilustrado pela Tabela 12, as moléculas que apresentaram maior perfil de doação de NO foram as moléculas 22 (29,91 %) e 30 (26,30 %), condizente com o esperado visto que ambas apresentam a subunidade arilsulfonil ligada ao carbono vizinho ao N-óxido. Este é um grupo elétron-retirador capaz de tornar esse átomo de carbono mais deficiente do ponto de vista eletrônico e mais suscetível ao ataque do nucleófilo, nesse caso o enxofre do resíduo de cisteína. Ao contrário do que acontece com as moléculas 24 e 32, que apresentaram a menor porcentagem de doação de NO (3,19 % e 1,83 %, respectivamente). Este baixo perfil de doação pode ser explicado pela presença do grupo metila ligado à subunidade furoxânica exercer menor efeito eletroatrator quando comparado ao arilsulfonil.

[138] Como esperado, o composto resveratrol e a molécula 26 não apresentaram nenhuma porcentagem de doação, visto que eles não possuem nenhum requisito estrutural para essa atividade.

[139] Assim, os resultados sugerem que as moléculas planejadas possuem atividade doadora de NO e que a presença de grupos eletroatratores ligados à subunidade furoxânica exerce efeito positivo sobre esta doação.

[140] Embora a invenção tenha sido amplamente descrita, é óbvio para aqueles versados na técnica que várias alterações e modificações podem ser feitas visando aprimoramento do projeto sem que as referidas alterações não estejam cobertas pelo escopo da invenção, incluindo aqui, os diversos doadores de óxido nítrico que podem ser incluídos nos derivados obtidos, a exemplo, dos ésteres de

nitrato orgânico, NONOates entre outros.

EXEMPLO 14

Avaliação da atividade analgésica

[141] Entre protótipos descritos na literatura, o resveratrol apresenta um efeito bastante promissor. Tem sido relatado que o resveratrol inibe a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e sua transcrição gênica (SUBBARAMAIAH *et al.*, 1998). Esta fitoalexina também foi capaz de diminuir a hiperalgesia induzida pela carragenina na pata traseira em ratos (GENTILLI *et al.*, 2011). Utilizando modelo de nocicepção aguda induzida por capsaicina ou glutamato, em camundongos, foi demonstrado que o resveratrol (em doses de 50 e 100 mg/kg) reduziu o comportamento de lambertura induzido por tais agentes (BAZZO *et al.*, 2013). Apesar de todos estes efeitos, o alvo molecular direto do resveratrol ainda não foi elucidado.

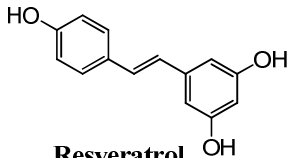
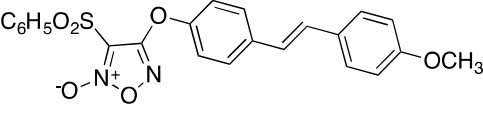
[142] O óxido nítrico (NO) é uma molécula de sinalização com papel importante na dor aguda e crônica atuando em ambos os níveis, periférico e central (TORIYABE *et al.*, 2004; CHEN *et al.*, 2010; FREIRE *et al.*, 2009; MIYAMOTO *et al.*, 2009). O óxido nítrico ativa a guanilato ciclase solúvel (sGC), e esta via de sinalização NO-cGMP, em neurônios da medula espinal, sofre plasticidade sináptica (isto é, sensibilização central) (MELLER & GEBHART, 1993). O efeito indutor de analgesia promovido pelo óxido nítrico é amplamente conhecido na literatura. Há hipóteses de que este seja mediador do efeito antinociceptivo central e periférico de fármacos analgésicos, incluindo opióides e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) (CURY *et al.*, 2011). Além disso, AINEs

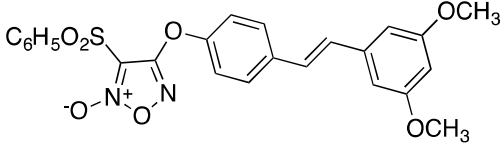
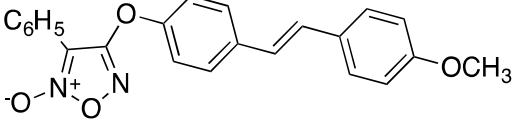
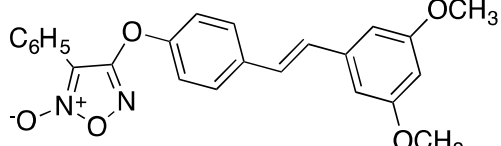
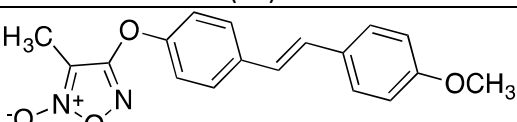
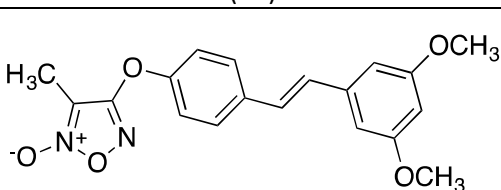
doadores de NO demonstraram acentuado efeito analgésico quando comparados com os AINEs tradicionais, mostrando a contribuição do NO no efeito analgésico (THATCHER *et al.*, 2004; BURGAUD *et al.*, 2002; LOLLI *et al.*, 2001).

[143] Portanto, considerando a importância da atividade anti-inflamatória e analgésica do resveratrol e do óxido nítrico, neste trabalho, foi avaliado o efeito analgésico *in vivo* promovido pelas moléculas sintetizadas utilizando como modelo o ensaio de contorção abdominal induzida por ácido acético em camundongos (COLLIER *et al.*, 1968).

[144] Todas as moléculas foram administradas por via oral a uma dose de 100 µmol/Kg. A Tabela 13 apresenta o número de contorções observadas e a porcentagem de inibição induzida por metamizol (dipirona), resveratrol e os estilbenos doadores de NO (22-24 e 30-32).

Tabela 13. Efeitos antinociceptivo do metamizol (dipirona), resveratrol e moléculas (22-24 e 30-32).

Moléculas	n	nº de contorções	% de inibição
Veículo	9	34,4 ± 3,6	0
Metamizol	9	21,6 ± 2,6	37,4 ± 7,5
 Resveratrol	5	21,0 ± 3,2	39,0 ± 9,3
 (22)	5	24,5 ± 2,6	28,9 ± 7,6*

 (30)	5	27,4 ± 2,1	20,5 ± 6,1*
 (23)	5	31,8 ± 0,6	7,7 ± 1,7
 (31)	5	32,5 ± 1,9	5,9 ± 5,6
 (24)	6	21,3 ± 3,3	37,3 ± 9,5*
 (32)	6	28,2 ± 3,1	18,2 ± 8,9*

*p < 0.01 para todas as moléculas, comparadas ao veículo (ANOVA seguido pelo teste de Dunnett).

[145] O metamizol sódico (dipirona), utilizado como controle, inibiu em 37% as contorções abdominais induzidas por ácido acético. O metamizol não é amplamente utilizado em todo o mundo devido ao risco controverso de doenças sanguíneas, incluindo agranulocitose. Entretanto, este fármaco demonstra importantes atividades antipirética e analgésica. Seu modo de ação ainda não está completamente elucidado, no entanto, tem sido proposto que ele atue através de vários mecanismos, os quais incluem desde a

inibição da COX até a estimulação dos receptores endógenos de canabinóides (BLASER *et al.*, 2015).

[146] As moléculas híbridas testadas (22-24 e 30-32) apresentaram percentual de inibição variando de 5,9% a 37,3%, na concentração de 100 $\mu\text{mol/kg}$. As moléculas mais ativas foram (22) e (24) que inibiram a contorção abdominal em 28,9% e 37,3%, respectivamente. Para estas moléculas, a atividade analgésica foi comparável à do resveratrol e do metamizol.

[147] As moléculas menos ativas (23) e (31) inibiram a contorção abdominal em 7,7% e 5,9%, respectivamente. Ambas as estruturas contêm o grupo fenil ligado à subunidade furoxânicas.

[148] Não foi observada relação entre o NO liberado pelas moléculas e o efeito analgésico. A molécula mais ativa (produto final 24) contém o grupo metil - subunidade menos doadora de NO. Dessa forma, não foi observada contribuição direta decorrente da doação de NO da subunidade furoxânica para o efeito analgésico neste modelo utilizado.

[149] Considerando a relação entre a inflamação e a dor, criou-se a hipótese de que para todas as moléculas o efeito analgésico pode ser em parte devido à inibição de citocinas pró-inflamatórias. Forham e colaboradores demonstraram que o resveratrol é capaz de reduzir os níveis de $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ e IL-6 (FORDHAM *et al.*, 2014). Os níveis de $\text{TNF-}\alpha$ e interleucinas ($\text{IL-1}\beta$, IL-6 e IL-10) controlam a modulação da dor. $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$ estão envolvidos no início do processo da dor neuropática, IL-6 com sua manutenção e IL-10 com a inibição da dor

persistente. Sabe-se que em seres humanos a infusão de TNF- α e/ou IL-1 β , como adjuvante à quimioterapia do câncer, tem sido associada a quadros dolorosos por mais de 50% dos pacientes (ELKORDY *et al.*, 1997).

[150] Em resumo, este ensaio revela que quatro derivados estilbênicos doadores de NO (moléculas 22, 24, 30 e 32) apresentaram atividade analgésica comparável à do resveratrol e metamizol. A introdução da subunidade furoxânica não diminuiu o efeito analgésico, exceto no caso das moléculas (23) e (30). Além disso, não foi observada interferência da liberação de NO na atividade biológica. Ademais, como perspectiva, criou-se a hipótese de que o efeito analgésico observado pode ser devido, em parte, à inibição de citocinas pró-inflamatórias.

EXEMPLO 15

Avaliação do efeito anti-inflamatório - atividade inibitória de citocinas pró-inflamatórias

[151] Inicialmente, uma curva dose-resposta foi construída para avaliação do efeito citotóxico em macrófagos, induzido pelas moléculas testadas. O ensaio de viabilidade foi essencial porque por meio dele foram estabelecidas as concentrações a serem ensaiadas, sendo utilizadas àquelas que apresentaram viabilidade celular superior a 80%. As concentrações utilizadas para a construção da curva de viabilidade variaram entre 0,62 μ M e 400 μ M.

[152] As curvas obtidas para o resveratrol e estilbeno (24) são apresentadas na FIG. 1, a título de exemplificação. Neste caso, para essas moléculas, a quantificação de citocinas foi realizada em concentrações

inferiores a 50 μM , para o resveratrol, e 12,5 μM , para a molécula (24) (viabilidade celular superior a 80%) [Fig 1].

[153] A FIG. 2 apresenta a concentração de $\text{TNF-}\alpha$ produzida por macrófagos estimulados com LPS e tratados com o resveratrol e as moléculas sintetizadas. Pode-se observar que o resveratrol não inibiu a liberação de $\text{TNF-}\alpha$ quando utilizadas as concentrações de 12,5, 25 e 50 μM [Fig 2].

[154] As moléculas mais ativas foram (31) e (24) cujos valores foram considerados significativos em todas as concentrações testadas, em relação ao controle LPS. Para o produto (24), verificou-se que a inibição de $\text{TNF-}\alpha$ começa a partir de 3,3 μM , enquanto que para a molécula (31) a inibição começa a partir de 6,25 μM , sendo observados níveis de $\text{TNF-}\alpha$ inferiores a 1000 pg/mL.

[155] No caso da molécula 32, foi observado que apenas concentrações superiores a 6,25 μM são capazes de inibir a liberação de $\text{TNF-}\alpha$. Entre as séries, os derivados contendo o grupo metil (produtos finais 24 e 32) exibiram equilíbrio mais adequado entre a inibição de $\text{TNF-}\alpha$ e a citotoxicidade induzida pelos mesmos.

[156] Os resultados obtidos apresentam-se promissores já que as moléculas sintetizadas possuem maior atividade do que o resveratrol na inibição da produção de $\text{TNF-}\alpha$. Além disso, os dados sugerem que, exceto para as moléculas (23) e (31), existe uma relação entre a inibição de $\text{TNF-}\alpha$ e o efeito analgésico.

[157] A FIG. 3 apresenta a concentração de $\text{IL-1}\beta$ produzida por macrófagos de murino estimulados com LPS, tratados com o resveratrol e com os produtos finais (22), (23), (24), (31) e (32). Neste caso também não foi possível

observar inibição na produção de IL-1 β produzido por macrófagos de murino quando tratados com o resveratrol a concentrações de 12,5, 25 e 50 μ M, entretanto, devido a relatos da literatura, acredita-se que em maiores concentrações de resveratrol o efeito inibitório poderá ser observado (FORDHAM *et al.*, 2014).

[158] Verificou-se que apenas a molécula (23), a uma concentração de 6,25 μ M, foi capaz de inibir de forma significativa os níveis de IL-1 β em comparação com o grupo de LPS. O papel da IL-1 β não é compreendido completamente. Asare e colaboradores demonstraram a associação entre a inflamação sistêmica e o desenvolvimento de derrame em pacientes HbSS, via aumento da concentração plasmática de IL-1 β (ASARE *et al.*, 2010). Além disso, a IL-1 β parece estar envolvida no processo de isquemia-reperfusão envolvido em muitas manifestações de doença falciforme, incluindo complicações pulmonares (WANDERER, 2009).

EXEMPLO 16

Avaliação da capacidade dos compostos em perturbar membranas biológicas

[159] Em 2014, Ingólfsson e colaboradores estudaram uma série de fitoquímicos, incluindo o resveratrol, a fim de caracterizar este efeito não específico. Como fitoquímicos fenólicos são particularmente conhecidos como “modificadores promíscuos” da função das proteínas de membrana, os autores sugeriram que algumas das ações destes fitoquímicos se devam a um mecanismo comum, o mecanismo mediado pela bicamada de membrana (INGÓLFSSON *et al.*, 2014).

[160] Os fitoquímicos são compostos geralmente

anfifílicos, dessa forma eles podem ser absorvidos na interface bicamada lipídica/solução e, assim, alterar as propriedades da bicamada, levando a alterações na função das proteínas de membrana. Neste estudo, o resveratrol foi capaz de perturbar o perfil de pressão na região interfacial da membrana agindo como composto não-específico. Para o resveratrol, por exemplo, foi caracterizado por meio de um ensaio de fluorescência baseado em gramicidina, sua habilidade em promover a perturbação da membrana a uma concentração inicial de 10 μM (INGÓLFSSON *et al.*, 2014).

[161] Com base nestes estudos, e considerando que as moléculas propostas neste trabalho são derivadas desta fitoalexina, foi decidido investigar se as moléculas sintetizadas são capazes de alterar/perturbar as membranas, agindo também como moléculas não específicas.

[162] Entre os ensaios utilizados para avaliar a perturbação de membranas, foi escolhido o ensaio de fluorescência baseada em gramicidina devido a sua sensibilidade ao resveratrol. Além disso, este ensaio foi validado na literatura para caracterizar a perturbação de membrana causada pelo resveratrol e o método tem uma boa correlação com outros modelos eletrofisiológicas (LUNDB *et al.*, 2010).

[163] A gramicidina (gA) é uma pequena proteína antibacteriana (formada por 15 aminoácidos) que forma canais de transporte de cátions monovalentes por meio da dimerização transmembranar de subunidades não condutoras que residem em faces opostas da bicamada. Uma vez que o comprimento do canal é inferior à espessura da bicamada,

esta é perturbada ao redor do canal de gramicidina conforme sua formação, o que significa que o equilíbrio monômero/dímero da gramicidina é dependente do custo energético para deformar a bicamada. Mudanças na atividade do canal gA (quantificado como mudanças no ciclo de vida do canal único ou tempo médio de atividade) servem, portanto, como medidas das mudanças nas propriedades da bicamada lipídica.

[164] Canais de gramicidina (gA) são formados pela dimerização transbicamada de duas subunidades não condutoras. O ensaio é baseado na medição do tempo de extinção da fluorescência do fluoróforo presente em vesículas lipídicas unilamelares grandes (LUVs) dopadas com gramicidina, devido à entrada de um inibidor de fluoróforo, através dos canais de gA, e permite a determinação de alterações do número médio de canais condutores na membrana das LUVs. Para este ensaio, foi utilizado o par de fluorescência indicador/inibidor 8-aminonaftaleno-1,3,6-trissulfonato (ANTS)/Tl⁺. O íon é capaz de atravessar os canais de gramicidina em ritmo rápido, enquanto permeia em ritmo lento através da membrana.

[165] A FIG. 4 apresentam as estruturas químicas dos estilbenos doadores de NO e o efeito sobre a atividade do canal de gramicidina, medido pela taxa de influxo de um inibidor permeável em gramicina em vesículas de fluorescência dopados com gA.

[166] Na FIG. 4, pode-se observar que a partir de 10 μ M ocorre uma perturbação na membrana induzida pelo resveratrol. A relação $\text{taxa}_{(\text{ensaio})}/\text{taxa}_{(\text{controle})}$ encontrada foi de 5,8 e 9,1 a 30 μ M e 100 μ M, respectivamente. Os

resultados obtidos apresentam-se em conformidade com os valores encontrados na literatura. Ingólfsson e colaboradores (2014) demonstraram que os compostos fenólicos, tais como o resveratrol, são capazes de modificar a função das proteínas de membrana através do particionamento entre a interface bicamada lipídica/solução e assim alterar as propriedades da bicamada, semelhante aos seus efeitos sobre a gramicidina. Estes autores descobriram que o resveratrol dobra o tempo de vida útil da gA em $32,3 \pm 0,7 \mu\text{M}$ e diferenças significativas em relação ao controle também foram observadas em $10 \mu\text{M}$ (INGÓLFSSON *et al.*, 2014).

[167] Neste ensaio, as concentrações máximas ensaiadas com gA foram limitados pela estabilidade da bicamada. Concentrações mais elevadas resultaram na quebra frequente de bicamadas planares e vazamento do inibidor nas vesículas. Portanto, para todas as moléculas, a concentração máxima avaliada foi de $100 \mu\text{M}$.

[168] Para todos os derivados estilbênicos avaliados (22-24 e 30-32) não foi observada capacidade dos compostos em interferir em membrana mostrando que seu mecanismo de ação é específico e deve estar relacionado a algum alvo terapêutico.

EXEMPLO 17

Indução de cadeias gama-globínicas em células CD34+

[169] As células CD34⁺ são células sanguíneas maduras originadas de uma população de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea, caracterizadas por uma alta capacidade de proliferação e diferenciação.

[170] A identificação e a purificação de células CD34⁺ são realizadas pela utilização de antígenos presentes

na superfície da célula. O marcador mais amplamente utilizado para o isolamento, purificação e manipulação de células-tronco e progenitoras é o antígeno CD34, uma glicoproteína de membrana expressa em células progenitoras hematopoiéticas humanas, células progenitoras endoteliais, células endoteliais vasculares e algumas células em tecido fetal. As células progenitoras têm uma prevalência de cerca de 0,05% a 0,2% no sangue periférico, 0,1% a 0,5% no cordão umbilical e 0,5% a 3% na medula óssea (DE WYNTER *et al.* 1998). Uma vez que as células CD34⁺ provem de células normais, e não eritroleucêmicas, acredita-se que esta condição seja mais parecida com as condições normais. Além disso, tem-se observado relação mais precisa entre a resposta das CD34⁺ e aumento da HbF *in vivo*. Com base nestas vantagens, foram selecionadas as células CD34⁺ para experimento.

[171] Para este ensaio foi selecionado o resveratrol (controle) e a molécula mais promissora (*E*)-4-(4-(4-metoxiestiril)fenoxi)-3-metil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (24), que demonstrou bons resultados nos outros ensaios.

[172] A citometria de fluxo é uma técnica utilizada para a análise qualitativa ou quantitativa de células ou partículas (uma a uma), através de um fluxo de suspensão. O reconhecimento destas células é feito utilizando anticorpos marcados com fluoróforo, normalmente a ficoeritrina (PE) ou isotiocianato de fluoresceína (FITC), que, quando estimulados por um feixe de laser emitem um fóton que é captado por meio de sensores (SHAPIRO, 2003). A FIG. 5 apresenta o diagrama de pontos e o histograma, utilizando citometria de fluxo no décimo

terceiro dia da cultura de células

[173] A FIG. 6 apresenta a porcentagem de cadeias $\gamma^G + \gamma^A$ após o tratamento com resveratrol e a molécula (24). A célula CD34+ (diferenciada para linhagem eritróide) foi tratada com estas moléculas no nono dia de cultura e as células foram coletadas no décimo terceiro dia a fim de avaliar a expressão de cadeias de gama-globina. Este tempo de tratamento foi escolhido pois antes do nono dia as células não se apresentam completamente diferenciadas.

[174] Com base nos dados da literatura, utilizou-se para o resveratrol concentração única de 25 μM . Para a molécula (24) foram utilizadas duas concentrações diferentes: 12,5 μM e 25 μM . É possível observar que o resveratrol aumenta consideravelmente os níveis das cadeias de gama-globina ($\gamma^G + \gamma^A$) em comparação com o controle (veículo). Para a molécula (24), a 25 μM , foi observado o mesmo efeito, no entanto, a 12,5 μM o efeito não foi observado. Além disso, não foi observada diferença entre o resveratrol e a molécula (24) a 25 μM .

[175] A quantificação por meio de HPLC revelou também que o resveratrol e a molécula testada não alteraram os níveis de cadeias heme, delta, alfa e beta. Para a molécula (24), por exemplo, os níveis destas cadeias foram semelhantes aos do veículo (controle). Resultados semelhantes para o resveratrol também foram descritos por BIANCHI e colaboradores (2009). Os autores não encontraram diferenças entre os níveis de cadeias alfa e beta globínicas e o controle negativo (BIANCHI *et al.*, 2009). Estes dados sugerem que o efeito de indução de cadeias globínicas parece ser seletivo para gamaglobina.

EXEMPLO 18**Avaliação in vivo da genotoxicidade - ensaio****micronúcleo**

[176] Entre os testes de avaliação de mutagenicidade recomendados por agências internacionais e instituições governamentais, o teste de micronúcleo *in vivo* em sangue periférico de roedor é amplamente aceito e recomendado para a avaliação e registro de novos produtos químicos e farmacêuticos que entram anualmente no mercado mundial (CHOY, 2001; RIBEIRO *et al.*, 2003). A grande vantagem deste ensaio em comparação com o teste AMES é que ele utiliza células eucarióticas, ao contrário das células procarióticas utilizadas no teste de AMES (*Salmonella typhimurium*). Dessa forma, pode-se avaliar o efeito genotóxico na presença de sistema de reparação eucariótica.

[177] O teste do micronúcleo permite a identificação de um aumento na frequência de mutação em células que são expostas a uma grande variedade de agentes genotóxicos (RIBEIRO *et al.*, 2003), sendo capaz de detectar tanto efeitos aneugênicos (caracterizado por alterações na distribuição de cromossomos durante o processo de divisão celular) quanto efeitos clastogênicos (ocorrem quebras e alterações na estrutura dos cromossomos).

[178] Foi descrito que a liberação de óxido nítrico por pequenas moléculas pode causar morte celular e danos ao DNA, levando a efeitos citotóxicos e genotóxicos, os quais foram associados a carcinogenicidade. Estes efeitos estão associados com ações do óxido nítrico (NO) a nível de DNA. O NO pode induzir mutações cromossômicas e, por consequência, ser mutagênico numa variedade de células,

desde bactérias até células de mamíferos (BALBO *et al.*, 2008). O NO também pode reagir e modificar a estrutura de DNA de diferentes formas através da formação de espécies reativas como ONOO^- (peroxinitrito) (BURNEY *et al.*, 1998).

[179] A mutagenicidade induzida pelo resveratrol e moléculas (22-24 e 30-32) após administração oral em diferentes concentrações (25, 50, e 100 mg/kg) foi avaliada *in vivo* utilizando o teste de micronúcleo em células do sangue periférico de camundongos.

[180] A FIG. 7 apresenta as frequências médias de ocorrência de reticulócitos micronucleados (MNRETs) induzidos pelo resveratrol. Para esta molécula a frequência de MNRETs foi determinada como sendo $2,2 \pm 1,3$; $2,0 \pm 2,1$ e $2,0 \pm 1,6$, nas concentrações de 25, 50 e 100 mg/kg, respectivamente. Não foi possível observar diferenças entre o controle negativo (veículo-suspensão contendo 1% de carboximetilcelulose (CMC) e 0,2% de Tween), água e resveratrol em todas as concentrações. Neste experimento, a ciclofosfamida (controle positivo) foi capaz de aumentar o número de MNRET até $44,8 \pm 8,3$.

[181] Nenhum dos compostos estilbênicos doadores de NO apresentaram efeito genotóxico, demonstrando maior segurança que a hidroxiuréia. Para exemplificação, será relatado apenas o efeito do composto 24, pois os demais foram todos semelhantes.

[182] A FIG. 8 apresenta a frequência média de ocorrência de reticulócitos micronucleados (MNRETs) induzidos pela molécula (28). Neste caso a frequência de MNRETs foi determinado como sendo $1,6 \pm 0,5$; $1,6 \pm 1,5$ e $2,0 \pm 1,0$, em concentrações de 25, 50 e 100 mg/kg,

respectivamente.

[183] Em resumo, não foi observada relação entre a liberação de óxido nítrico e o efeito genotóxico, mesmo em doses elevadas (100 mg/kg). As moléculas sintetizadas não foram capazes de aumentar a frequência de MNRT neste ensaio, sugerindo ausência de efeito genotóxico.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de obtenção de compostos derivados estilbênicos **caracterizado** por compreender as etapas de:

a) obtenção de derivados furoxânicos devidamente funcionalizados e contendo um grupo vinílico;

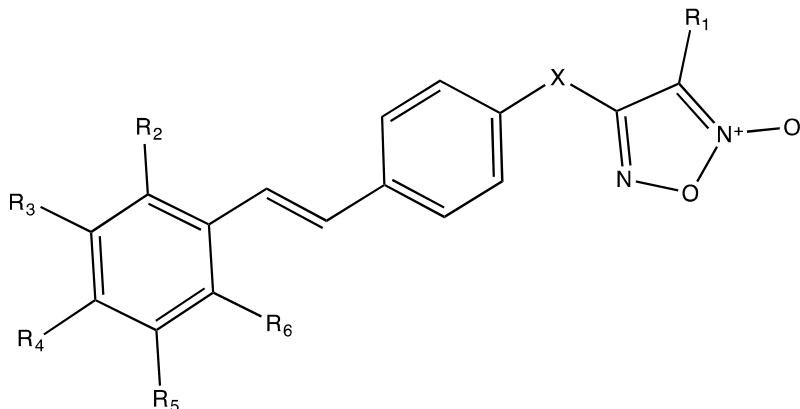
b) obtenção dos derivados estilbênicos através da reação de Mizoroki-Heck ou Heck-Matsuda contendo um grupo hidroxila livre; e

c) reações de substituição nucleofílica aromática entre derivados furoxânicos e hidroxi-estilbenos devidamente substituídos.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de os derivados furoxânicos serem selecionados do grupo consistindo em 3-(fenilsulfonil)-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (14), 3-fenil-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (15) e 3-metil-4-(4-vinilfenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (16).

3. Processo, de acordo a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de os derivados estilbênicos serem selecionados do grupo consistindo em 4-(4-(4-metoxiestiril)fenoxi)-3-(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (22), 4-(4-(4-metoxiestiril)fenoxi)-3-fenil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (23), 4-(4-(4-metoxiestiril)fenoxi)-3-metil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (24), 4-(4-(3,5-dimetoxiestiril)fenoxi)-3-(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (30), 4-(4-(3,5-dimetoxiestiril)fenoxi)-3-fenil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (31) e 4-(4-(3,5-dimetoxiestiril)fenoxi)-3-metil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido (32).

4. Compostos derivados estilbênicos, conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 **caracterizados** por compreenderem a fórmula geral (I):



(I)

em que:

R₁ representa -H; -CH₃; -fenil; -fenilsulfonyl; formamida; nitrila;

X representa oxigênio (O); nitrogênio (NH); enxofre (S); e

R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ representam -H; -OH -OCH₃; -NH₂; -COOH; -CONH₂; -CONHOH; -CN; -CF₃; -CH₃; -NO₂; -OCF₃; SO₃H; SO₂NH₂; SO₂NHOH; F; Cl; Br; CH₂OH; CH₂NH₂.

5. Compostos, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizados** pelo fato de apresentarem propriedades de doação de óxido nítrico.

6. Compostos, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, **caracterizado** pelo fato de apresentarem rendimentos entre 30 e 70%.

7. Uso dos compostos derivados estilbênicos, conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 4 a 6, **caracterizado** pelo fato de serem para a preparação de composições farmacêuticas para prevenção e tratamento de distúrbios hematológicos, doenças inflamatórias, câncer

doenças do sistema cardiovascular, hemoglobinopatias, anemia falciforme e talassemias.

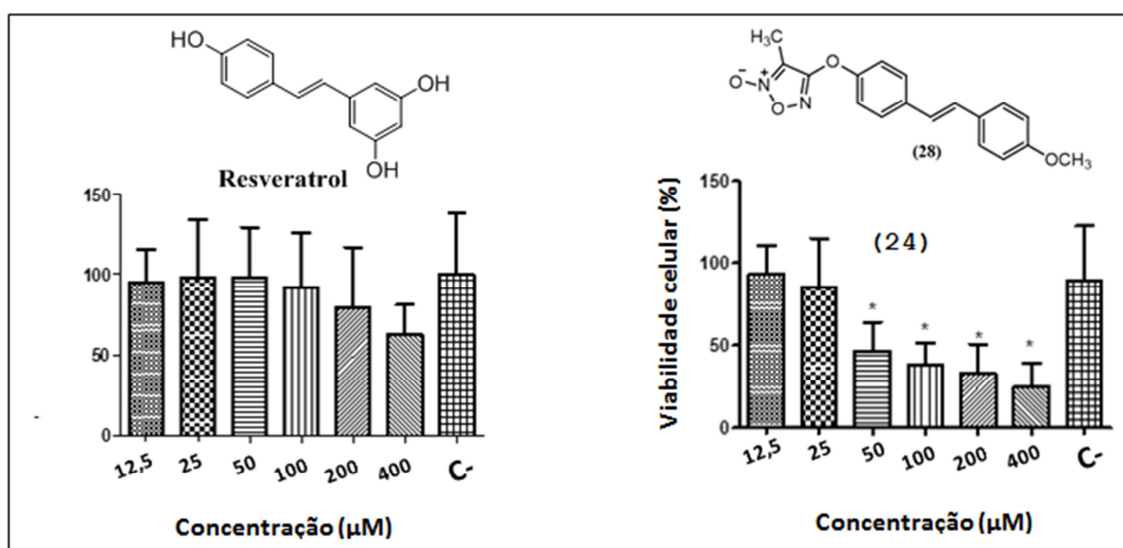


FIG. 1

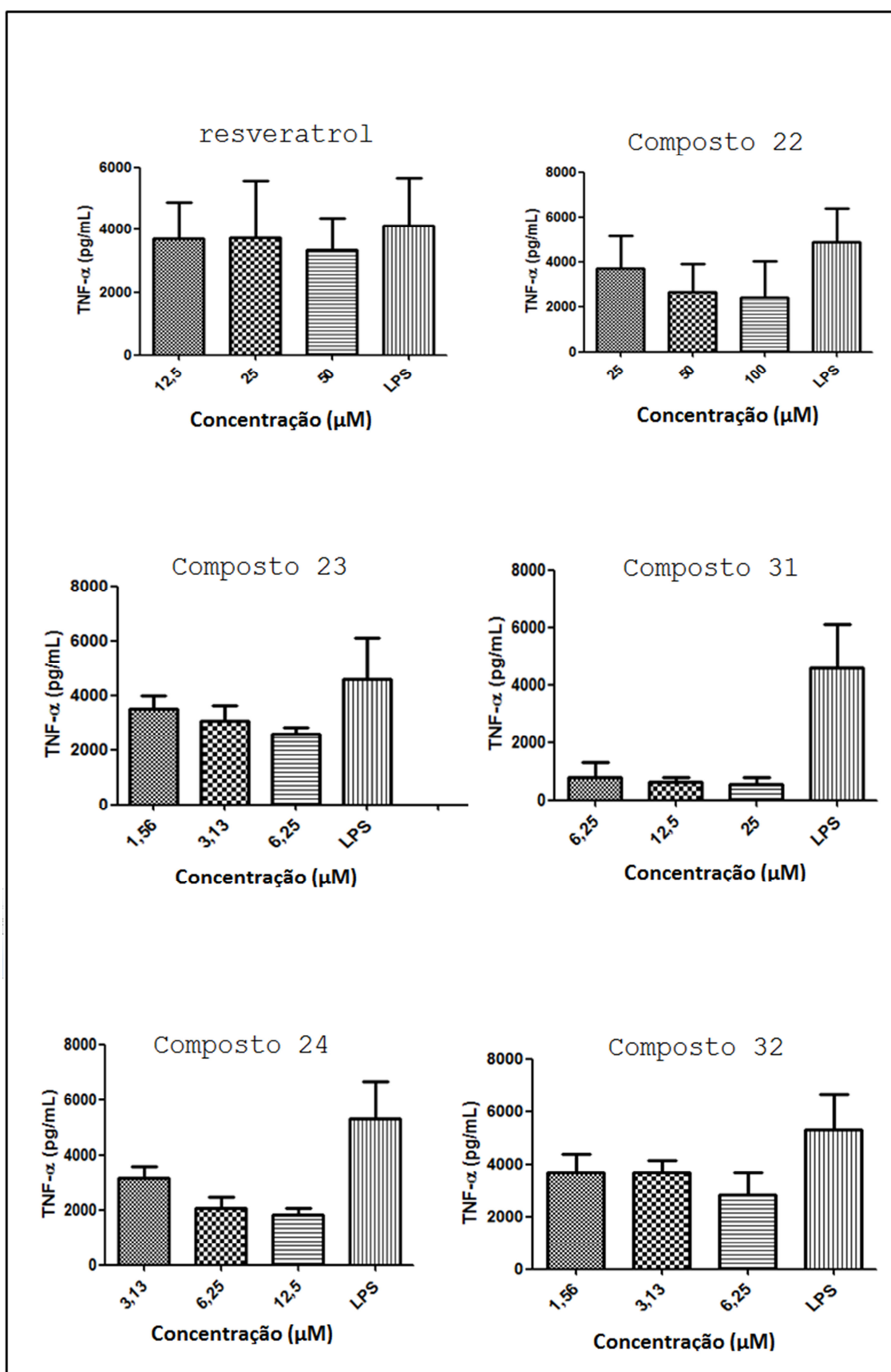


FIG. 2

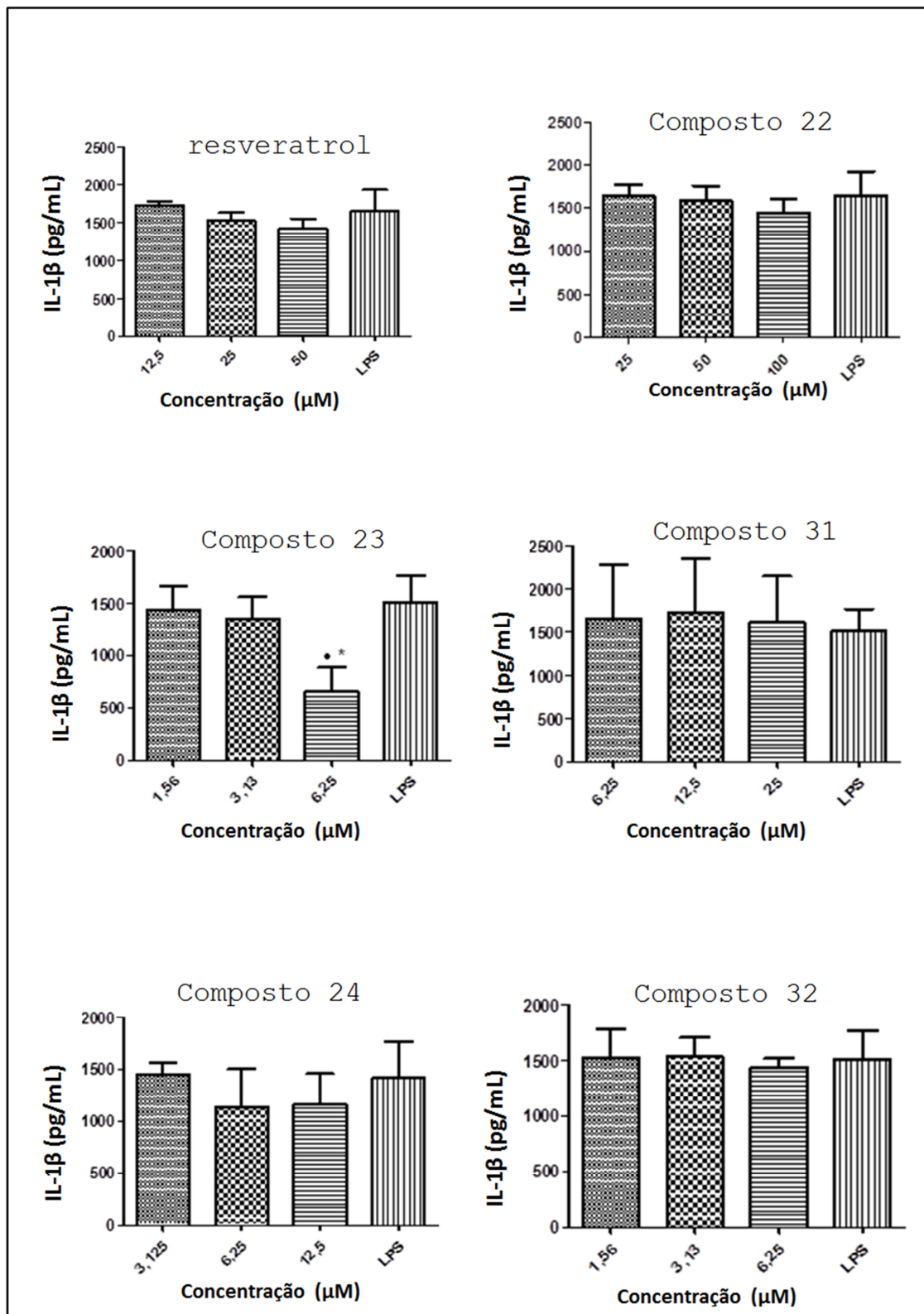


FIG. 3

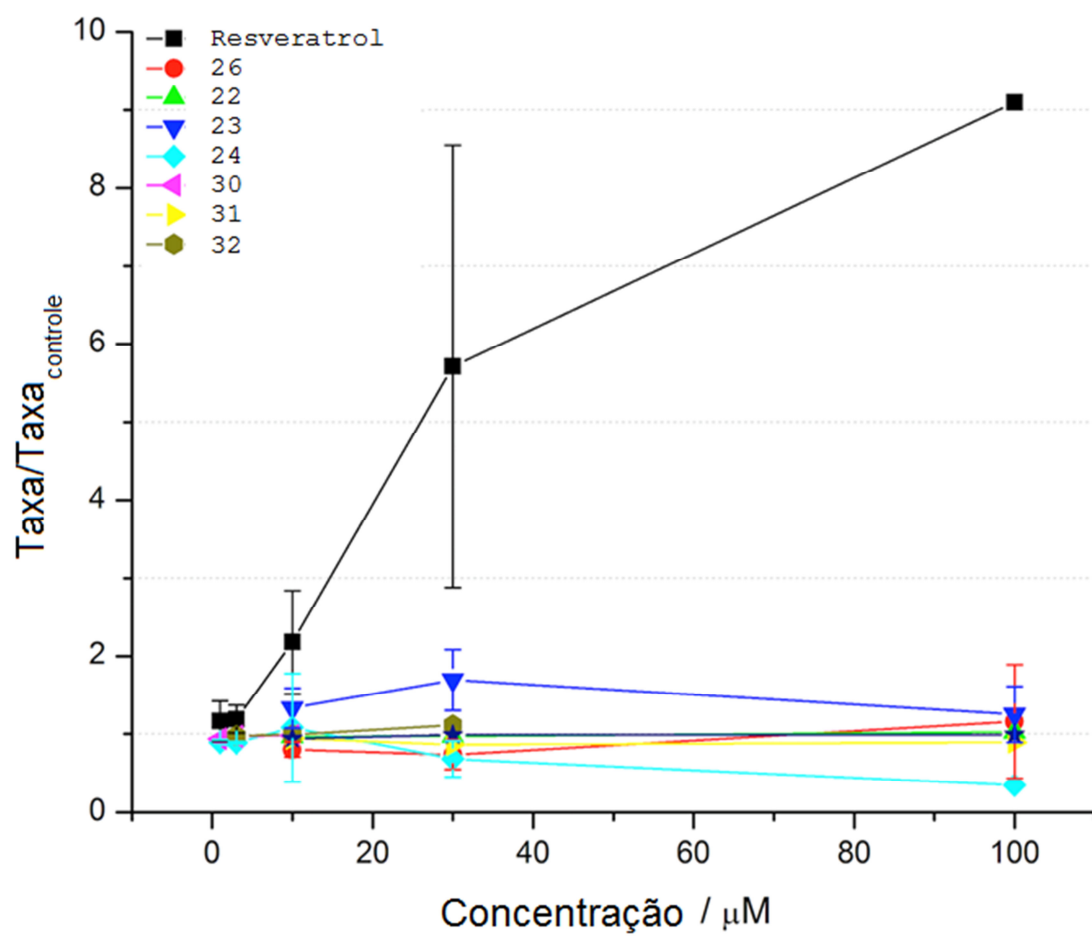
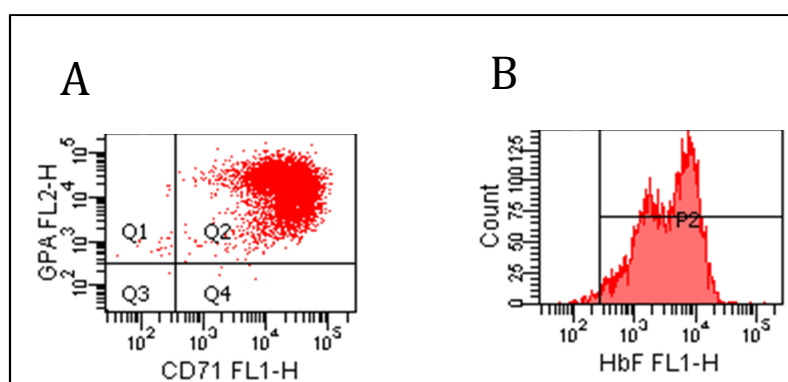


FIG. 4

**FIG. 5**

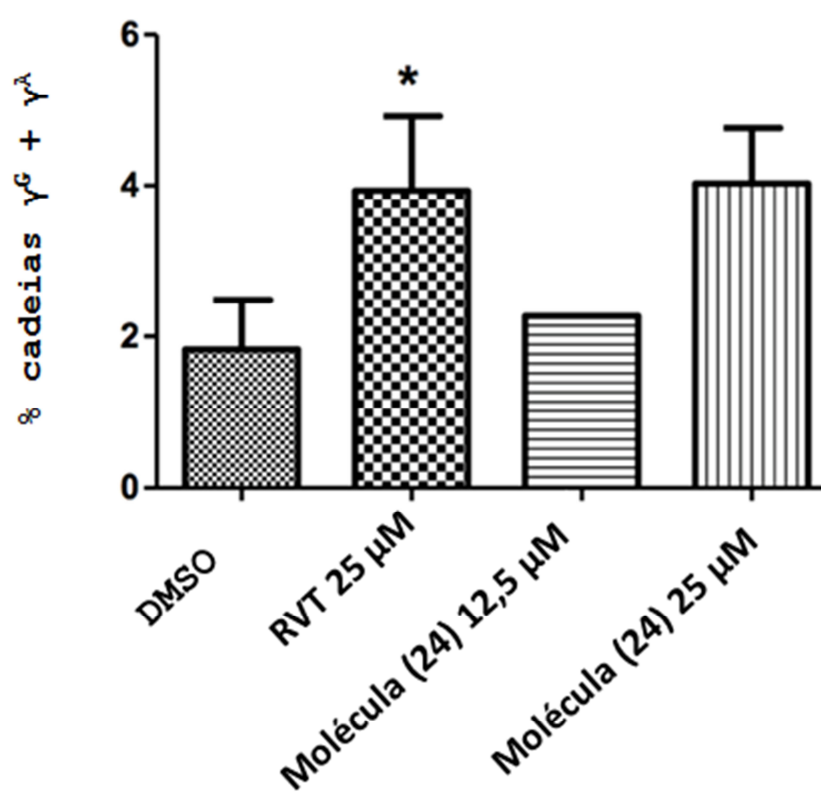


FIG. 6

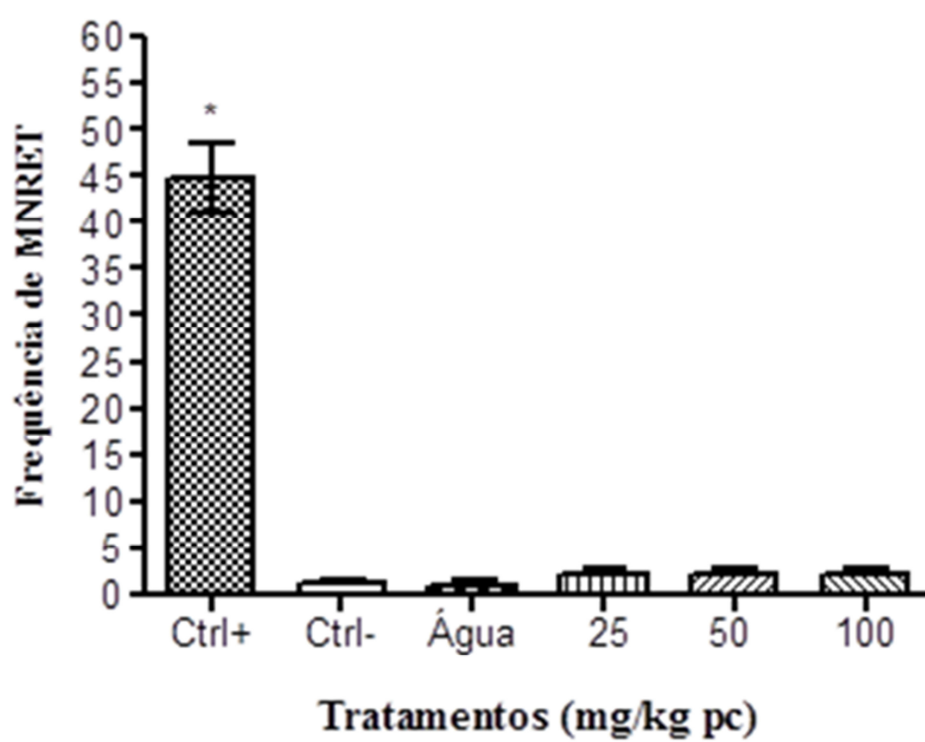


FIG. 7

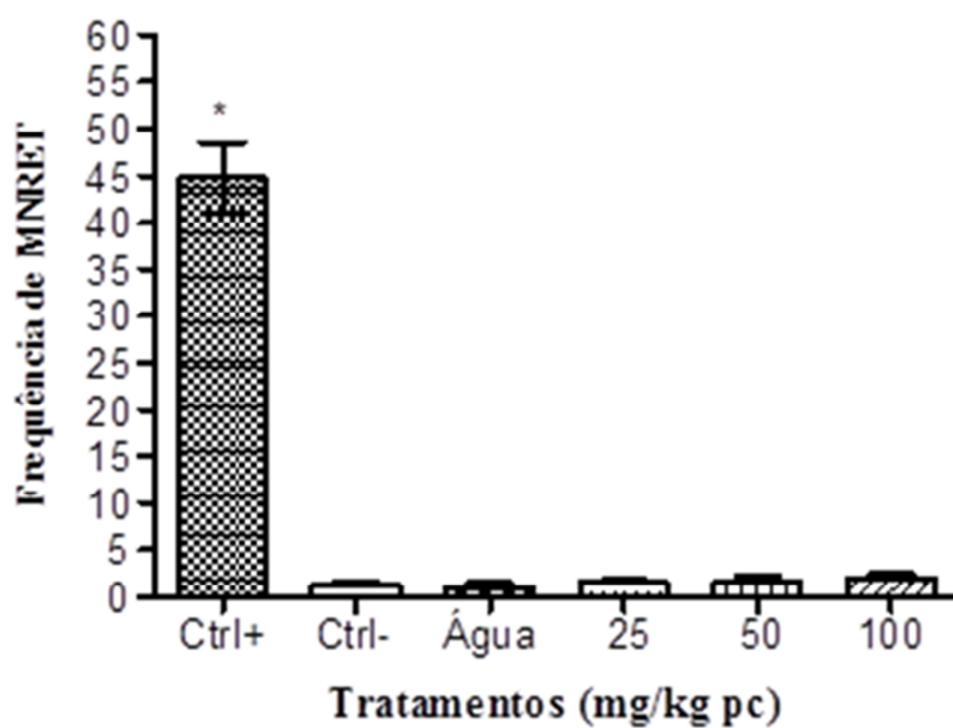


FIG. 8

RESUMO**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS ESTILBÊNICOS,
COMPOSTOS DERIVADOS ESTILBÊNICOS E SEUS USOS**

A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de compostos derivados estilbênicos, compostos derivados estilbênicos, bem como seus usos. Tais compostos apresentam propriedades de doação de óxido nítrico úteis ao tratamento de doenças, incluindo desordens hematológicas, doenças inflamatórias, câncer e doenças do sistema cardiovascular. Mais especificamente, os compostos demonstraram efeito analgésico, antiinflamatório e capacidade em induzir a produção de gama-globina - constituinte da hemoglobina fetal, podendo assim, serem úteis ao tratamento de hemoglobinopatias, a exemplo, da anemia falciforme e talassemias.