



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

(21) BR 102020023095-6 A2



(22) Data do Depósito: 12/11/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 24/05/2022

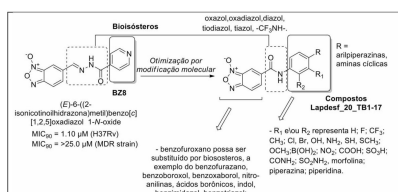
(54) Título: COMPOSTOS DERIVADOS BENZOFUROXANOS, PROCESSOS DE OBTENÇÃO DOS MESMOS E SEUS USOS

(51) Int. Cl.: A61K 31/4245; C07D 271/12; A61P 31/06.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO.

(72) Inventor(es): DÉBORA LEITE CAMPOS; FERNANDO ROGÉRIO PAVAN; GUILHERME FELIPE DOS SANTOS FERNANDES; JEAN LEANDRO DOS SANTOS.

(57) Resumo: COMPOSTOS DERIVADOS BENZOFUROXANOS, PROCESSOS DE OBTENÇÃO DOS MESMOS E SEUS USOS. Esta invenção se insere no campo da Saúde Humana, e descreve processos para a preparação e os usos de moléculas derivadas de benzofuroxano úteis ao tratamento de doenças infecciosas, incluindo aquelas causadas por micobactérias tuberculosas e não tuberculosas. Mais especificamente, os compostos demonstraram efeito contra formas virulentas sensíveis (H37Rv) e isolados clínicos resistentes de *M. tuberculosis* ? MDR-TB e XDR-TB. Todas as moléculas apresentaram índices superior a 10 em cultura de células MRC-5. Desta forma, a invenção tem por objetivo trazer alternativas terapêuticas ao tratamento de doenças infecciosas, principalmente tuberculose em suas formas sensíveis, latentes e resistentes (MDR-TB e XDR-TB).



COMPOSTOS DERIVADOS BENZOFUROXANOS, PROCESSOS DE OBTENÇÃO DOS MESMOS E SEUS USOS

CAMPO DA INVENÇÃO

[1] A presente invenção se insere no campo da Saúde Humana, e descreve processos para a preparação e os usos de compostos benzofuroxanos úteis ao tratamento de doenças infecciosas, incluindo aquelas causadas por micobactérias. Mais especificamente os novos compostos derivados benzofuroxanos atuam sobre o *Mycobacterium tuberculosis* na forma sensível e principalmente contra formas resistentes aos fármacos já existentes na terapia.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[2] A tuberculose é uma doença infecciosa causada por micobactérias do complexo *Mycobacterium*, entretanto, a espécie responsável pelo maior número de casos de morbidade e mortalidade é o *Mycobacterium tuberculosis* (World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2013*). Geralmente, a micobactéria afeta os pulmões (TB pulmonar), mas também pode afetar outros órgãos, como ossos, sistema nervoso central, sistemas urinário e reprodutor (TB extrapulmonar). A doença é transmitida pelo ar quando pessoas infectadas com TB pulmonar na forma ativa, expõem as partículas contendo as micobactérias, principalmente através da tosse (World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2014 (WHO/HTM/TB/2014.08)*).

[3] Ocupando o ranking mundial como a principal causa de morte por doenças infecciosas, a tuberculose nos últimos anos ultrapassou em número de casos a infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2014 (WHO/HTM/TB/2014.08)*). Estima-se que um

terço da população mundial esteja infectada pela forma latente da tuberculose. O último levantamento realizado em 2013 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), apontou 9 milhões de novos casos no mundo e 1.5 milhões de mortes causadas pela doença. No Brasil, dados do Ministério da Saúde relataram 71 mil novos casos apenas no ano de 2013 (BRASIL. *O Controle Da Tuberculose No Brasil: Avanços, Inovações E Desafios*; VOL. 45, pages 1-13p, 2014).

[4] Somado a esses dados, o surgimento e aumento de cepas de *M. tuberculosis* multirresistente aos fármacos (MDR-TB; definida por apresentar resistência a isoniazida e rifampicina) e extensivamente resistente aos fármacos (XDR-TB; definida por apresentar resistência a isoniazida, rifampicina e pelo menos uma fluoroquinolona e um fármaco injetável de segunda linha) vêm alarmando as autoridades de todo o mundo. Essas formas de tuberculose apresentam baixas taxas de cura e maiores taxas de mortalidade devido às dificuldades de tratamento (Lapausa, R.M.; Pareja, J.F.P.; Asensio, A. Nuevos Fármacos Antituberculosos En La Tuberculosis Resistente Y Multirresistente. *Med. Clin. (Barc)*. Vol. 141, pages 306-313, 2013; Santos, J.L.; Dutra, L.A.; Melo, T.R.; Chung, M.C. New Antitubercular Drugs Designed by Molecular Modification. In: *Understanding Tuberculosis - New Approaches to Fighting Against Drug Resistance*; Cardona, P.-J., Ed.; Intech, Vol. 1, pages 169-186, 2012). Além disso, já foram relatados na clínica casos de tuberculose totalmente resistente aos fármacos (TDR-TB) (Klopper, M.; Warren, R.M.; Hayes, C.; van Pittius, N.C.G.; Streicher, E.M.; Muller, B.; Sirgel, F.A.; Chabula-Nxiweni, M.; Hoosain, E.; Coetzee, G.; van Helden, P.D.; Victor, T.C.; Trollip, A.P. Emergence and Spread of Extensively and Totally Drug-Resistant Tuberculosis, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 19, pages 449-455, 2013.; Iomski, A. South Africa Warns of Emergence of "Totally" Drug-Resistant

Tuberculosis. *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 309, pages 1097-1098, 2013).

[5] Em 2013 cerca de 480 mil novos casos de MDR-TB foram diagnosticados no mundo, representando 3.5% de todos os casos de TB. Somado a isso, ainda no ano de 2013, cerca de 100 países relataram casos envolvendo XDR-TB. Estima-se ainda que em média, 9% de todos casos de MDR-TB sejam, na verdade, XDR-TB (Stop TB Partnership. *Stop TB Partnership Annual Report 2014*; 2014; World Health Organization. *Drug-Resistant TB Surveillance & Response: Supplement Global Tuberculosis Report 2014*; 2014).

[6] O relatório anual da OMS de 2015 aponta que sem novos fármacos e regimes contra a tuberculose, principalmente contra suas formas resistentes (MDR e XDR), será muito difícil melhorar os resultados do tratamento no futuro próximo e acrescenta ainda que intensificar a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos é um dos três pilares do programa de combate à tuberculose por parte da organização, e desempenhará um papel crucial para reduzir a incidência e mortalidade por tuberculose a fim de alcançar as metas globais de redução previstas para até 2035 (World Health Organization. *Drug-Resistant TB Surveillance & Response: Supplement Global Tuberculosis Report 2014*; 2014).

[7] Ao longo dos últimos anos, temos visto algumas evoluções no desenvolvimento de compostos candidatos a fármacos contra a TB (Koul, A.; Arnoult, E.; Lounis, N.; Guillemont, J.; Andries, K. The Challenge of New Drug Discovery for Tuberculosis. *Nature*, vol. 469, pages 483-490, 2011.; Santos, J.L.; Fernandes, G.F.S.; Longhin, P.; Marino, L.B.; Leite, C.Q.F.; Chin, C.M.; Pavan, F.R. Synthetic Organic Compounds as Potential Antitubercular Drugs: A Review of the Progress Made in the Last Five Years. In: *Recent Advances in the Synthesis of Organic Compounds to Combat Neglected Tropical Diseases*; Beatriz, A.; Lima, D.P., Eds.; Bentham Science: Sharjah, vol. 1, pages 231-

266, 2014.)). Após um intervalo de mais de 50 anos sem novos medicamentos para o tratamento da TB, a bedaquilina foi aprovada em 2012 pela agência norte-americana *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de MDR-TB. Atualmente, diversos candidatos a fármacos estão em estudos clínicos, como por exemplo Q203, sutezolida (PNU-100480), posizolida (AZD-5847), delamanida (OPC-67683) e pretomanida (PA-824) (Zumla, A.; Nahid, P.; Cole, S.T. Advances in the Development of New Tuberculosis Drugs and Treatment Regimens. *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 12, pages 388-404, 2013.; Ma, Z.; Lienhardt, C.; McIlleron, H.; Nunn, A.J.; Wang, X. Global Tuberculosis Drug Development Pipeline: The Need and the Reality. *Lancet*, vol.375, pages 2100-2109, 2010.; Fernandes, G.F.S.; Jornada, D.H.; Souza, P.C.; Man Chin, C.; Pavan, F.R.; Santos, J.L. Current Advances in Antitubercular Drug Discovery: Potent Prototypes and New Targets. *Curr. Med. Chem.*, vol. 22, pages 3133-3161, 2015.)).

[8] A modificação molecular é um dos métodos usados para busca de novos fármacos contra tuberculose. A maior parte dos fármacos em pesquisa clínica para tratamento da TB foram descobertos a partir de estratégias de modificação molecular (Koul, A.; Arnoult, E.; Lounis, N.; Guillemont, J.; Andries, K. The Challenge of New Drug Discovery for Tuberculosis. *Nature*, vol. 469, pages 483-490, 2011.; Fernandes, G.F.S.; Jornada, D.H.; Souza, P.C.; Man Chin, C.; Pavan, F.R.; Santos, J.L. Current Advances in Antitubercular Drug Discovery: Potent Prototypes and New Targets. *Curr. Med. Chem.*, vol. 22, pages 3133-3161, 2015.)).

[9] A modificação molecular consiste em alterações químicas na estrutura de um protótipo ou um fármaco, visando melhorar as propriedades biofarmacêuticas, farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, obtendo assim, moléculas com maior eficácia e segurança para utilização na terapia medicamentosa. Essa

estratégia vem sendo utilizada pela Química Farmacêutica e Medicinal por muitos anos, permitindo a descoberta de diversos fármacos disponíveis atualmente. Entre os processos de modificação molecular mais utilizados, podemos destacar, a hibridação molecular, a latenciação de fármacos e o bioisosterismo (Wermuth, C.G. *The Practice of Medicinal Chemistry*; 3rd ed.; Academic Press: London, 2008; Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M. *Química Medicinal: As Bases Moleculares Da Ação Dos Fármacos*; Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M., Eds.; 3. ed.; Artmed: Porto Alegre, 2015).

Na caracterização do protótipo à modificação molecular com potente atividade anti-TB, foi identificado o derivado benzofuroxano (*E*)-6-((2-isonicotinoil hidrazona)metil)benzo[c][1,2,5]-oxadiazole 1-N-óxido (nomeado, BZ8) (**Figura 1**), apresentando CIM₉₀ de 1.1 µM contra cepas de *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294). Este composto foi ativo contra o microrganismo em estado de latência e contra isolados clínicos mono- e multirresistentes. Demonstrou ainda alto índice de seletividade em modelo intramacrofágico e ausência de efeitos citotóxicos, mutagênicos e genotóxicos. Estudos *in vivo* usando camundongos infectados demonstraram que o tratamento dos animais com BZ8 durante 30 dias reduz a zero as unidades formadoras de colônias no pulmão dos animais, apresentando assim, efeito esterilizante (Dos Santos Fernandes, G.F.; De Souza, P.C.; Moreno-Viguri, E.; Santivañez-Veliz, M.; Paucar, R.; Pérez-Silanes, S.; Chegaev, K.; Guglielmo, S.; Lazzarato, L.; Fruttero, R.; Man Chin, C.; Da Silva, P.B.; Chorilli, M.; Solcia, M.C.; Ribeiro, C.M.; Silva, C.S.P.; Marino, L.B.; Bosquesi, P.L.; Hunt, D.M.; De Carvalho, L.P.S.; De Souza Costa, C.A.; Cho, S.H.; Wang, Y.; Franzblau, S.G.; Pavan, F.R.; Dos Santos, J.L. Design, Synthesis, and Characterization of N-Oxide-

Containing Heterocycles with in Vivo Sterilizing Antitubercular Activity. *J. Med. Chem.*, vol. 60, n. 20, 8647-8660, 2017.).

[10] Este surpreendente efeito não é observado para nenhum fármaco atual da terapia anti-TB. Face aos promissores resultados obtidos, o BZ8 foi selecionado para fazer parte do pipeline do *Working Group on New TB Drugs* (Stop TB Partnership. Benzofuroxan - Working Group on New TB Drugs. <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/compound/benzofuroxan> (Accessed Nov 22, 2019)).

[11] Assim, exploramos na presente invenção a relação entre a estrutura-química e a atividade biológica de novos derivados compostos a fim de otimizar e determinar padrões estruturais responsáveis pela atividade anti-*M. tuberculosis*. Dessa forma, utilizando ferramentas de modificação molecular, foi realizado uma série de substituições a fim de explorar alterações estruturais que permitissem levar à obtenção de compostos ativos contra as formas resistentes de *M. tuberculosis* (Figure 1). Após desenvolvimento do processo de obtenção, os compostos foram avaliados contra cepas de *M. tuberculosis* H₃₇Rv e diversos isolados clínicos multi-resistentes. A citotoxicidade foi também caracterizada nas linhagens celulares MRC-5 e J774A.1

[12] Assim, com base nestes conhecimentos, a presente invenção descreve novos derivados benzofuroxanos planejados como agentes antimicobacterianos, especialmente, contra *M. tuberculosis*, bem como seu processo de obtenção/preparação e potenciais usos terapêuticos. Tais moléculas apresentam como principal vantagem o uso em doenças infecciosas principalmente causadas por formas resistentes de micobactérias.

VANTAGENS DA INVENÇÃO

[13] As vantagens alcançadas pela presente invenção

incluem: a) maior eficácia de alguns compostos comparada aos fármacos de primeira linha (i.e. isoniazida, pirazinamida e etambutol); b) atividade contra isolados clínicos multirresistentes (MDR-TB) e extensivamente resistentes (XDR-TB); c) baixa citotoxicidade e elevado índice de seletividade contra *M. tuberculosis*.

ESTADO DA TÉCNICA

[14] Alguns documentos do estado da técnica descrevem compostos úteis ao tratamento de tuberculose, principalmente contra formas de micobactérias resistentes, todos contendo estruturas distintas da solicitada.

[15] O documento WO 2017/162591 faz referência a derivados 6-((4-(2,3-dimetilfenóxi) piperidin-1-il) metil) pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona, e seus respectivos sais, para tratamento por infecções de micobactérias. Neste são descritos compostos com atividade contra *M. tuberculosis*, inclusive contra cepas MDR, e processos para obtenção destes. Também descrevem o uso para outras micobactérias.

[16] O documento EP2017064654 descreve compostos com atividade antibacteriana, inclusive para uso no tratamento da tuberculose, bem como os respectivos métodos de obtenção. Entretanto, não relata atividade dos mesmos contra cepas MDR-TB e XDR-TB.

[17] O documento WO 2018/067762 faz referência a compostos trifluoboratos heteroaromáticos, seus respectivos sais e o processo de obtenção destes, com atividade contra *M. tuberculosis*. Os compostos apresentaram modesta atividade antimicobacteriana (MIC > 200), semelhante àquela da pirazinamida, usada como fármaco de primeira linha no tratamento.

[18] O documento WO 2017/155909 faz referência a

compostos quinolínicos e respectivos sais, bem como processo de obtenção destes, com atividade contra *M. tuberculosis*. Os compostos descritos apresentam boa atividade contra cepas sensíveis, mas sem relatos de atividade contra cepas resistentes.

[19] O documento EP2016065499 descreve compostos com atividade antibacteriana, inclusive para uso no tratamento da tuberculose. Os compostos apresentados guardam próxima relação estrutural com o documento BR 11 2018 075939 2 A2. Os compostos foram testados contra *M. tuberculosis* apresentando modesto efeito antimicobacteriano, mas sem relatos de atividade contra cepas resistentes.

[20] O documento WO 2017/216281 descreve compostos com atividade antibacteriana, inclusive para uso no tratamento da tuberculose. Apesar do moderado efeito antimicobacteriano, não relata atividade dos mesmos contra cepas MDR-TB e XDR-TB.

[21] O documento BR 11 2017 015744 6 A2 faz referência a derivados de nitroimidazol substituídos, usados para tratar doenças causadas por infecções micobacterianas, tal como tuberculose. No documento são apresentadas dados qualitativos, sem menção aos valores absolutos de MIC.

[22] O documento US2015048474 descreve a obtenção de compostos diaza- e triaza-tricíclicos substituídos por ciclo-hexiletila, tal como, por exemplo, 5-(2-(ciclo-hexil)etil)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol, derivados de 1-Ciclo-hexil-2-[4,6,10-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]]dodeca-1(8),2,4,9,11-pentaen-7-il]etan-1-ol e derivados de 1-Ciclo-hexil-2-[4,6,9,11-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]]dodeca-1(8),2,4,9,11-pentaen-7-il]etan-1-ol como antagonistas de indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) para o tratamento de, por exemplo, câncer, transtorno proliferativo, doença viral, sepse, pneumonia, bacteremia, trauma, tuberculose, doença parasítica, neuroinflamação,

esquizofrenia, depressão, doença neurodegenerativa e dor. O documento apenas supõe uma possível aplicação para a doença, sem nenhuma descrição.

[23] O documento WO BR 11 2017 003231 7 A2 menciona o processo de obtenção de compostos heterobicíclicos, principalmente tetrahydroquinolínicos, com uso potencial para tratamento de infecções causadas por *M. tuberculosis*. Apesar de reivindicada atividade contra formas resistentes, não há no referido documento apresentação dos valores de MIC contra as formas MDR-TB.

[24] O documento BR 10 2015 000922 4 A2 descreve os métodos de preparação e uso de compostos alfa-cetoacídicos derivados de isoniazida com potencial aplicação no tratamento de infecções causadas por *M. tuberculosis*. Os compostos descritos apresentaram atividade contra cepas resistentes à isoniazida.

[25] O documento BR 10 2014 031562 4 B1 descreve o potencial de compostos furoxânicos contendo a subunidade N-óxido com atividade contra as formas sensíveis, resistentes a latentes de tuberculose. Os derivados apresentaram efeito contra o bacilo intramacrofágico e atuaram por meio da doação de óxido nítrico.

[26] O documento BR 11 2015 014279 6 A2 faz referência ao processo de obtenção e uso de compostos heterocíclicos nitrogenados e N-acilados contra infecções causadas por *M. tuberculosis*. O documento não menciona a aplicação dos compostos em formas MDR-TB e XDR-TB.

[27] O documento BR 11 2015 012705 3 A2 faz referência a obtenção e uso de compostos contendo o núcleo piridona, planejados como inibidores Redutase Enoil Acila de *M. tuberculosis*. Os compostos relatados no documento apresentaram atividade contra a cepa H37Rv em valores de CIM₅₀ que variaram entre 0.05 - 1.5 micromolar. Ainda apresentaram modesta atividade contra cepas/isolados clínicos resistentes.

[28] O documento BR 11 2015 001674 0 A2 descreve método para produção galênica de um medicamento contendo isoniazida para tratamento da tuberculose. Dentre os componentes auxiliares descreve o uso de metionina, ácido succínico e succinato de sódio. A nova composição da preparação torna possível aumentar a temperatura de armazenamento da referida preparação, o que é importante no transporte e armazenamento dos mesmos, e também para diminuir a toxicidade do seu efeito sobre o corpo durante o tratamento da tuberculose.

[29] O documento BR 11 2012 027000 1 A2 menciona uma nova composição para o tratamento de tuberculose que contém, como ingrediente ativo, perclorato de 4-tioureído-iminometilpiridínio a uma quantidade terapeuticamente eficaz e segura e excipiente e segura e excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Em adição, esta invenção refere-se a um método para a preparação do novo fármaco, provendo um alto rendimento da nova composição. A nova composição apresenta uma atividade tuberculostática e é estável durante armazenamento de longo prazo. Este medicamento pode ser utilizado para o tratamento e prevenção de todas as formas de TB pulmonar e extra-pulmonar pela utilização da nova composição em combinação com outros fármacos para TB.

[30] O documento EP2011000135 faz referência a compostos heterocíclicos pirido-pirimidinas, bem como o processo de obtenção destes e sua aplicação como antimicrobiano contra *M. tuberculosis*. Os dados de atividade expressos no documento são qualitativos, e mostram a atividade dos compostos contra formas sensíveis de Mtb.

O documento PI 1004208-3 A2 menciona a obtenção e uso de compostos tuberculostáticos híbridos de amônio quaternário combinados com fármacos tuberculostáticos (exemplo rifampicina)

uteis como antimicrobiano podendo ser explorados contra infecções causadas por *M. tuberculosis*.

[31] O documento PI 0918802-9 A2 menciona métodos de preparação e uso do composto (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-tiomorfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidiníl]metil]acetamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em combinação com pelo menos dois agentes úteis no tratamento de tuberculose. Também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto descrito ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo ou em presença de formulações.

[32] O documento EP2007007159 descreve compostos para o tratamento de infecções bacterianas causadas por micobactérias e microorganismos relacionados, como tuberculose, hanseníase, nocardiose, difteria, infecção micobacteriana pulmonar, infecção micobacteriana cutânea, infecção micobacteriana atípica e micobacteriose. As ciclipostinas são produtos naturais produzidos por fermentação de *Streptomyces* sp. No documento, utilizando processos de modificação molecular foram descritos análogos/derivados de ciclipostinas que apresentaram fraca atividade contra formas de micobactéria.

[33] O documento PI 0621693-5 A2 faz referência a preparação e uso de derivados de benzotiazinona planejados como agentes antibacterianos em doenças infecciosas causadas por micobactérias, especialmente *M. tuberculosis* e *M. lepra*. Nos ensaios in vivo os compostos da invenção são ativos no modelo de infecção murina por *M. tuberculosis*, apresentando valores de atividade comparáveis à isoniazida, usado como um controle positivo. Enquanto no experimento 100% dos camundongos tratados sobreviveram, no grupo controle (veículo) todos os animais de controle morreram até o dia 33. Ademais, os compostos apresentaram atividade contra cepas sensíveis e isolados

clínicos resistentes.

[34] O documento PI 0503681-0 A2 menciona métodos de obtenção e uso para tratamento de tuberculose e leishmaniose de derivados de 1,2,3-triazólicos e imidazólicos. A atividade anti-*M. tuberculosis* dos compostos é fraca, variando de 5-80 ug/mL. Não foi demonstrado para estes compostos atividade contra cepas resistentes.

[35] O documento PI 0314344-9 B1 descreve os métodos de obtenção e uso de derivados 2,3-diidro-6-nitroimidazolo[2,1-bioxazol para tratamento de tuberculose. Os compostos apresentaram modesta atividade contra *M. tuberculosis*.

[36] O documento WO2003053439A1 faz referência ao uso de benzofuroxanos como agentes antitrombóticos, atuando pela inibição da agregação plaquetária. Alguns derivados apresentaram atividade superior ao nicorandil, usado como referência.

[37] O documento EP0431944A2 menciona métodos de obtenção e uso de derivados benzofuroxanos para tratamento de arritmias. Neste documento é demonstrado por meio de estudos in vitro que os compostos possuem capacidade de atuar nos canais de sódio voltagem dependente realizando o seu bloqueio, e assim, alterando a despolarização do musculo cardíaco.

[38] O documento US6232331B1 descreve métodos de obtenção e uso de derivados benzofuroxanos para tratamento de angina pectoris resistente a doadores de óxido nítrico e outras doenças cardiovasculares. Os derivados demonstraram em estudos ex vivo a capacidade de dilatar artérias coronárias.

[39] O documento RU2000132206A também faz referência métodos de obtenção e uso para tratamento de angina pectoris e estenocardia. A patente requisita uso similar a US6232331B1, entretanto, apresenta estruturas químicas distintas nos dois documentos.

[40] O documento WO2016112768A1 descreve métodos de

obtenção e uso de derivados benzofuroxanos como inibidores da enzima epigenética histona deacetilase, útil para tratamento de câncer. Os compostos contêm em suas estruturas, além do benzofuroxano, as subunidades ácido hidroxâmico e 2-amino-benzamida.

[41] O documento US5032604A faz referência a métodos de obtenção e uso de derivados benzofuroxanos para tratamento de arritmias, atuando como agentes antiarrítmicos classe III. No documento é relatado, por meio de estudos in vitro, que os derivados benzofuroxanos descritos possuem capacidade de atuar nos canais de sódio voltagem dependente realizando o seu bloqueio, e assim, alterando a despolarização do musculo cardíaco.

[42] O documento FR2143179A2 descreve a preparação e uso de quinoxalinas-1,4-di-N-óxidos como agentes antibacterianos. Para preparação das quinoxalinas-1,4-di-N-óxidos foi utilizado como intermediário alguns derivados benzofuroxanos.

[43] O documento RU2515413C2 faz referência a métodos de preparação e uso dos benzofuroxanos e furoxanos como agentes com atividade anti-HIV, atuando por meio da inibição da enzima integrase de HIV-1.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[44] A presente invenção descreve processos para a preparação e usos de compostos benzofuroxanos com propriedades úteis ao tratamento de doenças infecciosas causadas por micobactérias, principalmente *M. tuberculosis*. Os compostos benzofuroxanos apresentaram atividade contra isolados clínicos MDR-TB e XDR-TB, e constituem uma nova opção terapêutica para o tratamento de tuberculose.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[45] A Figura 1 mostra o esquema do planejamento dos compostos benzofuroxanos de fórmula geral I.

[46] A Figura 2 mostra o esquema do processo de obtenção do benzofuroxano.

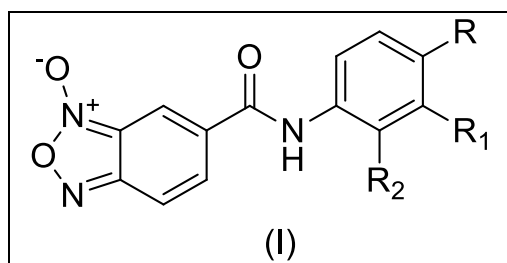
[47] A Figura 3 mostra o esquema do processo de obtenção dos compostos derivados nitroaromáticos devidamente funcionalizados.

[48] A Figura 4 mostra o esquema do processo de obtenção dos compostos derivados arilaminas devidamente funcionalizados.

[49] A Figura 5 mostra o esquema do processo de obtenção dos compostos benzofuroxanos (Lapdesf_20_TB1-Lapdesf_20_TB17) por meio do acoplamento do benzofuroxano ou bioisósteros com os derivados arilaminas funcionalizados

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[50] A presente invenção refere-se a um processo para a preparação e usos de compostos benzofuroxanos e derivadas apresentando a fórmula geral (I):

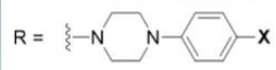
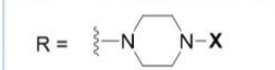
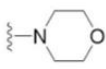
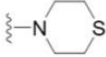
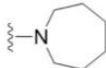


Onde:

- benzofuroxano possa ser substituído por biosósteros, a exemplo do benzofurazano, benzoboroxol, benzoxaborol, nitro-anilinas, ácidos borônicos, indol,

benzimidazol, benzotriazol;

- R representa

R = 		R = 		R = Anel cíclico	
X	Composto	X	Composto	X	Composto
-H	1		11		15
-CH ₃	2		12		16
-OCH ₃	3		13		17
-F	4		14		
-Cl	5				
-Br	6				
-NH ₂	7				
-COOC ₂ H ₅	8				
-COCH ₃	9				
-N-Boc	10				

- R₁ e/ou R₂ representa H; F; CF₃; CH₃; Cl, Br, OH, NH₂, SH, SCH₃; OCH₃; B(OH)₂; NO₂; COOH; SO₃H; CONH₂; SO₂NH₂, morfolina; piperazina; piperidina.

- amida possa ser substituído por bioisósteros, a exemplo do oxazol, oxadiazol, diazol, tiodiazol, tiazol, -CF₃NH-.

[51] O processo para obtenção dos compostos apresentando a fórmula (I) desta invenção compreende as seguintes etapas (Figuras 2, 3, 4 e 5):

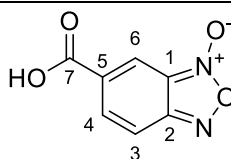
- obtenção de derivados benzofuroxanos ou bioisósteros devidamente funcionalizados;
- obtenção dos derivados nitroaromáticos devidamente funcionalizados;
- obtenção dos derivados arilaminas devidamente funcionalizados;
- acoplamento do benzofuroxano ou bioisósteros com os derivados arilaminas funcionalizados.

[52] Para etapa (a) (Figura 2), a formação do benzofuroxano 6-carboxibenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol 1-óxido ocorreu em duas etapas (Equação 1). A primeira etapa consistiu na reação entre 4-cloro-3-nitro ácido benzoico (18) e azida de sódio em DMSO, levando a obtenção da molécula 4-azida-3-nitro ácido benzóico. Esta etapa ocorre através de uma reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) onde o átomo de cloro é substituído por um grupo azida. Em seguida, a mistura reacional foi refluxada em tolueno para ocorrer um rearranjo intramolecular (ciclocondensação) levando à formação do derivado benzofuroxânico (20). O composto (20) foi obtido como um sólido de coloração amarela com rendimento de 89%. A caracterização química do composto foi realizada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H (RMN ¹H) e de ¹³C (RMN ¹³C). A tabela 1 apresenta os deslocamentos químicos do composto 20. Os hidrogênios do anel aromático H₃ e H₆ apresentam-se como dubletos, cada um integrando para um hidrogênio em δ 7.70 ($J = 8,4$ Hz) e δ 8,59 ($J = 1,9$ Hz), respectivamente. O hidrogênio H₄ apresentou-se como um duplo dubleto integrando para um hidrogênio em δ 8,23 ($J = 8,4; 2,0$ Hz) devido ao seu acoplamento com os hidrogênios H₃ e H₆. O hidrogênio da função ácido carboxílico não aparece no espectro devido a labilidade deste hidrogênio, o que permite a sua troca com átomos de deutério do solvente deuterado utilizado ou ainda com átomos de hidrogênio de moléculas de água que possam estar presentes. No espectro de RMN de ¹³C é possível observar os sinais referentes a todos os carbonos do composto. Destaca-se para comprovar a formação do produto os carbonos C₁

e C₂, com deslocamentos em δ 117,2 e δ 129,2, respectivamente. Esses carbonos estão ligados diretamente aos nitrogênios do anel de 5 membros do núcleo benzofuroxânico. A diferença no deslocamento químico desses carbonos é devido ao C₁ estar diretamente ligado ao N-óxido, o que por sua vez resulta em uma proteção maior ao carbono devido ao efeito de ressonância da carga negativa do N-óxido. Este deslocamento químico foi comprovado com a análise do mapa de correlação bidimensional heteronuclear HMBC onde o C₁ acopla com os hidrogênios H₆ (²*J*) e H₃ (³*J*) e não se acopla com o H₄ devido a este hidrogênio estar a quatro ligações de distância (⁴*J*). Em relação ao C₂, o mapa de correlação bidimensional heteronuclear HMBC mostra o acoplamento com os hidrogênios H₃ (²*J*), H₄ (³*J*) e H₆ (³*J*) devido a todos estarem a duas ou três ligações de distância. Além disso, é possível observar o sinal referente o carbono do grupo carboxila C₇ em δ 168,8.

Tabela 1 - Deslocamentos químicos de RMN ¹H e ¹³C do composto 20.

Composto 20		
Posição	δ ¹ H	δ ¹³ C
1	-	117,2
2	-	129,2
3	7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H)	132,6
4	8,23 (dd, <i>J</i> = 8,4; 2,0 Hz, 1H)	134,2
5	-	132,9



6	8,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H)	127,3
7	-	168,8

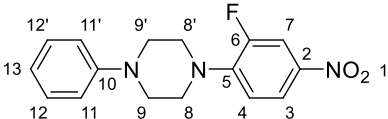
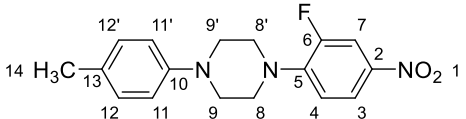
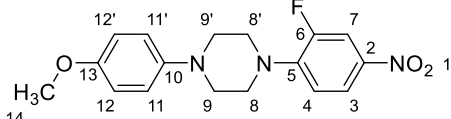
Fonte: dados da pesquisa.

[53] Em seguida, na etapa (b) (Figura 3), a formação dos derivados nitro aromáticos intermediários (39-55) ocorreu através de reações de substituição nucleofílica aromáticas entre as diferentes amins cíclicas (21-37) com o 3,4-difluornitrobenzeno (38) (Equação 2). A reação é realizada em acetonitrila refluxando à 70 °C e como base é utilizado trietilamina ou *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). A purificação do produto obtido é dependente da amina cíclica utilizada, onde muitas vezes o produto precipita no meio reacional e outras vezes é necessário a purificação por cromatografia em coluna. Os compostos (39-55) foram obtidos como sólidos de coloração amarela ou laranja com rendimentos que variaram de 30 a 98 %. A caracterização química dos compostos foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C . Tendo em vista a semelhança estrutural que os compostos nitro aromáticos apresentam, sendo a diferença entre eles o substituinte ligado ao anel cíclico, será apresentada a discussão dos deslocamentos químicos de apenas um composto (39), uma vez que os átomos envolvidos na reação de $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ são os mesmos em todos os compostos. No entanto, a caracterização química completa com os respectivos deslocamentos químicos, assim como todos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C serão apresentados nas tabelas seguintes. Os hidrogênios do anel piperazina H_8 e H_9 do intermediário nitro aromático (39)

apresentam-se como multipletos, cada sinal integrando para quatro hidrogênios cada em δ 3,49 – 3,45 e δ 3,38 – 3,34, respectivamente. Não foi possível definir a multiplicidade de ambos os sinais devido ao grande número de acoplamentos que cada hidrogênio realiza com os hidrogênios vizinhos na equatorial e axial do anel piperazina. Em relação ao anel nitro substituído, é possível observar um duplo dubleto integrando para um hidrogênio referente ao hidrogênio H₇ em δ 7,94 (J = 13,0; 2,5 Hz). A multiplicidade de um duplo dubleto para este hidrogênio é explicada pelo seu acoplamento com o átomo de flúor (J = 13,0 Hz) em orto e com o hidrogênio H₃ (J = 2,5 Hz) em meta. O hidrogênio H₃ apresentou-se como um duplo dubleto integrando para um hidrogênio em δ 8,01 (J = 9,0; 2,0 Hz). Este hidrogênio acopla-se com o H₄ (J = 9,0 Hz) em orto e com o H₇ (J = 2,0 Hz) em orto. O hidrogênio H₄ apresentou-se como um dubleto integrando para um hidrogênio em δ 6,96 (J = 8,8 Hz). A constante de acoplamento de 8,8 Hz é referente ao seu acoplamento com o hidrogênio H₃ em orto. Vale destacar que para todos os compostos nitro aromáticos intermediários deste relatório, os valores de deslocamento químico dos hidrogênios H₃, H₄ e H₇ são praticamente iguais, com algumas variações nas casas decimais para alguns compostos. Em relação aos hidrogênios do anel fenila no outro lado da molécula, é possível observar para o composto (39) o hidrogênio H₁₁ como um dubleto integrando para dois hidrogênios em δ 6,98 (J = 8,0 Hz). Essa constante de acoplamento é referente ao seu acoplamento com o hidrogênio H₁₂ em orto. O hidrogênio H₁₂ pode ser observado como um duplo dubleto integrando para dois hidrogênios em δ 7,31 (J

= 8,3; 7,6 Hz). Esse duplo dubleto é devido ao acoplamento do hidrogênio H_{12} com os hidrogênios H_{11} ($J = 8,3$ Hz) e H_{13} ($J = 7,6$ Hz) em orto. No espectro de RMN de ^{13}C do composto (39) é possível observar os sinais referentes a todos os carbonos. Destaca-se para comprovar a formação do produto o carbono C_5 com deslocamento químico em δ 145,6. Esse átomo de carbono é o centro eletrofílico que sofre o ataque nucleofílico do nitrogênio piperazínico na reação de $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$. O deslocamento químico deste carbono se altera devido a substituição do átomo de flúor pelo nitrogênio. Em relação aos demais carbonos do anel nitro aromático, é possível observar os sinais dos carbonos C_2 , C_3 , C_4 , C_6 e C_7 em δ 140,8, δ 121,1, δ 117,2, δ 154,0 e δ 112,6. O sinal do carbono C_6 aparece como um dubleto devido ao seu acoplamento com o átomo de flúor. Além disso, é possível observar os sinais dos carbonos do anel piperazina C_8 e C_9 em δ 49,6 e δ 49,2, respectivamente. Em relação aos carbonos do anel fenila, é possível visualizar no espectro, sinais em δ 152,4, δ 116,6, δ 129,4 e δ 120,6 para os carbonos C_{10} , C_{11} , C_{12} e C_{13} , respectivamente. A caracterização química completa de todos os compostos com seus respectivos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C é apresentada nas tabelas 2-6.

Tabela 2 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 39-41.

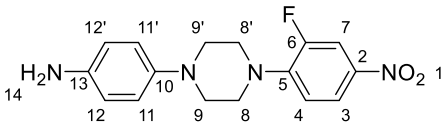
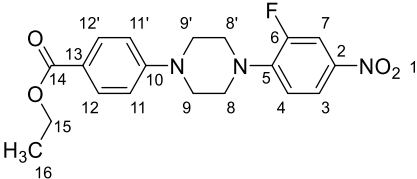
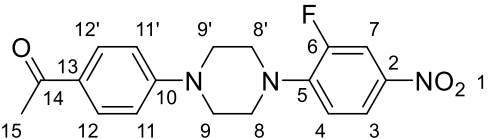
  						
	Composto 39		Composto 40		Composto 41	
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	-	-	-	-	-	-
2	-	140,8	-	140,8	-	140,8
3	8,01 (dd, J = 9,0; 2,0 Hz, 1H)	121,1	8,01 (dd, J = 8,8; 2,3 Hz, 1H)	121,1	8,01 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H)	121,1
4	6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H)	117,2	6,97 (t, J = 8,8 Hz, 1H)	117,2	6.99 - 6.96 (m, 1H)	117,2
5	-	145,6	-	145,6	-	145,6
6	-	154,0	-	154,0	-	154,0
7	7,94 (dd, J = 13,0; 2,5 Hz, 1H)	112,6	7,93 (dd, J = 13,0; 2,6 Hz, 1H)	112,8	7,93 (dd, J = 13,1; 2,6 Hz, 1H)	112,8
8	3,49 - 3,45 (m, 4H)	49,6	3,48 - 3,44 (m, 4H)	49,9	3,47 - 3,44 (m, 4H)	50,8
9	3,38 - 3,34 (m, 4H)	49,2	3,32 - 3,29 (m, 4H)	49,8	3,26 - 3,23 (m, 4H)	49,9
10	-	152,4	-	152,4	-	152,4
11	6,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H)	116,6	6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H)	116,9	6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H)	114,6
12	7,31 (dd, J = 8,3; 7,6 Hz, 2H)	129,4	7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H)	129,9	6.96 - 6.94 (m, 2H)	118,8

13	6,93 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)	120,6	-	130,2	-	154,4
14	-	-	2,30 (s, 3H)	20,6	3,79 (s, 3H)	55,7

Tabela 3 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 42-44.

Composto 42			Composto 43			Composto 44		
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	140,8	-	141,0	-	139,6	-	139,6
3	8,01 (dd, J = 9,0; 2,4 Hz, 1H)	121,1	8,01 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H)	121,1	8,07 - 8,02 (m, 2H)	121,3	8,07 - 8,02 (m, 2H)	121,4
4	6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H)	117,3	6,96 (t, J = 8,8 Hz, 1H)	117,3	7,23 (t, J = 9,2 Hz, 1H)	118,0	7,23 (t, J = 9,2 Hz, 1H)	118,0
5	-	145,5	-	145,5	-	145,2	-	145,2
6	-	154,1	-	154,1	-	152,9	-	152,9
7	7,93 (dd, J = 13,0; 2,5 Hz, 1H)	112,8	7,93 (dd, J = 13,0; 2,6 Hz, 1H)	112,8	8,07 - 8,02 (m, 2H)	112,4	8,07 - 8,02 (m, 2H)	112,4
8	3,47 - 3,44 (m, 4H)	49,6	3,47 - 3,43 (m, 4H)	49,6	3,35 - 3,42 (m, 4H)	48,9	3,35 - 3,42 (m, 4H)	48,9
9	3,29 - 3,25 (m, 4H)	49,4	3,34 - 3,31 (m, 4H)	49,4	3,32 - 3,30 (m, 4H)	47,7	3,32 - 3,30 (m, 4H)	47,7
10	-	152,4	-	152,4	-	149,9	-	149,9
11	6,95 - 6,92 (m, 2H)	115,9	6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H)	117,8	6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H)	117,5	6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H)	117,5
12	6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H)	118,5	7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H)	129,2	7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H)	131,6	7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H)	131,6
13	-	156,9	-	125,5	-	110,4	-	110,4

Tabela 4 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 45-47.

 Composto 45  Composto 46  Composto 47						
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	-	-	-	-	-	-
2	-	140,9	-	140,9	-	141,0
3	8,00 (dd, J = 9,0; 3,2 Hz, 1H)	121,1	8,01 (dd, J = 8,9; 2,0 Hz, 1H)	121,1	8,02 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H)	121,1
4	6,96 (t, J = 8,8 Hz, 1H)	117,2	6,96 (t, J = 8,8 Hz, 1H)	117,2	6,96 (t, J = 8,8 Hz, 1H)	117,2
5	-	145,6	-	145,3	-	145,2
6	-	152,3	-	153,8	-	153,8
7	7,92 (dd, J = 13,1; 2,6 Hz, 1H)	112,8	7,94 (dd, J = 13,0; 2,5 Hz, 1H)	112,7	7,94 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H)	112,9
8	3,20 (dd, J = 6,0; 4,0 Hz, 4H)	51,1	3,52 - 3,49 (m, 4H)	49,4	3,56 - 3,52 (m, 4H)	49,3
9	3,45 (dd, J = 5,9; 4,1 Hz, 4H)	49,9	3,48 - 3,45 (m, 4H)	47,7	3,49 - 3,45 (m, 4H)	47,5
10	-	140,7	-	152,3	-	130,6
11	6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H)	119,2	6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H)	114,1	6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H)	113,9
12	6,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H)	116,3	7,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H)	131,3	7,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H)	130,5
13	-	144,9	-	154,0	-	128,5

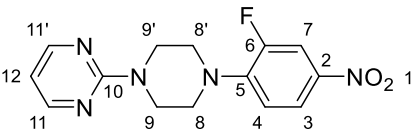
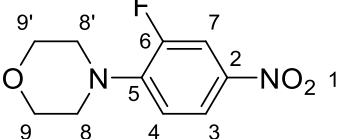
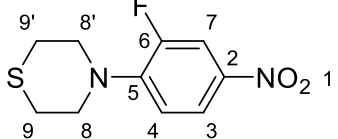
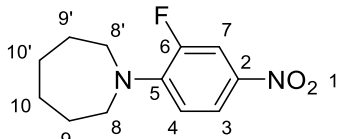
14	-	-	-	166,6	-	196,7
15	-	-	4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H)	60,6	2,54 (s, 3H)	26,3
16	-	-	1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)	14,5	-	-

Tabela 5 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 49-51.

Composto 49			Composto 50			Composto 51		
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	141,4	-	141,1	-	140,7	-	-
3	8,00 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H)	121,1	8,01 (dd, $J = 9,0; 2,6$ Hz, 1H)	121,1	8,00 (dd, $J = 8,6; 2,2$ Hz, 1H)	121,1	-	-
4	6,93 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H)	117,6	6,95 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H)	117,2	6,96 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H)	117,2	-	-
5	-	145,3	-	145,2	-	145,6	-	-
6	-	154,2	-	154,7	-	154,0	-	-
7	7,93 (dd, $J = 12,8, 2,6$ Hz, 1H)	112,9	7,94 (dd, $J = 12,9; 2,6$ Hz, 1H)	112,9	7,93 (dd, $J = 13,0; 2,6$ Hz, 1H)	112,6	-	-
8	4,04 - 3,59 (m, 4H)	49,7	3,54 - 3,51 (m, 4H)	49,1	3,76 - 3,70 (m, 4H)	49,5	-	-
9	3,42 - 3,20 (m, 4H)	47,6	3,46 - 3,43 (m, 4H)	45,9	3,46 - 3,40 (m, 4H)	45,2	-	-
10	-	170,7	-	152,3	-	159,3	-	-

11	-	135,3	6,71 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H)	108,6	6,72 - 6,66 (m, 2H)	107,3
12	7,45 - 7,42 (m, 5H)	127,2	8,32 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H)	150,5	7,53 (ddd, $J = 8,9; 7,2; 2,0$ Hz, 1H)	137,8
13	7,45 - 7,42 (m, 5H)	128,8	-	-	6,72 - 6,66 (m, 2H)	114,1
14	7,45 - 7,42 (m, 5H)	130,2	-	-	8,22 (dd, $J = 4,8; 1,2$ Hz, 1H)	148,2
15	-	-				

Tabela 6 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 52-55.

 Composto 52  Composto 53  Composto 54  Composto 55								
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	140,8	-	141,0	-	140,7	-	136,7
3	8,00 (dd, $J = 9,0; 2,2$ Hz, 1H)	121,1	7,99 (dd, $J = 9,0; 3,5$ Hz, 1H)	121,1	7,97 (dd, $J = 9,0; 1,9$ Hz, 1H)	121,1	7,91 (dd, $J = 9,3; 2,7$ Hz, 1H)	121,7
4	6,95 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H)	117,3	6,92 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H)	117,0	6,92 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H)	117,9	6,71 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H)	113,8
5	-	145,7	-	145,6	-	146,0	-	144,4
6	-	154,0	-	154,1	-	153,9	-	150,6

7	7,93 (dd, $J = 13,0$; 2,6 Hz, 1H)	112,8	7,91 (dd, $J =$ 13,1; 2,6 Hz, 1H)	112,8	7,89 (dd, $J =$ 12,9; 2,6 Hz, 1H)	112,9	7,86 (dd, $J =$ 15,0, 2.6 Hz, 1H)	113,5
8	4,04 - 3,98 (m, 4H)	49,6	3,29 - 3,26 (m, 4H)	50,0	3,59 - 3,56 (m, 4H)	52,5	3,57 (td, $J =$ 6,3, 1,5 Hz, 4H)	52,3
9	3,40 - 3,33 (m, 4H)	43,6	3,89 - 3,86 (m, 4H)	66,7	2,81 - 2,78 (m, 4H)	27,5	1,87 - 1,82 (m, 4H)	28,5
10	-	161,6	-	-	-	-	1,63 - 1,56 (m, 4H)	26,9
11	8,34 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H)	157,9	-	-	-	-	-	-
12	6,55 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H)	110,6						

[54] Na etapa (c) (Figura 4), a formação dos derivados amino aromáticos intermediários (56-72) ocorreu através de reações de redução do grupo nitro para a amina correspondente (Equação 3). A reação é realizada em uma mistura de etanol/água refluxando à 90 °C e como agente redutor é utilizado cloreto de amônio (NH_4Cl) e ferro. A purificação dos produtos obtidos foi realizada por cromatografia em coluna. Os compostos (56-72) foram obtidos como sólidos de cor branca com rendimentos que variaram de 10 a 74 %. A caracterização química dos compostos foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C . Novamente, tendo em vista a semelhança estrutural que os compostos amino aromáticos apresentam, sendo a diferença entre eles o substituinte ligado ao anel cíclico, será apresentada a discussão dos deslocamentos químicos de apenas um composto (56), uma vez que os átomos envolvidos na reação de redução são os mesmos em todos os compostos. No entanto, a caracterização química completa com os respectivos deslocamentos químicos, assim como todos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C serão apresentados nas tabelas seguintes. Os hidrogênios do anel piperazina H_8 e H_9 do intermediário amino aromático (56) apresentam-se como multipletos, cada sinal integrando para quatro hidrogênios cada em δ 3,38 - 3,31 e δ 3,18 - 3,10, respectivamente. Em relação ao anel flúor substituído, é possível observar um duplo dubleto integrando para um hidrogênio referente ao hidrogênio H_7 em δ 6,45 ($J = 13,5; 2,5$ Hz). A multiplicidade de um duplo dubleto para este hidrogênio é explicada pelo seu acoplamento com o átomo de flúor ($J = 13,5$ Hz) em

orto e com o hidrogênio H_3 ($J = 2,5$ Hz) em meta. O hidrogênio H_3 apresentou-se como um duplo dubleto integrando para um hidrogênio em δ 6,42 ($J = 8,4; 2,5$ Hz). Este hidrogênio acopla-se com o H_4 ($J = 8,4$ Hz) em orto e com o H_7 ($J = 2,5$ Hz) em orto. O hidrogênio H_4 apresentou-se como um dubleto integrando para um hidrogênio em δ 6,85 ($J = 8,9$ Hz). A constante de acoplamento de 8,9 Hz é referente ao seu acoplamento com o hidrogênio H_3 em orto. Diferente dos compostos nitro aromáticos precursores, os valores de deslocamento químico dos hidrogênios H_3 , H_4 e H_7 sofreram um efeito de blindagem devido a substituição do grupo nitro por um grupo amina que atua como um doador de elétrons para o sistema aromático. Vale destacar que para todos os compostos nitro aromáticos intermediários, os valores de deslocamento químico dos hidrogênios H_3 , H_4 e H_7 são praticamente iguais, com algumas variações nas casas decimais para alguns compostos. Em relação aos hidrogênios do outro anel fenila, é possível observar o hidrogênio H_{11} como um dubleto integrando para dois hidrogênios em δ 6,99 ($J = 8,1$ Hz). Essa constante de acoplamento é referente ao seu acoplamento com o hidrogênio H_{12} em orto. O hidrogênio H_{12} pode ser observado como um duplo dubleto integrando para dois hidrogênios em δ 7,29 ($J = 8,4; 7,5$ Hz). Esse duplo dubleto é devido ao acoplamento do hidrogênio H_{12} com os hidrogênios H_{11} ($J = 8,4$ Hz) e H_{13} ($J = 7,5$ Hz) em orto. O hidrogênio H_{13} pode ser observado como um tripleto integrando para um hidrogênio em δ 6,88. No espectro de RMN de ^{13}C do composto (56), destaca-se para comprovar a formação do produto as mudanças de deslocamento químico dos

carbonos do anel flúor substituído. O carbono C₇ por exemplo, aparece em δ 104,1, uma frequência mais alta no espectro que o mesmo carbono do intermediário precursor com o grupo nitro. O mesmo pode ser observado para os carbonos C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ que aparecem em δ 142,9, δ 110,7, δ 120,0, δ 131,8 e δ 156,1, respectivamente. O sinal do carbono C₆ aparece como um dubleto devido ao seu acoplamento com o átomo de flúor. Além disso, é possível observar os sinais dos carbonos do anel piperazina C₈ e C₉ em δ 49,7 e δ 51,5, respectivamente. Em relação aos carbonos do anel fenila, é possível visualizar no espectro, sinais em δ 151,5, δ 116,4, δ 129,9 e δ 120,5 para os carbonos C₁₀, C₁₁, C₁₂ e C₁₃, respectivamente. A caracterização química completa de todos os compostos com seus respectivos deslocamentos químicos de RMN de ¹H e ¹³C é apresentada nas tabelas 7-11. Além disso, a seção de anexos apresenta os espectros de RMN de ¹H e ¹³C dos compostos 56-72.

Tabela 7 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 56-58.

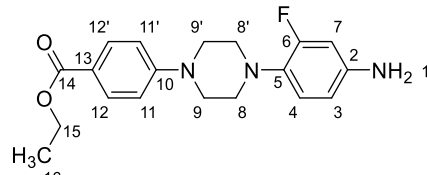
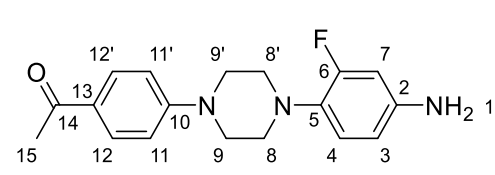
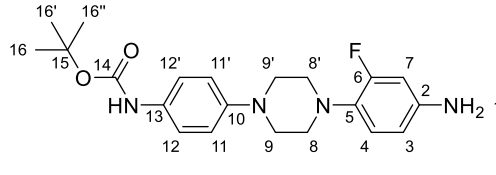
Composto 56			Composto 57		Composto 58	
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	3,57 (s, 2H)	-	3,56 (s, 2H)	-	3,56 (s, 2H)	-
2	-	142,9	-	142,9	-	142,9
3	6,42 (dd, J = 8,4; 2,5 Hz, 1H)	110,7	6,42 (dd, J = 8,4; 2,6 Hz, 1H)	110,7	6,42 (dd, J = 8,4; 2,6 Hz, 1H)	110,7
4	6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H)	120,0	6,85 (t, J = 8,9 Hz, 1H)	120,5	6,87 - 6,84 (m, 3H)	120,5
5	-	131,8	-	131,9	-	131,9
6	-	156,1	-	156,0	-	156,0
7	6,45 (dd, J = 13,5; 2,5 Hz, 1H)	104,1	6,45 (dd, J = 13,4; 2,5 Hz, 1H),	104,1	6,45 (dd, J = 13,4; 2,5 Hz, 1H)	104,1
8	3,38 - 3,31 (m, 4H)	49,7	3,31 - 3,28 (m, 4H)	50,2	3,26 - 3,22 (m, 4H)	51,1
9	3,18 - 3,10 (m, 4H)	51,5	3,15 - 3,12 (m, 4H)	51,6	3,16 - 3,12 (m, 4H)	51,6
10	-	151,5	-	149,4	-	145,9
11	6,99 (d, J = 8,1 Hz, 2H)	116,4	6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H)	116,7	6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H)	118,5
12	7,29 (dd, J = 8,4; 7,5 Hz, 2H)	129,9	7,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H)	129,8	6,87 - 6,84 (m, 3H)	114,5
13	6,88 (t, 1H)	120,5	-	129,5	-	154,0

14	-	-	2,29 (s, 3H)	20,5	3,78 (s, 3H)	55,6
----	---	---	--------------	------	--------------	------

Tabela 8 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 59-61.

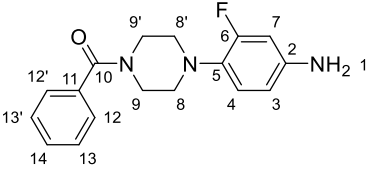
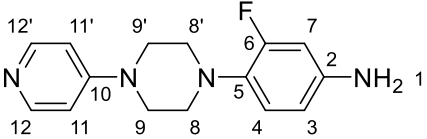
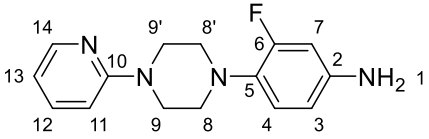
Composto 59			Composto 60			Composto 61		
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	-	-	3,58 (s, 2H)	-	-	-	-	-
2	-	143,0	-	143,1	-	-	-	143,1
3	6,42 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H)	110,7	6,42 (dd, J = 8,4; 2,6 Hz, 1H)	110,7	6,42 (dd, J = 8,4; 2,5 Hz, 1H)	112,1	-	-
4	6,85 (t, J = 8,9 Hz, 1H)	120,6	6,84 (t, J = 8,9 Hz, 1H)	120,6	6,88 - 6,85 (m, 1H)	120,7	-	-
5	-	131,8	-	131,7	-	131,6	-	-
6	-	156,1	-	156,1	-	156,1	-	-
7	6,45 (dd, J = 13,4; 2,5 Hz, 1H)	103,9	6,45 (dd, J = 13,4; 2,5 Hz, 1H)	104,1	6,45 (dd, J = 13,4; 2,5 Hz, 1H)	104,1	-	-
8	3,28 - 3,25 (m, 4H)	50,7	3,31 - 3,28 (m, 4H)	49,7	3,33 - 3,29 (m, 4H)	49,5	-	-
9	3,15 - 3,12 (m, 4H)	51,5	3,14 - 3,10 (m, 4H)	51,4	3,14 - 3,11 (m, 4H)	51,4	-	-
10	-	148,1	-	150,1	-	150,4	-	-
11	6,95 - 6,92 (m, 2H)	118,2	6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H)	117,5	6,84 (d, J = 8,9 Hz, 2H)	117,9	-	-
12	6,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H)	115,7	7,22 (d, J = 9,0 Hz, 2H)	129,1	7,36 (d, J = 8,9 Hz, 2H)	132,0	-	-
13	-	156,6	-	124,8	-	110,7	-	-

Tabela 9 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 63-65.

 Composto 63  Composto 64  Composto 65						
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	3,59 (s, 2H)	-	-	-	6,34 (s, 2H)	-
2	-	143,1	-	143,2	-	142,9
3	6,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H)	110,7	6,42 (dd, J = 8,4; 2,6 Hz, 1H)	110,7	6,41 (dd, J = 8,4; 2,6 Hz, 1H)	110,7
4	6,83 (t, J = 8,9 Hz, 1H)	120,7	6,83 (t, J = 8,9 Hz, 1H)	120,7	6,85 (t, J = 8,9 Hz, 1H)	120,2
5	-	131,6	-	131,5	-	131,9
6	-	156,1	-	157,8	-	157,7
7	6,45 (d, J = 14,5 Hz, 1H)	104,1	6,45 (dd, J = 13,4; 2,5 Hz, 1H)	104,1	6,45 (dd, J = 13,4; 2,5 Hz, 1H)	104,1
8	3,49 - 3,45 (m, 4H)	48,0	3,52 - 3,48 (m, 4H)	47,8	3,29 - 3,26 (m, 4H)	50,4
9	3,13 - 3,09 (m, 4H)	51,3	3,13 - 3,08 (m, 4H)	51,2	3,14 - 3,11 (m, 4H)	51,5
10	-	154,2	-	130,6	-	153,2
11	6,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H)	113,9	6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H)	113,6	6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H)	117,3
12	7,95 (d, J = 7,9 Hz, 2H)	130,3	7,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H)	130,5	7,30 - 7,23 (m, 2H)	120,6
13	-	120,4	-	127,8	-	147,7
14	-	166,8	-	196,7	-	156,1
15	4,33 (q, J = 7,0 Hz, 2H)	60,5	2,53 (s, 1H)	26,2	-	80,3

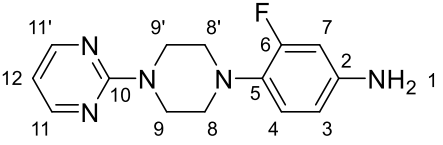
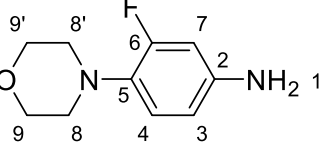
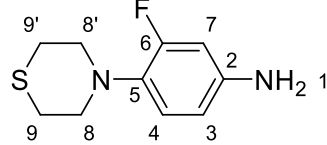
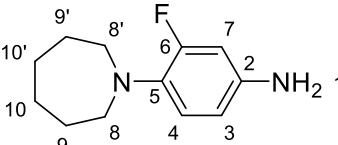
16	1,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)	14,5	-	-	1,51 (s, 9H)	28,5
----	----------------------------	------	---	---	--------------	------

Tabela 10 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 66-68.

 Composto 66  Composto 67  Composto 68						
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	-	-	-	-	5,01 (s, 2H)	-
2	-	143,4	-	143,3	-	145,8
3	6,40 (dd, $J = 8,4$, 2,5 Hz, 1H)	110,7	6,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)	110,7	6,31 (dd, $J = 8,4$; 2,0 Hz, 1H)	109,5
4	6,80 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H)	121,1	6,81 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H)	120,7	6,80 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H)	120,7
5	-	131,1	-	131,4	-	129,0
6	-	157,8	-	156,1	-	157,1
7	6,43 (dd, $J = 13,4$, 2,5 Hz, 1H)	104,0	6,45 (dd, $J = 13,5$; 2,3 Hz, 1H)	104,0	6,36 (dd, $J = 14,4$; 2,2 Hz, 1H)	101,9
8	4,00 - 3,55 (m, 4H)	48,1	3,51 - 3,46 (m, 4H)	46,4	3,60 - 3,56 (m, 4H)	45,0
9	3,08 - 2,84 (m, 4H)	52,1	3,13 - 3,06 (m, 4H)	51,0	2,92 - 2,89 (m, 4H)	51,1
10	-	170,5	-	155,1	-	159,0

11	-	135,8	6,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H)	108,5	6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H)	107,1
12	7,44 - 7,40 (m, 5H)	127,2	8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H)	150,3	7,57 - 7,52 (m, 1H)	137,6
13	7,44 - 7,40 (m, 5H)	128,6	-	-	6,65 (dd, $J = 6,7; 5,1$ Hz, 1H)	113,1
14	7,44 - 7,40 (m, 5H)	129,8	-	-	8,12 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H)	147,6
15	-	-	-	-	-	-

Tabela 11 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 69-72.

 Composto 69  Composto 70  Composto 71  Composto 72								
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	3,57 (s, 2H)	-	3,56 (s, 2H)	-	3,56 (s, 2H)	-	4,81 (s, 2H)	-
2	-	143,0	-	142,9	-	143,3	-	143,5
3	6,40 (dd, $J = 8,5; 2,5$ Hz, 1H)	110,7	6,40 (dd, $J = 8,4; 3,1$ Hz, 1H)	110,7	6,38 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1H)	110,7	6,25 (dd, $J = 8,5; 2,5$ Hz, 1H)	109,6
4	6,81 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H)	120,8	6,79 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H)	120,3	6,81 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H)	122,0	6,71 (dd, $J = 10,2; 8,6$ Hz, 1H)	120,4

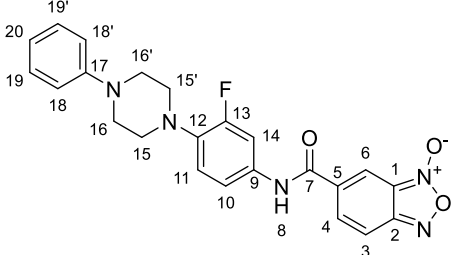
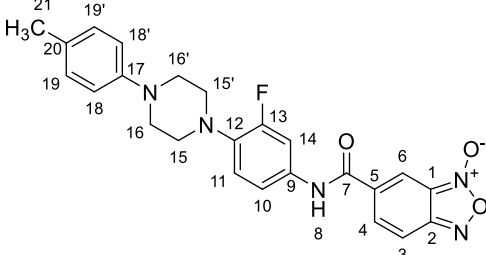
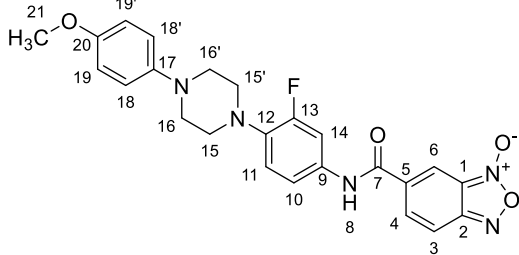
5	-	131,9	-	131,8	-	133,0	-	130,8
6	-	156,1	-	156,0	-	156,3	-	156,1
7	6,44 (dd, $J = 13,5$; 2,6 Hz, 1H)	104,1	6,43 (dd, $J = 13,5$; 2,5 Hz, 1H)	103,9	6,41 (dd, $J = 13,3$; 2,3 Hz, 1H)	103,9	6,30 (dd, $J = 14,9$; 2,5 Hz, 1H)	102,9
8	3,98 - 3,96 (m, 4H)	44,1	2,98 - 2,94 (m, $J = 9,3$ Hz, 4H)	51,8	3,24 - 3,16 (m, $J = 10,0$ Hz, 4H)	54,1	3,07 - 3,03 (m, 4H)	28,8
9	3,03 - 3,00 (m, 4H)	51,5	3,87 - 3,83 (m, $J = 9,3$ Hz, 4H)	67,3	2,84 - 2,76 (m, $J = 10,0$ Hz, 4H)	28,4	1,70 - 1,66 (m, 4H)	26,8
10	-	161,8	-	-	-	-	1,58 - 1,55 (m, 4H)	53,1
11	8,32 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H)	157,8	-	-	-	-	-	-
12	6,50 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H)	110,0	-	-	-	-	-	-

[56] Na etapa (d) (Figura 5), A formação dos compostos finais (**Lapdesf_20_TB1 - Lapdesf_20_TB17**) da primeira série ocorreu pelo acoplamento do benzofuroxano (20) contendo a função ácido carboxílico com as aminas aromáticas (56-72) para a formação da ligação amídica (Figura 5). A reação foi realizada em acetonitrila anidra na presença de carbonildiimidazol (CDI) como agente acoplante. A purificação dos compostos finais obtidos foi realizada por cromatografia em coluna. Os compostos finais (1-17) foram obtidos como sólidos de coloração variada com rendimentos que variaram de 10 a 65 %. A caracterização química dos compostos foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C . Tendo em vista a semelhança estrutural que os compostos finais apresentam, sendo a única diferença entre eles o substituinte ligado ao anel cíclico, esta descrição apresentará a discussão dos deslocamentos químicos de apenas um composto (2), uma vez que os átomos envolvidos na reação de acoplamento para a formação da ligação amídica são os mesmos em todos os compostos. No entanto, a caracterização química completa com os respectivos deslocamentos químicos, assim como todos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C serão apresentados nas figuras e tabelas seguintes. A confirmação da formação do composto pode ser observada através do espectro de RMN de ^1H , especificamente, nos sinais dos hidrogênios H_8 , H_{10} , H_{11} e H_{14} . Os hidrogênios H_{10} , H_{11} e H_{14} estão ligados diretamente no anel flúor substituído e apresentaram deslocamentos químicos em regiões do espectro de menor frequência em relação ao intermediário precursor (40), ou seja, sofreram o efeito de desproteção causado pelo novo grupo amida

formado. Além disso, o hidrogênio H₈, que anteriormente apresentava deslocamento químico em δ 3,56 no intermediário precursor (40), agora apresenta um deslocamento químico em δ 10,60, uma região do espectro referente aos hidrogênios amídicos. Outro fator que pode comprovar a formação da ligação amida pode ser observado no mapa de correlação bidimensional heteronuclear HMBC, onde o hidrogênio H₈ acopla-se com o carbono C₇ (2J) procedente do grupamento ácido carboxílico do benzofuroxano (20) precursor. Em relação aos demais átomos de hidrogênio da molécula, os deslocamentos químicos não sofreram alterações significativas em relação aos intermediários precursores, uma vez que seus ambientes químicos e magnéticos não sofreram mudanças em decorrência da formação da nova ligação amida. No entanto, vale destacar a baixa intensidade nos sinais dos hidrogênios do anel benzofuroxano H₃, H₄ e H₆. Essa baixa intensidade é uma característica de derivados benzofuroxânicos e pode ser explicada pela tautomeria que este heterocíclico apresenta na subunidade N-óxido influenciando assim nos sinais dos demais átomos do anel. O mesmo efeito é observado no espectro de RMN de ^{13}C . No espectro de RMN de ^{13}C , destaca-se para comprovar a formação do composto os carbonos C₇ e C₉, com deslocamentos em δ 162,9 e δ 134,6, respectivamente. O carbono carboxílico C₇ sofreu um efeito de proteção maior em relação ao seu intermediário precursor (composto 40), levando a um deslocamento químico em uma região do espectro de maior frequência. O mesmo efeito pode ser observado para o carbono C₉, o qual estava ligado anteriormente a um

grupo amina no intermediário precursor (40), agora encontra-se ligado a um nitrogênio amídico no composto final (2). Essa mudança da função química do nitrogênio levou a uma maior proteção do carbono C₉, resultando em um deslocamento químico em uma região do espectro de maior frequência. Assim como no espectro de RMN de ¹H, os deslocamentos químicos dos demais carbonos da molécula não sofreram alterações significativas em relação aos intermediários precursores. A caracterização química completa de todos os compostos com seus respectivos deslocamentos químicos de RMN de ¹H e ¹³C é apresentada nas tabelas 12-17.

Tabela 12 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 1-3.

  						
Composto 1			Composto 2		Composto 3	
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	-	113,5	-	116,5	-	116,4
2	-	132,0	-	132,8	-	132,8
3	7,96 - 7,71 (m, 1H)	132,3	8,04 - 7,74 (m, 1H)	132,0	8,03 - 7,73 (m, 1H)	132,0
4	8,35 - 8,19 (m, 1H)	132,8	8,44 - 8,23 (m, 1H)	133,5	8,44 - 8,21 (m, 1H)	133,5
5	-	133,5	-	133,6	-	134,6
6	7,96 - 7,71 (m, 1H)	132,3	8,04 - 7,74 (m, 1H)	132,8	8,03 - 7,73 (m, 1H)	132,4
7	-	162,7	-	162,9	-	162,7
8	10,55 (s, 1H)	-	10,60 (s, 1H)	-	10,57 (s, 1H)	-
9	-	134,6	-	134,6	-	134,6
10	7,45 (dd, J = 8,5 Hz, 1H)	116,5	7,48 (dd, J = 8,7; 1,6 Hz, 1H)	116,5	7,48 (dd, J = 8,7; 1,5 Hz, 1H)	116,4
11	7,07 (t, J = 9,3 Hz, 1H)	119,3	7,12 (t, J = 9,3 Hz, 1H)	119,3	7,11 (t, J = 9,3 Hz, 1H)	119,2
12	-	136,0	-	136,1	-	136,1
13	-	155,1	-	155,1	-	155,0
14	7,67 (dd, J = 14,7; 2,0 Hz, 1H)	108,6	7,71 (dd, J = 14,8; 2,3 Hz, 1H)	108,6	7,70 (dd, J = 14,8; 2,2 Hz, 1H)	108,6
15	3,26 - 3,22 (m, 4H)	48,4	3,24 - 3,21 (m, 4H)	48,9	3,16 (d, J = 5,5 Hz, 2H)	49,8
16	3,12 - 3,08 (m, 4H)	50,3	3,15 - 3,12 (m, 4H)	50,3	3,14 (d, J = 5,3 Hz, 2H)	50,3

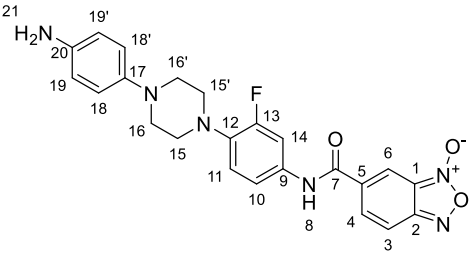
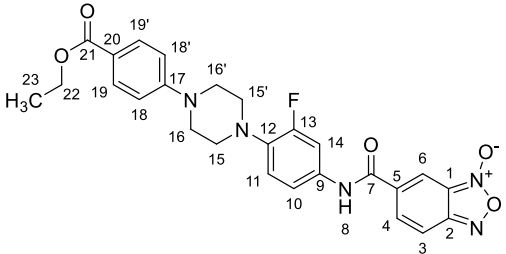
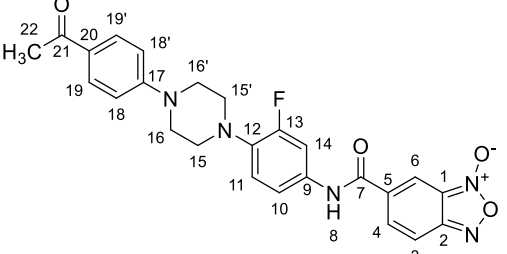
17	-	150,9	-	148,9	-	145,3
18	6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H)	115,6	6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)	115,9	6,95 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H)	117,6
19	7,20 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H)	129,0	7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H)	129,4	6,84 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H)	114,2
20	6,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H)	119,1	-	127,9	-	153,1
21	-	-	2,21 (s, 3H)	20,0	3,69 (s, 1H)	55,1

Tabela 13 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 4-6.

Composto 4			Composto 5			Composto 6		
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	-	116,4	-	116,4	-	116,4	-	116,4
2	-	132,6	-	132,6	-	132,6	-	132,8
3	8,04 - 7,74 (m, 1H)	132,0	8,03 - 7,76 (m, 1H)	132,0	8,03 - 7,74 (m, 1H)	132,0	8,03 - 7,74 (m, 1H)	132,0
4	8,46 - 8,22 (m, 1H)	133,0	8,46 - 8,23 (m, 1H)	133,0	8,45 - 8,22 (m, 1H)	131,6	8,45 - 8,22 (m, 1H)	131,6
5	-	133,3	-	133,4	-	133,6	-	133,6
6	8,04 - 7,74 (m, 1H)	132,8	8,03 - 7,76 (m, 1H)	132,9	8,03 - 7,74 (m, 1H)	131,5	8,03 - 7,74 (m, 1H)	131,5
7	-	162,9	-	162,9	-	163,0	-	163,0
8	10,59 (s, 1H)	-	10,60 (s, 1H)	-	10,60 (s, 1H)	-	10,60 (s, 1H)	-
9	-	133,6	-	133,6	-	133,7	-	133,7

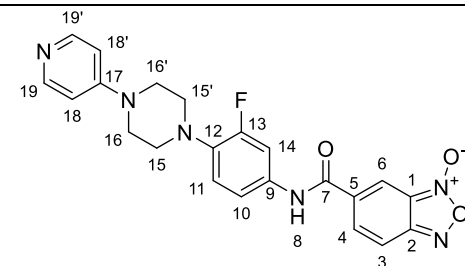
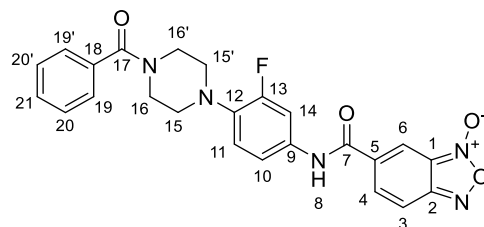
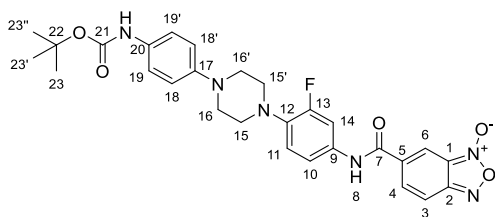
10	7,49 (dd, $J = 8,7$; 1,6 Hz, 1H)	116,5	7,48 (dd, $J = 8,7$; 1,8 Hz, 1H)	116,5	7,48 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H)	116,5
11	7,12 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H)	119,3	7,12 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H)	119,3	7,11 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H)	119,3
12	-	136,0	-	135,9	-	135,9
13	-	155,4	-	155,1	-	155,1
14	7,71 (dd, $J = 14,8$; 2,2 Hz, 1H)	108,6	7,71 (dd, $J = 14,8$; 2,3 Hz, 1H)	108,6	7,71 (dd, $J = 14,7$; 2,1 Hz, 1H)	108,6
15	3,25 - 3,22 (m, 4H)	49,2	3,30 - 3,28 (m, 4H)	48,2	3,31 - 3,28 (m, 4H)	48,1
16	3,16 - 3,13 (m, 4H)	50,3	3,15 - 3,12 (m, 4H)	50,1	3,15 - 3,11 (m, 4H)	50,1
17	-	147,8	-	149,7	-	150,1
18	7,09 - 7,05 (m, 2H)	115,4	7,01 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H)	117,1	6,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H)	117,5
19	7,03 - 7,00 (m, 2H)	117,4	7,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H)	128,7	7,37 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)	131,5
20	-	157,0	-	128,6	-	110,3

Tabela 14 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 7-9.

								
Composto 7			Composto 8			Composto 9		
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C		δ ^1H	δ ^{13}C	
1	-	116,5	-	116,5		-	116,5	
2	-	133,1	-	132,6		-	132,8	

3	8,05 - 7,80 (m, 1H)	132,7	8,08 - 7,87 (m, 1H)	131,4	8,04 - 7,86 (m, 1H)	132,0
4	8,48 - 8,27 (m, 1H)	133,9	8,42 - 8,24 (m, 1H)	134,6	8,44 - 8,23 (m, 1H)	133,7
5	-	134,2	-	133,3	-	134,6
6	8,05 - 7,80 (m, 1H)	133,5	8,08 - 7,87 (m, 1H)	133,7	8,04 - 7,86 (m, 1H)	133,7
7	-	162,4	-	162,9	-	162,7
8	10,73 (s, 1H)	-	10,61 (s, 1H)	-	10,59 (s, 1H)	-
9	-	135,3	-	133,7	-	135,1
10	7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H)	116,5	7,49 (dd, $J = 8,6$ Hz, 1H)	116,4	7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H)	116,4
11	7,10 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H)	119,2	7,12 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H)	119,4	7,12 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H)	119,4
12	-	136,7	-	135,9	-	135,8
13	-	155,0	-	153,8	-	155,1
14	7,73 (dd, $J = 14,8$; 2,0 Hz, 1H)	108,7	7,72 (dd, $J = 13,6$ Hz, 1H)	108,6	7,72 (dd, $J = 14,7$; 1,9 Hz, 1H)	108,6
15	3,11 (d, $J = 4,9$ Hz, 4H)	50,5	3,51 - 3,45 (m, 4H)	46,6	3,52 - 3,48 (m, 4H)	46,8
16	3,06 (d, $J = 4,5$ Hz, 4H)	50,6	3,15 - 3,12 (m, 4H)	50,0	3,15 - 3,12 (m, 4H)	50,0
17	-	142,4	-	135,8	-	135,9
18	6,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)	118,2	7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)	113,6	7,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)	113,3
19	6,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)	114,7	7,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)	130,7	7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)	130,1
20	-	139,0	-	118,7	-	130,1
21	4,61 (s, 1H)	-	-	165,6	-	195,7
22	-	-	4,24 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H)	59,9	2,46 (s, 3H)	26,1
23	-	-	1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)	14,3	-	-

Tabela 15 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 10-12.



Composto 10			Composto 11			Composto 12		
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	–	116,4	–	116,4	–	116,4	–	116,4
2	–	132,8	–	132,8	–	133,9	–	133,9
3	8,05 – 7,74 (m, 1H)	132,0	8,00 – 7,73 (m, 1H)	132,0	8,02 – 7,82 (m, 1H)	133,8	8,02 – 7,82 (m, 1H)	133,8
4	8,44 – 8,21 (m, 1H)	124,8	8,44 – 8,22 (m, 1H)	133,9	8,43 – 8,28 (m, 1H)	132,0	8,43 – 8,28 (m, 1H)	132,0
5	–	134,6	–	134,6	–	135,6	–	135,6
6	8,05 – 7,74 (m, 1H)	131,1	8,00 – 7,73 (m, 1H)	133,8	8,02 – 7,82 (m, 1H)	133,0	8,02 – 7,82 (m, 1H)	133,0
7	–	162,7	–	162,2	–	162,8	–	162,8
8	10,58 (s, 1H)	–	10,59 (s, 1H)	–	10,65 (s, 1H)	–	10,65 (s, 1H)	–
9	–	133,5	–	134,8	–	124,8	–	124,8
10	7,48 (dd, J = 8,7; 1,5 Hz, 1H)	116,4	7,48 – 4,43 (m, 1H)	116,4	7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H)	116,5	7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H)	116,5
11	7,11 (t, J = 9,3 Hz, 1H)	119,3	7,09 (t, J = 9,3 Hz, 1H)	119,7	7,12 (t, J = 9,2 Hz, 1H)	119,5	7,12 (t, J = 9,2 Hz, 1H)	119,5
12	–	136,0	–	135,7	–	135,6	–	135,6
13	–	155,0	–	155,1	–	155,3	–	155,3
14	7,71 (dd, J = 14,8; 2,2 Hz, 1H)	108,6	7,69 (dd, J = 14,6; 2,2 Hz, 1H)	108,6	7,73 (d, J = 14,6 Hz, 1H)	108,0	7,73 (d, J = 14,6 Hz, 1H)	108,0
15	3,19 (d, J = 5,2 Hz, 4H)	49,2	3,85 – 3,46 (m, 4H)	47,2	3,65 – 3,60 (m, 4H)	45,6	3,65 – 3,60 (m, 4H)	45,6
16	3,13 (d, J = 4,8 Hz, 4H)	50,3	3,11 – 2,92 (m, 4H)	50,6	3,15 – 3,10 (m, 4H)	49,8	3,15 – 3,10 (m, 4H)	49,8
17	–	146,3	–	169,0	–	153,5	–	153,5
18	6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H)	116,2	–	135,8	7,03 (d, J = 6,3 Hz, 2H)	108,1	7,03 (d, J = 6,3 Hz, 2H)	108,1
19	7,32 (d, J = 7,0 Hz, 2H)	119,2	7,48 – 4,43 (m, 2H)	127,0	8,23 (t, J = 5,8 Hz, 2H)	146,3	8,23 (t, J = 5,8 Hz, 2H)	146,3

20	-	132,8	7,48 - 4,43 (m, 2H)	128,5	-	-
21	-	153,4	7,48 - 4,43 (m, 1H)	129,6	-	-
22	-	78,5	-	-	-	-
23	1,46 (s, 9H)	28,2	-	-	-	-

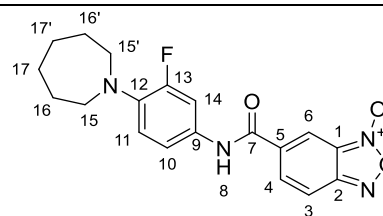
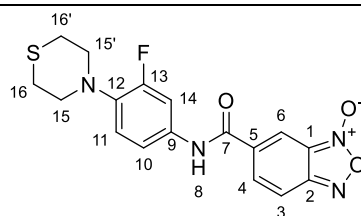
Tabela 16 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 13-15.

Composto 13			Composto 14			Composto 15		
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	-	116,4	-	116,4	-	116,4	-	116,4
2	-	133,6	-	133,7	-	133,5	-	133,5
3	8,02 - 7,75 (m, 1H)	133,6	8,02 - 7,75 (m, 1H)	132,8	8,01 - 7,72 (m, 1H)	132,8	8,01 - 7,72 (m, 1H)	132,8
4	8,41 - 8,22 (m, 1H)	132,0	8,36 - 8,21 (m, 1H)	132,0	8,46 - 8,20 (m, 1H)	132,0	8,46 - 8,20 (m, 1H)	132,0
5	-	135,0	-	135,1	-	134,9	-	134,9
6	8,02 - 7,75 (m, 1H)	132,3	8,02 - 7,75 (m, 1H)	132,3	8,01 - 7,72 (m, 1H)	132,3	8,01 - 7,72 (m, 1H)	132,3
7	-	162,6	-	162,7	-	162,8	-	162,8
8	10,59 (s, 1H)	-	10,58 (s, 1H)	-	10,57 (s, 1H)	-	10,57 (s, 1H)	-
9	-	124,8	-	124,8	-	124,8	-	124,8
10	7,48 (dd, J = 8,7; 1,4 Hz, 1H)	116,4	7,47 (dd, J = 8,7; 1,3 Hz, 1H)	116,4	7,47 (dd, J = 8,7; 1,6 Hz, 1H)	116,4	7,47 (dd, J = 8,7; 1,6 Hz, 1H)	116,4
11	7,11 (t, J = 9,3 Hz, 1H)	119,4	7,10 (t, J = 9,3 Hz, 1H)	119,5	7,06 (t, J = 9,3 Hz, 1H)	119,0	7,06 (t, J = 9,3 Hz, 1H)	119,0
12	-	136,1	-	136,1	-	136,0	-	136,0
13	-	155,1	-	155,1	-	155,0	-	155,0
14	7,71 (dd, J = 14,7; 2,1 Hz, 1H)	108,6	7,71 (dd, J = 14,7; 2,1 Hz, 1H)	108,6	7,68 (dd, J = 14,9; 2,2 Hz, 1H)	108,5	7,68 (dd, J = 14,9; 2,2 Hz, 1H)	108,5
15	3,66 - 3,62 (m, 4H)	44,7	3,91 - 3,87 (m, 4H)	43,3	3,00 - 2,96 (m, 4H)	50,6	3,00 - 2,96 (m, 4H)	50,6
16	3,11 - 3,07 (m, 4H)	50,1	3,07 - 3,03 (m, 4H)	50,2	3,76 - 3,72 (m, 4H)	66,1	3,76 - 3,72 (m, 4H)	66,1
17	-	158,9	-	161,2	-	-	-	-

18	6,67 (dd, $J = 6,8; 5,1$ Hz, 1H)	113,2	8,39 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H)	158,0	-	-
19	7,59 - 7,53 (m, 1H)	137,6	6,66 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H)	108,4	-	-
20	6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H)	107,2				
21	8,14 (dd, $J = 4,8; 1,2$ Hz, 1H)	147,6				

Tabela 17 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 16 e 17.

Composto 16			Composto 17	
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	-	116,4	-	117,0
2	-	133,9	-	131,9
3	8,00 - 7,73 (m, 1H)	132,8	7,99 (dd, $J = 9,4; 1,3$ Hz, 1H)	132,7
4	8,28 (s, 1H)	132,0	8,18 (dd, $J = 9,4; 0,9$ Hz, 1H)	116,5
5	-	135,0	-	136,0
6	8,00 - 7,73 (m, 1H)	132,4	8,64 (s, 1H)	116,0
7	-	162,8	-	163,2
8	10,57 (s, 1H)	-	10,55 (s, 1H)	-
9	-	124,8	-	130,0



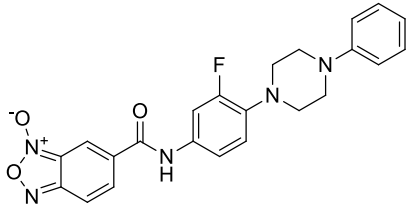
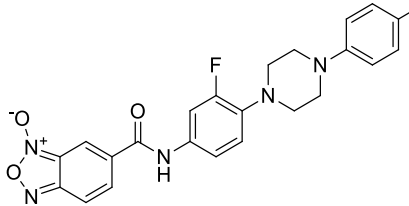
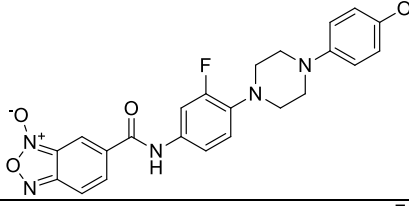
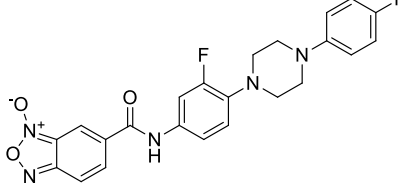
10	7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H)	116,4	7,38 (dd, $J = 8,9; 1,9$ Hz, 1H)	116,6
11	7,09 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H)	120,4	6,93 (dd, $J = 10,2; 9,0$ Hz, 1H)	117,0
12	-	137,0	-	132,7
13	-	155,2	-	152,5
14	7,68 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H)	108,5	7,62 (dd, $J = 16,1; 2,4$ Hz, 1H)	109,1
15	3,22 (s, 4H)	53,0	3,32 - 3,30 (m, 4H)	51,6
16	2,75 (s, 4H)	27,2	1,78 - 1,74 (m, 4H)	28,4
17	-	-	1,57 - 1,54 (m, 4H)	26,6

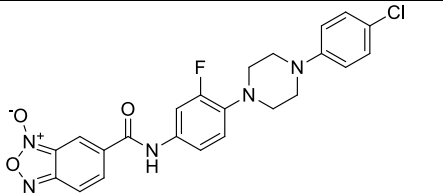
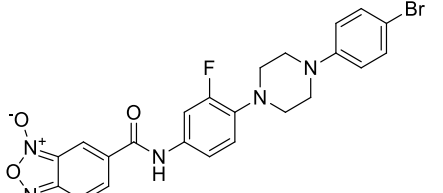
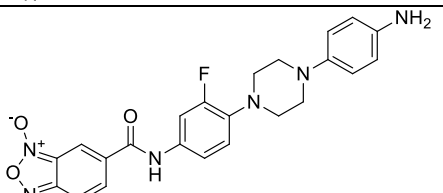
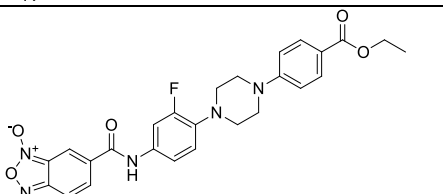
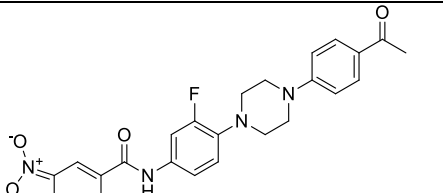
.

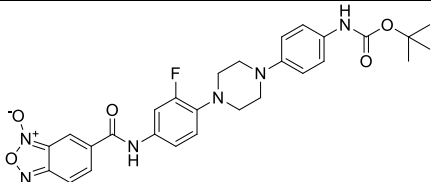
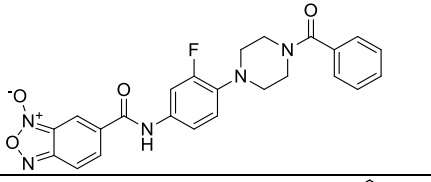
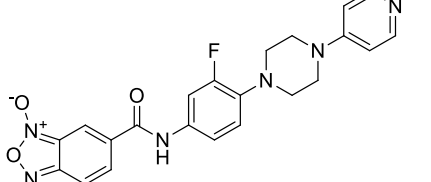
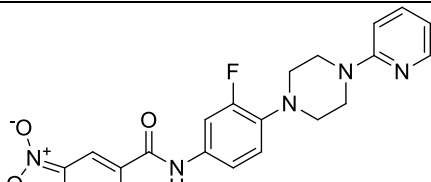
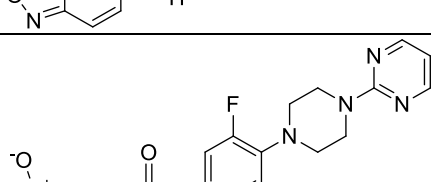
Exemplos de derivados furoxânicos preferidos

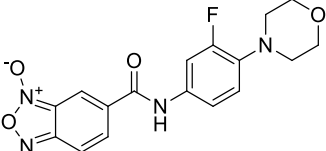
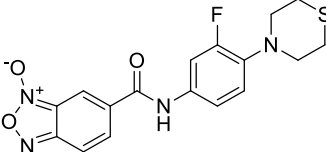
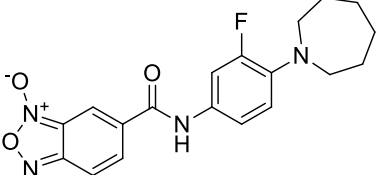
[57] Exemplos de derivados benzofuroxanos preferidos da presente invenção são apresentados na Tabela 18, a seguir:

Tabela 18 - Estruturas e nomes químicos dos compostos **Lapdesf_20_TB1** - **Lapdesf_20_TB17**.

Composto da invenção	Nome químico	Nome do composto
	6-((3-fluoro-4-(4-phenylpiperazin-1-yl)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1- <i>N</i> -óxido	Lapdesf_20_TB1
	6-((3-fluoro-4-(4-(p-toluidyl)piperazin-1-yl)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1- <i>N</i> -óxido	Lapdesf_20_TB2
	6-((3-fluoro-4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-yl)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1- <i>N</i> -óxido	Lapdesf_20_TB3
	6-((3-fluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-yl)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1- <i>N</i> -óxido	Lapdesf_20_TB4

	6-((4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-1-N-óxido	Lapdesf_20_TB5
	6-((4-(4-(4-bromofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-1-N-óxido	Lapdesf_20_TB6
	6-((4-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-1-N-óxido	Lapdesf_20_TB7
	6-((4-(4-(4-(etóxicarbonil)fenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-1-N-óxido	Lapdesf_20_TB8
	6-((4-(4-(4-acetilfenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-1-N-óxido	Lapdesf_20_TB9

	6-((4-(4-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)fenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido	Lapdesf_20_TB10
	6-((4-(4-benzoilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido	Lapdesf_20_TB11
	6-((3-fluoro-4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido	Lapdesf_20_TB12
	6-((3-fluoro-4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido	Lapdesf_20_TB13
	6-((3-fluoro-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido	Lapdesf_20_TB14

	6-((3-fluoro-4-morpholinofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1- <i>N</i> -óxido	Lapdesf_20_TB15
	6-((3-fluoro-4-thiomorfolinofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1- <i>N</i> -óxido	Lapdesf_20_TB16
	6-((4-(azepan-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1- <i>N</i> -óxido	Lapdesf_20_TB17

[58] 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.

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

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

[61] 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.

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

[63] 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.

[64] 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.

[65] 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.

[66] 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.

[67] 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.

[68] A seguir são apresentados, a título de exemplo, concretizações da preparação dos derivados benzofuroxanos, 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

[69] Preparação do composto benzofuroxano intermediários (20).

EXEMPLO 1

[70] Em um balão reacional de 50 mL, foi adicionado 5 g (28 mmols) de 4-cloro-3-nitro ácido benzoico (18) e 20 mL de DMSO. Em seguida, foi adicionado 1,61 g (24 mmols) de azida de sódio em pequenas porções para que a temperatura não ultrapassasse 80 °C. Ao término da adição, a mistura foi aquecida à 75 °C mantida sob agitação por 1 hora. Decorrido este tempo, a mistura reacional foi resfriada adicionando gelo. Em seguida, o produto foi extraído da fase aquosa com éter etílico (6 x 70 mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro à fase orgânica, para eliminação de resquícios de água, que foi filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O produto 4-azida-3-ácido benzoico (19) foi obtido como um sólido ou óleo amarelo.

[71] Em um balão reacional de 50 mL, foi dissolvido o composto (19) em 50 mL de tolueno anidro. Em seguida, o meio reacional foi mantido sob agitação em refluxo por 3 h. Após o tempo de reação, o solvente foi evaporado e em seguida foi adicionado 20 mL de acetato de etila juntamente com carvão ativado. A mistura foi filtrada a fim de remover o carvão ativado da mistura. O volume do solvente foi reduzido a aproximadamente 10 mL. Para o isolamento, foi adicionado 50 mL de éter de

petróleo a fim de favorecer a precipitação do produto e a solução foi deixada no refrigerador por 12 h a fim de completar a precipitação. A purificação do sólido precipitado foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [6 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 µm)] e fase móvel acetato de etila:hexano:ácido acético (9:1:1, v/v/v) em modo isocrático e fluxo de aproximadamente 25 mL/min com auxílio de uma bomba de pressão. O produto 6-carboxibenzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-óxido (20) apresentou-se como um sólido amarelo.

[72] Rendimento 78%; mp: 69-72 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.4; 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 168.8, 134.2, 132.9, 132.6, 129.2, 127.3, 117.2.

[73]

EXEMPLO 2

[74] Preparação do composto nitroaromático funcionalizado (39-55).

[75] Em um balão reacional de 25 mL, foi adicionado 1 g da amina cíclica correspondente (21-37) e 10 mL de acetonitrila. Em seguida, foi adicionado lentamente 2 equivalentes molares de trietilamina ou DIPEA. A reação foi mantida sob agitação por 30 minutos. Posteriormente, foi adicionado 1

equivalente molar de 3,4-difluornitrobenzeno (40). A reação foi mantida sob agitação em refluxo por 6 h. Após o tempo da reação, a mistura reacional foi resfriada em banho de gelo para forçar a precipitação do produto. Em seguida, o produto foi filtrado e lavado com acetato de etila. Quando necessário, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando como fase móvel diclorometano:hexano (70:30, v/v). Os produtos (39-55) foram obtidos como sólidos de coloração amarela ou laranja de acordo com as diferentes aminas cíclicas utilizadas como reagentes de partida.

1-(2-fluoro-4-nitrofenil)azepano (55)

Amarelo solido; rendimento 99%; mp: 32-33 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 15.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.71 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.57 (td, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 4H), 1.87 - 1.82 (m, 4H), 1.63 - 1.56 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 150.6; 149.0; 144.4; 136.7; 121.7; 113.8; 113.5; 113.3; 52.3; 28.5; 26.9. MS/ESI m/z: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$ 238.11, found: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 239.21.

4-(2-fluor-4-nitrofenil)tiomorfolina (54)

Laranja solido; rendimento 99%; mp: 54-56 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (dd, $J = 9.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 12.9, 2.6$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.59 - 3.56 (m, $J = 10.1$ Hz, 4H), 2.81 - 2.78 (m, $J = 10.2$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 153.9; 152.3; 146.0; 140.7; 121.1; 117.9; 112.9; 52.5; 27.5. MS/ESI m/z: calcd for

$C_{10}H_{11}FN_2O_2S$ 242.05, found: $[M + H]^+$ 243.10, $[M]^-$ 242.10.

4-(2-fluor-4-nitrofenil)morfolina (53)

Laranja solido; rendimento 96%; mp: 109-111 °C. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.99 (ddd, $J = 9.0, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 13.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.89 – 3.86 (m, $J = 9.5$ Hz, 4H), 3.29 – 3.26 (m, $J = 9.5$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 154.1; 152.4; 145.6; 141.0; 121.1; 117.0; 112.8; 66.7; 50.0. MS/ESI m/z : calcd for $C_{10}H_{11}FN_2O_3$ 226.08, found: $[M + H]^+$ 227.20, $[M]^-$ 226.20.

1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-fenilpiperazina (39)

Sólido laranja; rendimento 84%; mp: 181-184 °C. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.01 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.49 – 3.45 (m, 4H), 3.38 – 3.34 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 154.0, 152.4, 145.6, 140.8, 129.4, 121.1, 120.6, 117.2, 116.6, 112.6, 49.6, 49.2.

1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(p-tolil)piperazina (40)

Sólido laranja; rendimento 80%; mp: 181-184 °C. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.01 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 13.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.48 – 3.44 (m, $J = 10.0$ Hz, 4H), 3.32 – 3.29 (m, $J = 10.0$ Hz, 4H), 2.30 (s,

3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 154.0, 152.4, 145.6, 140.8, 130.2, 129.9, 121.1, 117.2, 116.9, 112.8, 49.9, 49.8, 20.6.

1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(4-metoxifenil)piperazina (41)

Sólido branco; rendimento 75%; mp: 181-184 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 13.1, 2.6 Hz, 1H), 6.99 – 6.96 (m, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 – 6.94 (m, J = 12.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 – 3.44 (m, J = 10.0 Hz, 4H), 3.26 – 3.23 (m, J = 10.0 Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 154.4, 154.0, 152.4, 145.6, 140.8, 121.1, 118.8, 117.2, 114.6, 112.8, 55.7, 50.8, 49.9.

1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(4-fluorofenil)piperazina (42)

Sólido amarelo; rendimento 98%; mp: 181-184 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 2H), 3.47 – 3.44 (m, J = 9.9 Hz, 4H), 3.29 – 3.25 (m, J = 9.9 Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 156.9, 154.1, 152.4, 145.5, 140.8, 121.1, 118.5, 117.3, 115.9, 112.8, 49.6, 49.4.

1-(4-clorofenil)-4-(2-fluor-4-nitrofenil)piperazina (43)

Sólido amarelo-alaranjado; rendimento 81%; mp: 181-184 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.96 (t, J = 8.8 Hz,

1H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 3.47 – 3.43 (m, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.34 – 3.31 (m, $J = 3.0$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 154.1; 152.4; 149.6; 145.5; 141.0; 129.2; 125.5; 121.1; 117.8; 117.3; 112.8; 49.6; 49.4. MS/ESI m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_2$ 335.08, found: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 336.11, $[\text{M}]^-$ 335.11.

1-(4-bromofenil)-4-(2-fluor-4-nitrofenil)piperazina (44)

Sólido amarelo-alaranjado; rendimento 85%; mp: 182-185 °C. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.45 – 3.42 (m, 4H), 3.32 – 3.29 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 152.9; 151.3; 149.8; 145.2; 139.6; 131.6; 121.3; 118.0; 117.5; 112.4; 110.4; 48.9; 47.7. MS/ESI m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrFN}_3\text{O}_2$ 379.03, found: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 380.03, $[\text{M}]^-$ 379.03.

4-(4-(2-fluor-4-nitrofenil)piperazin-1-il)anilina (45)

Sólido marrom; rendimento 95%; mp: 192-195 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 13.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.45 (dd, $J = 5.9, 4.1$ Hz, 4H), 3.20 (dd, $J = 6.0, 4.0$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 154.0; 152.3; 145.7; 144.1; 140.9; 140.7; 121.1; 119.2; 117.2; 116.3; 112.8; 51.1; 49.9. MS/ESI m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4$ 416.19, found: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 417.20, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 415.20.

4-(4-(2-fluor-4-nitrofenil)piperazin-1-il)benzoate de etila (46)

Sólido laranja; rendimento 70%; mp: 192-195 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.94 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.52 – 3.49 (m, $J = 10.0$ Hz, 4H), 3.48 – 3.45 (m, $J = 9.9$ Hz, 4H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 166.6, 154.0, 153.8, 152.3, 145.3, 140.9, 131.3, 121.1, 117.2, 114.1, 112.7, 60.6, 49.4, 47.7, 14.5.

1-(4-(4-(2-fluor-4-nitrofenil)piperazin-1-il)fenil)ethan-1-one (47)

Sólido amarelo; rendimento 74%; mp: 192-195 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.96 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.56 – 3.52 (m, $J = 5.5$ Hz, 4H), 3.49 – 3.45 (m, $J = 2.9$ Hz, 4H), 2.54 (s, $J = 3.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 196.7, 153.8, 145.2, 141.0, 130.6, 130.5, 128.5, 121.1, 117.2, 113.9, 112.9, 49.3, 47.5, 26.3.

1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(piridin-4-il)piperazina (50)

Sólido amarelo; rendimento 60%; mp: 192-195 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.01 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 12.9, 2.6$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.54 – 3.51 (m, $J = 10.3$ Hz, 4H), 3.46 – 3.43 (m, $J = 10.2$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 154.7, 152.3, 150.5, 145.2, 141.1, 121.1, 117.2, 112.9, 108.6, 49.1, 45.9.

1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-(piridin-2-il)piperazina (51)

Sólido amarelo; rendimento 87%; mp: 152-154 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.9, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 – 6.66 (m, 2H), 3.76 – 3.70 (m, J = 10.3 Hz, 4H), 3.46 – 3.40 (m, J = 10.3 Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 159.3; 154.0; 152.3; 148.1; 145.6; 140.7; 137.8; 121.1; 117.2; 114.1; 112.6; 107.3; 49.5; 45.2. MS/ESI m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ 302.12, found: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 303.21, $[\text{M}]^-$ 302.20.

2-(4-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)pirimidina (52)

Sólido amarelo o; rendimento 93%; mp: 190-192 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.04 – 3.98 (m, J = 10.3 Hz, 4H), 3.40 – 3.33 (m, J = 10.3 Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 161.6; 157.9; 154.0; 152.4; 145.7; 140.8; 121.1; 117.3; 112.8; 110.6; 49.6; 43.6. MS/ESI m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$ 303.11, found: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 304.21, $[\text{M}]^-$ 303.20.

(4-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)(fenil)metanone (49)

Sólido amarelo; rendimento 72%; mp: 190-192 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz,

1H), 7.93 (dd, $J = 12.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 5H), 6.93 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.04 – 3.59 (m, $J = 197.6$ Hz, 4H), 3.42 – 3.20 (m, $J = 65.6$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 170.7, 154.2, 145.3, 141.4, 135.3, 130.2, 128.8, 127.2, 121.1, 117.6, 112.9, 49.7, 47.6.

EXEMPLO 3

[76] Preparação do composto arilamina funcionalizado (**56-72**). Em um balão reacional de 50 mL, foi adicionado 1 g do nitro aromático correspondente (39-55), 3 equivalentes molares de NH_4Cl , 8 mL de água e 20 mL de etanol. Em seguida, após agitação vigorosa, foi adicionado lentamente 4 equivalentes molares de ferro. A reação foi mantida sob agitação em refluxo por 1 h. Após o tempo da reação, a mistura reacional foi filtrada em celite e lavada com metanol. O metanol foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi solubilizado em 50 mL de diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de bicarbonato de sódio e solução saturada de cloreto de sódio. Adicionou-se sulfato de sódio anidro à fase orgânica, para eliminação de resquícios de água, que foi filtrada e evaporada sob pressão reduzida. A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [6 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 μm)] e fase móvel

acetato de etila:hexano (5:5, v/v) em modo isocrático e fluxo de aproximadamente 25 mL/min com auxílio de uma bomba de pressão. Os produtos (**56-72**) foram obtidos como sólidos de coloração branca.

4-(azepan-1-il)-3-fluoroanilina (72)

Óleo preto; rendimento 51%. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.71 (dd, J = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 14.9, 2.5 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 4H), 1.70 – 1.66 (m, 4H), 1.58 – 1.55 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ: 156.1; 154.5; 143.5; 130.8; 120.4; 109.6; 102.2; 53.1; 28.8. MS/ESI m/z: calcd for C₁₂H₁₇N₂ 208.14, encontrado: [M + H]⁺ 209.20.

3-fluoro-4-tiomorfolinoanilina (71)

Sólido marrom; rendimento 79%; mp: 63-66 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 6.81 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 13.3, 2.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.24 – 3.16 (m, J = 10.0 Hz, 4H), 2.84 – 2.76 (m, J = 10.0 Hz, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 157.9; 156.3; 143.3; 133.0; 122.0; 110.7; 103.9; 54.1; 28.4. MS/ESI m/z: calcd for C₁₀H₁₃N₂S 212.08, encontrado: [M + H]⁺ 213.20.

3-fluoro-4-morfolinoanilina (70)

Sólido marrom; rendimento 76%; mp: 119-121 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 6.81 – 6.77 (m, 1H), 6.43

(dd, $J = 13.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 8.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.87 – 3.83 (m, $J = 9.3$ Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.98 – 2.94 (m, $J = 9.3$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 157.6; 156.0; 142.9; 131.8; 120.3; 110.7; 103.9; 67.3; 51.8. MS/ESI m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$ 196.10, encontrado: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 197.20.

3-fluoro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilina (56)

Sólido branco; rendimento 68%; mp: 181-184 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.29 (dd, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 13.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 2H), 3.18 – 3.10 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 156.1, 151.5, 142.9, 131.8, 129.9, 120.5, 120.0, 116.4, 110.7, 104.1, 51.5, 49.7.

3-fluor-4-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)anilina (57)

Sólido branco; rendimento 50%; mp: 181-184 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.85 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 13.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.31 – 3.28 (m, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.15 – 3.12 (m, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 156.0, 149.4, 142.9, 131.9, 129.8, 129.5, 120.5, 116.7, 110.7, 104.1, 51.6, 50.2, 20.5.

3-fluor-4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-

il)anilina (58)

Sólido branco; rendimento 74%; mp: 181-184 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.87 - 6.84 (m, J = 17.7 Hz, 3H), 6.45 (dd, J = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.26 - 3.22 (m, J = 9.7 Hz, 4H), 3.16 - 3.12 (m, J = 9.7 Hz, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 156.0, 154.0, 145.9, 142.9, 131.9, 120.5, 118.5, 114.5, 110.7, 104.1, 55.6, 51.6, 51.1.

3-fluor-4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)anilina (59)

Sólido branco; rendimento 76%; mp: 181-184 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 6.98 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95 - 6.92 (m, J = 4.6 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.25 (m, J = 4.7 Hz, 4H), 3.15 - 3.12 (m, J = 5.1 Hz, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 156.6, 156.1, 148.1, 143.0, 131.8, 120.6, 118.2, 115.7, 110.7, 103.9, 51.5, 50.7.

4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoroanilina (60)

Sólido branco; rendimento 13%; mp: 120-122 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.31 - 3.28 (m,

$J = 9.9 \text{ Hz}$, 4H), 3.14 – 3.10 (m, $J = 9.9 \text{ Hz}$, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 157.7; 156.1; 150.1; 143.1; 131.7; 129.1; 124.8; 120.6; 117.5; 110.7; 104.1; 103.9; 51.4; 49.7. MS/ESI m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3$ 305.11, encontrado: $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ 272.20.

4-(4-(4-bromofenil)piperazin-1-il)-3-fluoroanilina (61)

Sólido Marrom; rendimento 32%; mp: 184-187 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 6.88 – 6.85 (m, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 6.45 (dd, $J = 13.4$, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.4$, 2.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.33 – 3.29 (m, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 4H), 3.14 – 3.11 (m, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 157.7; 156.1; 150.4; 143.1; 132.0; 131.6; 120.7; 117.9; 112.1; 110.7; 104.1; 51.4; 49.5. MS/ESI m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrFN}_3$ 349.06, encontrado: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 350.11.

tert-butyl (4-(4-(4-amino-2-fluorofenil)piperazin-1-il)fenil)carbamato (65)

Sólido creme; rendimento 22%; mp: 181-183 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.85 (t, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.45 (dd, $J = 13.4$, 2.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.4$, 2.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.29 – 3.26 (m, 4H), 3.14 – 3.11 (m, 4H), 1.51 (s, 9H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 157.7; 156.1; 153.2; 147.7; 142.9; 131.9; 131.2; 120.6; 120.2; 117.3; 110.7; 104.1; 80.3; 51.5; 50.4; 28.5. MS/ESI m/z : calcd

for C₂₁H₂₇FN₄ 386.21, encontrado: [M + H]⁺ 387.21,
[M - H]⁻ 385.21.

4-(4-(4-amino-2-fluorfenil)piperazin-1-il)benzoato de etila (63)

solido branco; rendimento 50%; mp: 192-195 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.83 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.49 - 3.45 (m, J = 9.3 Hz, 4H), 3.13 - 3.09 (m, J = 9.4 Hz, 4H), 1.37 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 166.8, 156.1, 154.2, 143.1, 131.6, 130.3, 120.7, 120.4, 113.9, 110.7, 104.1, 60.5, 51.3, 48.0, 14.5.

1-(4-(4-(4-amino-2-fluorfenil)piperazin-1-il)fenil)ethan-1-ona (64)

Sólido branco; rendimento 74%; mp: 192-195 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 3.52 - 3.48 (m, J = 4.9 Hz, 2H), 3.13 - 3.08 (m, J = 5.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 196.7, 157.8, 143.2, 131.5, 130.6, 130.5, 127.8, 120.7, 113.6, 110.7, 104.1, 51.2, 47.8, 26.2.

3-fluor-4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)anilina (67)

Sólido branco; rendimento 46%; mp: 192-195 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.46 (m, J = 3.3 Hz, 2H), 3.13 - 3.06 (m, J = 3.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 156.1, 155.1, 150.3, 143.3, 131.4, 120.7, 110.7, 108.5, 104.0, 51.0, 46.4.

3-fluor-4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)anilina (68)

Sólido branco; rendimento 30%; mp: 92-95 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 6.7, 5.1 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 14.4, 2.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 4H), 2.92 - 2.89 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ: 159.0; 157.1; 155.5; 147.6; 145.5; 137.6; 129.0; 120.7; 113.1; 109.5; 107.1; 101.9; 51.1; 45.0. MS/ESI m/z: calcd for C₁₅H₁₇FN₄ 272.14, found: [M + H]⁺ 273.20.

3-fluoro-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)anilina (69)

Sólido branco; rendimento 61%; mp: 81-82 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 13.5, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.98 - 3.96 (m, J = 10.1 Hz,

4H), 3.57 (s, 2H), 3.03 – 3.00 (m, J = 10.1 Hz, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 161.8; 157.8; 157.7; 156.1; 143.0; 131.9; 131.9; 120.8; 110.7; 110.0; 104.1; 51.5; 44.1. MS/ESI m/z: calcd for C₁₄H₁₆FN₅ 273.14, encontrado: [M + H]⁺ 274.20.

(4-(4-amino-2-fluorfenil)piperazin-1-il)(fenil)methanona (66)

Sólido branco; rendimento 25%; mp: 190-192 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.44 – 7.40 (m, J = 1.7 Hz, 5H), 6.80 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.55 (m, J = 220.3 Hz, 6H), 3.08 – 2.84 (m, J = 88.2 Hz, 5H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 170.5, 157.8, 143.4, 135.8, 131.1, 129.8, 128.6, 127.2 121.1, 110.7, 104.0, 52.1, 48.1.

EXEMPLO 4

[77] Preparação do composto benzofuroxanos funcionalizado **(Lapdesf_20_TB1 - Lapdesf_20_TB17)**.

[78] Em um balão reacional de 25 mL, foi adicionado 0,1 g do benzofuroxano (20) (0,55 mmol) e 0,1 g de carbonildiimidazol (CDI) (0,66 mmol) em 7 mL de acetonitrila anidra. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1 h. Em seguida, adicionou-se 0,181 g da amina aromática correspondente (56-72) (0,66 mmol). A reação foi mantida sob agitação por 24 horas em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. A

purificação dos produtos foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [6 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 µm)] e fase móvel acetato de etila:hexano (9:1, v/v) em modo isocrático e fluxo de aproximadamente 25 mL/min com auxílio de uma bomba de pressão. Os produtos **Lapdesf_20_TB1 - Lapdesf_20_TB17**) foram obtidos como sólidos de coloração variada.

- 6-((3-fluoro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB1**); Sólido amarelo; rendimento 67%; mp: 203-204 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.60 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 14.8, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 9.8 Hz, 4H), 3.14 (d, *J* = 9.7 Hz, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.7, 155.1, 150.9, 136.0, 134.6, 133.5, 132.8, 132.3, 132.0, 129.0, 119.3, 119.1, 116.5, 115.6, 113.5, 108.6, 50.3, 48.4.
- 6-((3-fluoro-4-(4-(*p*-toluil)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB2**); Sólido amarelo; rendimento 65%; mp: 206-207 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.60 (s, 1H), 8.44 - 8.23 (m, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.74 (m, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 14.8, 2.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* =

8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.24 - 3.21 (m, J = 4.2 Hz, 4H), 3.15 - 3.12 (m, J = 4.9 Hz, 4H), 2.21 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.9, 155.1, 148.9, 136.1, 134.6, 133.6, 133.5, 132.8, 132.0, 129.4, 127.9, 119.3, 116.5, 115.9, 108.6, 50.3, 48.9, 20.0.

- 6-((3-fluoro-4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB3**); Sólido amarelo; rendimento 55%; mp: 190-191 °C. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.57 (s, 1H), 8.44 - 8.21 (m, J = 32.5 Hz, 1H), 8.03 - 7.73 (m, J = 9.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 14.8, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.16 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 5.3 Hz, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.7, 155.0, 153.1, 145.3, 136.1, 134.6, 133.5, 132.8, 132.4, 132.0, 119.2, 117.6, 116.4, 114.2, 108.6, 55.1, 50.3, 49.8.
- 6-((3-fluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB4**); Sólido marrom claro; rendimento 37%; mp: 190-191 °C. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.59 (s, 1H), 8.46 - 8.22 (m, 1H), 8.04 - 7.74 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.7; 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 14.8; 2.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 7.03 -

7.00 (m, 2H), 3.25 – 3.22 (m, 4H), 3.16 – 3.13 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.9, 157.0, 155.4, 147.8, 133.6, 133.3, 133.0, 132.8, 132.6, 132.0, 119.3, 117.4, 116.5, 116.4, 115.4, 108.6, 50.3, 49.2.

- 6-((4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB5**); Sólido branco; rendimento 10%; mp: 232-235 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.60 (s, 1H), 8.46 – 8.23 (m, 1H), 8.03 – 7.76 (m, 2H), 7.71 (dd, *J* = 14.8; 2.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.7; 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.30 – 3.28 (m, 4H), 3.15 – 3.12 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.9, 155.1, 149.7, 135.9, 133.6, 133.4, 133.0, 132.9, 132.6, 132.0, 128.7, 128.6, 119.3, 117.1, 116.5, 116.4, 50.1, 48.2.
- 6-((4-(4-(4-bromofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB6**); Sólido marrom claro; rendimento 33%; mp: 232-235 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.60 (s, 1H), 8.45 – 8.22 (m, 1H), 8.03 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (dd, *J* = 14.7; 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.31 – 3.28 (m, 4H), 3.15 – 3.11 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 163.0, 155.1, 150.1, 135.9, 133.7, 133.6, 132.8, 132.0, 131.6, 131.5, 119.3, 117.5,

116.5, 116.4, 110.3, 108.6, 50.1, 48.1.

- 6-((4-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB7**); Sólido amarelo; rendimento 97%; mp: 232-235 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.73 (s, 1H), 8.48 – 8.27 (m, 1H), 8.05 – 7.80 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 14.8; 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.11 (d, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.06 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.4, 155.0, 142.4, 139.0, 136.7, 135.3, 134.2, 133.9, 133.5, 133.1, 132.7, 118.2, 116.5, 114.7, 108.7, 50.6, 50.5.
- 6-((4-(4-(4-(etóxicarbonil)fenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB8**); Sólido amarelo-alaranjado; rendimento 54%; mp: 200-202 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.61 (s, 1H), 8.42 – 8.,24 (m, 1H), 8.08 – 7.87 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.51 – 3,45 (m, 4H), 3.15 – 3.12 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 165.6, 162.9, 153.8, 135.9, 135.8, 134.6, 133.7, 133.3, 132.6, 131.4, 130.7, 119.4, 118.7, 116.5, 116.4, 113.6, 59.9, 50.0,

46.6, 14.3.

- 6-((4-(4-(4-acetilfenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB9**); Sólido marrom claro; rendimento 27%; mp: 232-235 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.59 (s, 1H), 8.44 – 8.23 (m, 1H), 8.04 – 7.86 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 14.7; 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.52 – 3.48 (m, 4H), 3.15 – 3.12 (m, 4H), 2.46 (s, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 195.7, 162.7, 155.1, 135.9, 135.8, 135.1, 134.6, 133.7, 132.8, 132.0, 130.1, 119.4, 116.5, 116.4, 113.3, 108.6, 50.0, 46.8, 26.1.
- 6-((4-(4-(4-((tert-butoxicarbonil)amino)fenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB10**); Sólido amarelo; rendimento 35%; mp: 232-235 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.58 (s, 1H), 8.44 – 8.21 (m, 1H), 8.05 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (dd, *J* = 14.8; 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.7; 1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.46 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.7, 155.0, 153.4, 146.3, 136.0, 134.6, 133.5, 132.8, 132.0, 131.1, 119.3, 119.2, 116.4, 116.2, 108.6, 78.5, 50.3, 49.2, 28.2.

- 6-((4-(4-benzoilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB11**); Sólido amarelo; rendimento 30%; mp: 232-235 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.59 (s, 1H), 8.44 – 8.22 (m, 1H), 8.00 – 7.73 (m, 2H), 7.69 (dd, *J* = 14.6; 2.2 Hz, 1H), 7.48 – 4.43 (m, 6H), 7.09 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.85 – 3.46 (m, 4H), 3.11 – 2.92 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 169.0, 162.2, 155.1, 135.8, 135.7, 134.8, 134.6, 133.9, 133.8, 129.6, 128.5, 127.0, 119.7, 116.4, 108.6, 50.6, 47.2.
- 6-((3-fluoro-4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB12**); Sólido amarelo-alaranjado; rendimento 60%; mp: 222-225 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.65 (s, 1H), 8.43 – 8.28 (m, 1H), 8.23 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 8.02 – 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 4H), 3.15 – 3.10 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.8, 155.3, 153.5, 146.3, 135.6, 133.9, 133.8, 133.0, 132.0, 124.8, 119.5, 116.5, 116.4, 108.1, 108.0, 49.8, 45.6.
- 6-((3-fluoro-4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenil)carbamoil) benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB13**); Sólido amarelo-alaranjado; rendimento 50%; mp: 196-197 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.59 (s, 1H), 8.41 –

8.22 (m, 1H), 8.14 (dd, $J = 4.8; 1.2$ Hz, 1H), 8.02 – 7.75 (m, 2H), 7.71 (dd, $J = 14.7; 2.1$ Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.7; 1.4$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 6.8; 5.1$ Hz, 1H), 3.66 – 3.62 (m, 4H), 3.11 – 3.07 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.6, 158.9, 155.1, 147.6, 137.6, 136.1, 135.0, 133.6, 132.3, 132.0, 124.8, 119.4, 116.4, 113.2, 108.6, 107.2, 50.1, 44.7.

- 6-((3-fluoro-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB14**); Sólido marrom claro; rendimento 58%; mp: 203-204 °C. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.58 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 8.36 – 8.21 (m, 1H), 8.02 – 7.75 (m, 2H), 7.71 (dd, $J = 14.7; 2.1$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.7; 1.3$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.91 – 3.87 (m, 4H), 3.07 – 3.03 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 162,7, 161,2, 158,0, 155,1, 136,1, 135,1, 133,7, 132,8, 132,3, 132,0, 124,8, 119,5, 116,4, 108,6, 108,4, 50,2, 43,3.
- 6-((3-fluoro-4-morpholinofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB15**); Sólido amarelo-alaranjado; rendimento 40%; mp: 192-193 °C. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.57 (s, 1H), 8.46 – 8.20 (m, $J = 25.6$ Hz, 1H), 8.01 – 7.72 (m, $J = 9.7$ Hz, 2H), 7.68 (dd, $J = 14.9, 2.2$

Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.76 – 3.72 (m, 4H), 3.00 – 2.96 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.8, 155.0, 136.0, 134.9, 133.5, 132.8, 132.3, 132.0, 124.8, 119.0, 116.4, 108.5, 66.1, 50.6.

- 6-((3-fluoro-4-tiomorfolinofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB16**); Sólido amarelo; rendimento 13%; mp: 232-235 °C. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.57 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 – 7.73 (m, $J = 37.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.22 (s, 4H), 2.75 (s, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.8, 155.2, 137.0, 135.0, 133.9, 132.8, 132.4, 132.0, 124.8, 120.4, 116.4, 108.5, 53.0, 27.2.
- 6-((4-(azepan-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB17**); Sólido amarelo alaranjado; rendimento 33%; mp: 232-235 °C. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.55 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 9.4; 0.9$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 9.4; 1.3$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 16.1; 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.9; 1.9$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 10.2; 9.0$ Hz, 1H), 3.32 – 3.30 (m, 4H), 1.78 – 1.74 (m, 4H), 1.57 – 1.54 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ : 163,2, 152,5, 136,0, 132,7, 131,9, 130,0, 117,0, 117,0, 116,6, 116,5, 116,0, 109,1, 51,6, 28,4, 26,6.

**ENSAIOS IN VITRO DE DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE
ANTIMICOBACTERIANA E ENSAIOS DE CITOTOXICIDADE**

[79] Para os ensaios biológicos contra o *Mycobacterium tuberculosis* e os ensaios de citotoxicidade as seguintes metodologias foram utilizadas:

EXEMPLO 5

**Determinação da atividade anti - *Mycobacterium tuberculosis*
in vitro dos compostos**

[80] Para os ensaios biológicos contra o *Mycobacterium tuberculosis* e os ensaios de citotoxicidade as seguintes metodologias foram utilizadas (Palomino, J.; Martin, A.; Camacho, M.; Guerra, H.; Swings, J.; Portaels, F. Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2002**, 46, 2720-2722):

[81] A Concentração Inibitória Mínima - ou CIM - foi determinada empregando método de redução da resazurina em microplacas (REMA), já conhecida do estado da técnica.

[82] Em uma microplaca estéril de 96 orifícios (como aquela mostrada na Figura 9) foram depositados os seguintes volumes de meio Middlebrook 7H9 enriquecido com OADC: 150 μL nos controles dos compostos analisados (coluna 1); 200 μL na coluna de hidratação (coluna 12); 100 μL nos controles positivos (coluna 11) e 100 μL nos demais orifícios da placa (colunas 2 à 10).

[83] Em seguida, foram acrescentados 100 μL de composto em cada orifício da coluna 2 e foi realizada a diluição seriada até a coluna 10, de maneira a se obter concentrações variáveis dos controles (de 0,01 a 1,00 $\mu\text{g/mL}$) e dos compostos (de 0,09 a 25,00 $\mu\text{g/mL}$) na própria placa. Na coluna 1, foram depositados 50 μL dos compostos para controle de esterilidade.

[84] As cepas de *M. tuberculosis* foram cultivadas até escala 1 de McFarland e diluídas até atingir a concentração de 10^5 UFC/mL. A seguir, 100 μL da suspensão bacteriana foi inoculada em cada um dos orifícios entre as colunas 2 até 11. A microplaca foi incubada à 37 °C, em estufa a 5% de CO_2 por 7 dias.

[85] Após incubação, foi adicionado o volume de 30 μL da resazurina diluída em água estéril (0,01%) por toda placa, sendo esta reincubada à 37 °C por 24 horas.

[86] Após este período, foi realizada a leitura da fluorescência a 530/590 nm em equipamento específico. O revelador age como indicador da

multiplicação celular e/ou viabilidade: a cor azul representa a ausência de multiplicação/viabilidade celular e a rosa representa a multiplicação ou presença de viabilidade.

[87] A CIM é definida como a menor concentração do composto capaz de inibir a multiplicação de 90% das bactérias, ou seja, a menor concentração do composto capaz de impedir a mudança da cor azul para a rosa. Compostos que apresentaram CIM menor ou igual a 5 μM foram considerados promissores. A Figura 9 representa esquematicamente o preparo da microplaca para o método de redução da resazurina em microplacas (REMA) .

EXEMPLO 6

Determinação da Citotoxicidade (IC₅₀) dos Compostos (Pavan, F.R.; Maia, P.I.D.S.; Leite, S.R. a; Deflon, V.M.; Batista, A. a.; Sato, D.N.; Franzblau, S.G.; Leite, C.Q.F. Thiosemicarbazones, Semicarbazones, Dithiocarbazates and Hydrazide/hydrazones: Anti - Mycobacterium Tuberculosis Activity and Cytotoxicity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 1898-1905).

[88] Após a confluência celular, as células MRC-5 foram retiradas das garrafas de cultivo utilizando solução de tripsina/EDTA e contadas em câmara de Neubauer, a fim de ajustar a concentração.

[89] Para cada ensaio de citotoxicidade, foram semeadas $2,5 \times 10^5$ células/mL em microplaca de 96 orifícios (vide Figura 10), permitindo um volume

final de 100 μ L e incubadas por 24h a 37 °C com 5% CO₂ para permitir a adesão celular antes da análise com os compostos.

[90] Após o período de incubação, os compostos foram acrescentados a partir da coluna 2 em concentrações de 100 mg/mL e submetidos à diluição seriada em meio DMEM com intervalo de 0,39 à 100 μ g/mL. Assim, a placa foi incubada por 24h a 37°C em estufa a 5% de CO₂.

[91] Após esta segunda incubação, 50 μ L de resazurina foi aplicada em cada orifício da placa, numa concentração de 0,01% e incubadas por 3 h para, após este período, ser realizada a leitura final baseada na interpretação da fluorescência. O valor de IC₅₀ é definido como a maior concentração do composto em que 50% das células permanecem viáveis.

[92] A Figura 10 representa esquematicamente o preparo da microplaca para a determinação da citotoxicidade (IC₅₀).

EXEMPLO 6

Determinação do índice de seletividade (IS)

[93] A critério de seleção dos compostos utilizou-se o cálculo do índice de seletividade, dado pela razão entre o IC₅₀ e a CIM₉₀ ($IS = IC_{50} / CIM_{90}$) (Pavan, F.R.; Maia, P.I.D.S.; Leite, S.R. a; Deflon, V.M.; Batista, A. a.; Sato, D.N.; Franzblau, S.G.; Leite, C.Q.F. Thiosemicarbazones,

Semicarbazones, Dithiocarbazates and Hydrazide/hydrazones: Anti - Mycobacterium Tuberculosis Activity and Cytotoxicity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 1898-1905).

[94] Foram consideradas promissoras as moléculas cujo IS se igualou ou foi superior a 10, ou seja, a concentração na qual o composto é citotóxico dista em pelo menos 10 vezes da qual ele é ativo contra o bacilo da tuberculose.

Tabela 1. Valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM₉₀) dos compostos benzofuroxanos e controles (rifampicina e linezolida) frente cepa padrão H₃₇Rv (ATCC 27294), Concentração Inibitória (IC₅₀) frente células MRC-5 (ATCC CCL-171) e Índice de Seletividade (IS=IC/CIM).

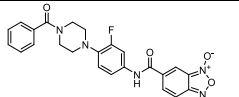
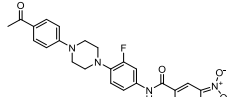
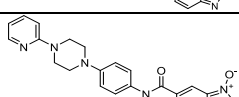
Lapdesf_20_TB11		461,45	1,13	2,45	12,98	28,14	11,49
Lapdesf_20_TB9		475,48	0,74	1,56	>100	>210,31	>134,68
TB 29		416,44	1,04	2,50	>100	>240,13	>96,15
Rifampicina	C ₄₃ H ₅₈ N ₄ O ₁₂	822,94	0,04	0,05	>100	>121,51	>2500,00
Linezolida	C ₁₆ H ₂₀ FN ₃ O ₄	337,35	0,25	0,74	n.d.	n.d.	n.d.
N.D.=não determinado							

Tabela 2. Valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM₉₀) dos compostos benzofuroxanos e controles (isoniazida, rifampicina, amicacina e gatifloxacina) frente isolados clínicos com diferentes perfis de resistência (mg/mL).

Compostos Lapdesf	CF 61	CF 44	CF 184	CF 171
Lapdesf 20 TB1	10,93	6,1	2,38	n.d.
Lapdesf 20 TB2	2,64	2,67	3,01	n.d.
Lapdesf 20 TB3	4,67	0,55	0,57	n.d.
Lapdesf 20 TB5	0,35	6,1	0,71	24,78
Lapdesf 20 TB4	2,1	4,03	4,88	6,26
Lapdesf 20 TB8	1,85	0,93	1,13	n.d.
Lapdesf 20 TB12	6,48	22,89	7,00	n.d.
Lapdesf 20 TB13	0,25	2,05	0,42	0,11
Lapdesf 20 TB14	4,1	0,48	0,41	0,40
Lapdesf 20 TB15	0,65	4,42	1,87	n.d.
Lapdesf 20 TB16	0,1	0,22	0,14	0,1
Lapdesf 20 TB6	5,63	0,66	0,59	18,56
TB 15	10,08	16,64	10,42	n.d.
Lapdesf 20 TB17	1,85	0,75	0,48	0,72

Lapdesf 20 TB7	2,17	0,36	0,27	2,04
Lapdesf 20 TB10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Lapdesf 20 TB11	3,19	2,46	0,57	0,42
Lapdesf 20 TB9	7,99	11,16	0,55	5,78
TB 29	0,7	1,5	0,77	0,18
Isoniazida	>25,00	>25,00	>25,00	9,81
Rifampicina	>25,00	0,10	0,10	>25,00
Amicacina	>25,00	0,87	0,36	0,14
Gatifloxacina	1,16	0,10	0,10	1,00

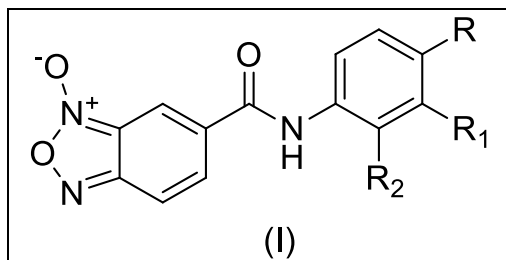
Tabela 3. Valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM₉₀) dos fármacos controles relacionados aos limites para determinação de resistência bacteriana segundo HEYSELL e colaboradores (2015).

Controles	H₃₇Rv MIC (ug/mL)	Resistente acima de:
Isoniazida	0.5-1.0	0.5
Rifampicina	0.5	0.5
Gatifloxacina	0.03-0.25	0.25
Amicacina	0.5-1.0	1.0

[95] Embora a invenção tenha sido amplamente descrita, é óbvio para aqueles versados na técnica que várias alterações e modificações moleculares podem ser feitas visando aprimoramento do projeto sem que as referidas alterações não estejam cobertas pelo escopo da invenção, incluindo aqui, os diversos bioisómeros do sistema benzofuroxano, entre outros.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos derivados benzofuroxanos
CARACTERIZADOS POR compreenderem a fórmula geral (I):



Onde:

- benzofuroxano possa ser substituído por biossteros, a exemplo do benzofurazano, benzoboroxol, benzoxaborol, nitro-anilinas, ácidos borônicos, indol, benzimidazol, benzotriazol;
- R1 representa xx;
- R2 representa H; F; CF₃; CH₃; Cl, Br, OH, NH₂, SH, SCH₃; OCH₃; B(OH)₂; NO₂; COOH; SO₃H; CONH₂; SO₂NH₂.
- R3 representa H; F; CF₃; CH₃; Cl, Br, OH, NH₂, SH, SCH₃; OCH₃; B(OH)₂; NO₂; COOH; SO₃H; CONH₂; SO₂NH₂; morfolina; piperazine; piperidina.
- amida possa ser substituído por biossteros, a exemplo do oxazol, oxadiazol, diazol, tiodiazol, tiazol, -CF₃NH-.

2. Processo de obtenção de compostos derivados benzofuroxanos, conforme definidos na reivindicação 1, **CARACTERIZADO POR** compreender as reações de acoplamento envolvendo derivados benzofuroxanos ou bioissteros devidamente funcionalizados com os derivados arilaminas

funcionalizados, levando a formação das amidas.

3. Compostos derivados benzofuroxanos compreendidos na fórmula geral I, **CARACTERIZADO POR** ser:

- 6-((3-fluoro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido (**Lapdesf_20_TB1**);
- 6-((3-fluoro-4-(4-(p-toluil)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido (**Lapdesf_20_TB2**);
- 6-((3-fluoro-4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido (**Lapdesf_20_TB3**);
- 6-((3-fluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido (**Lapdesf_20_TB4**);
- 6-((4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido (**Lapdesf_20_TB5**);
- 6-((4-(4-(4-bromofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido (**Lapdesf_20_TB6**);
- 6-((4-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido (**Lapdesf_20_TB7**);
- 6-((4-(4-(4-(etóxicarbonil)fenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadi

- azol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB8**);
- 6-((4-(4-(4-acetilfenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB9**);
 - 6-((4-(4-(4-((tert-butoxicarbonil)amino)fenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB10**);
 - 6-((4-(4-benzoilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB11**);
 - 6-((3-fluoro-4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB12**);
 - 6-((3-fluoro-4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB13**);
 - 6-((3-fluoro-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB14**);
 - 6-((3-fluoro-4-morpholinofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB15**);
 - 6-((3-fluoro-4-tiomorfolinofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB16**);

- 6-((4-(azepan-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-*N*-óxido (**Lapdesf_20_TB17**);

•

4. Uso de compostos derivados benzofuroxanos, conforme definidos na reivindicação 1, **CARACTERIZADO POR** estar no preparo de composições farmacêuticas como fármacos ou pró-fármacos na prevenção e tratamento de doenças infecciosas, incluindo aquelas causadas por micobactérias.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO POR** ser ainda no tratamento de tuberculose, em cepas sensíveis, latentes, MDR-TB e XDR-TB.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO POR** ser ainda no tratamento de infecções por micobacterias não tuberculosas, a exemplo daquelas pertencentes ao complexo *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. scrofulaceum*, *M. leprae*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* e *M. chelonae*.

7. Uso de compostos derivados benzofuroxanos, conforme definidos na reivindicação 3, **CARACTERIZADO POR** estar no preparo de composições farmacêuticas como fármacos ou pró-fármacos na prevenção e tratamento de doenças infecciosas incluindo aquelas causadas por micobactérias.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO POR** ser o composto (6-((3-fluoro-4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenil)carbamoil) benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido (**Lapdesf_20_TB13**) para tratamento da tuberculose.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO POR** ser o composto 6-((3-fluoro-4-tiomorfolinofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5] oxadiazol 1-N-óxido (**Lapdesf_20_TB16**) para tratamento da tuberculose.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO POR** ser o composto 6-((4-(azepan-1-il)-3-fluorofenil)carbamoil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-N-óxido (**Lapdesf_20_TB17**) para tratamento da tuberculose.

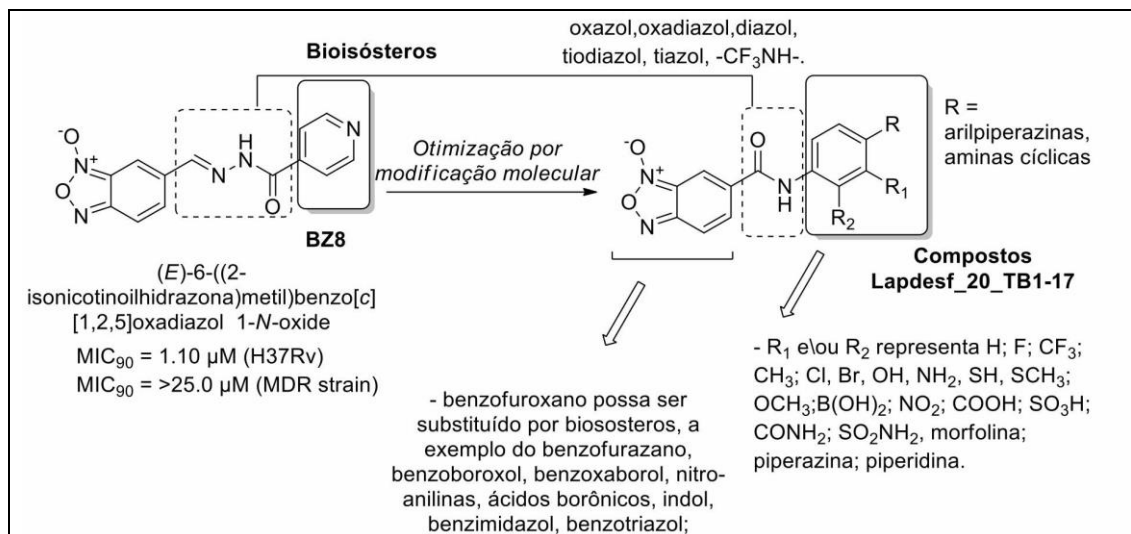


FIG. 1

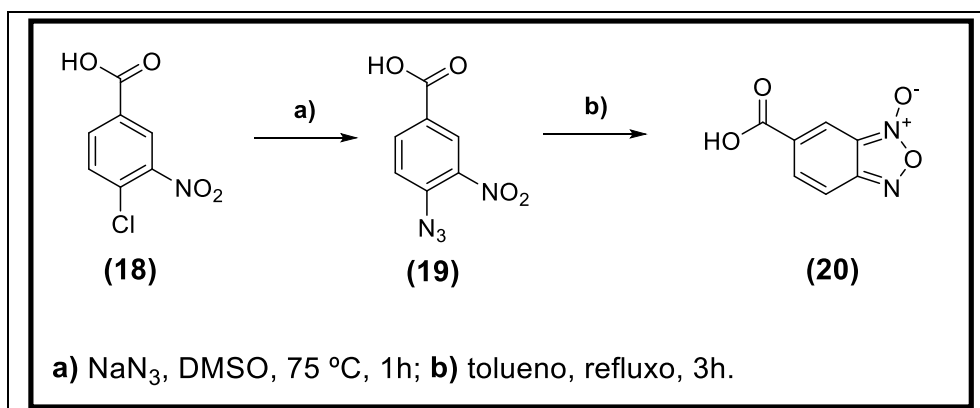


FIG. 2

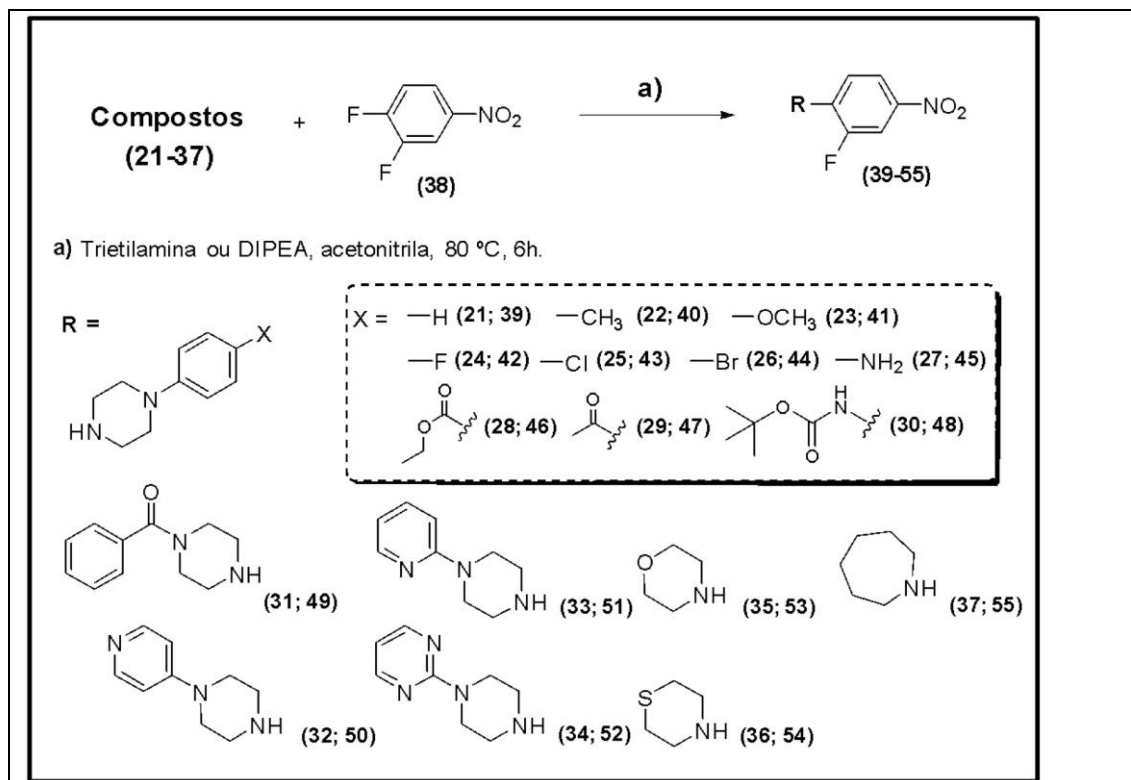


FIG. 3

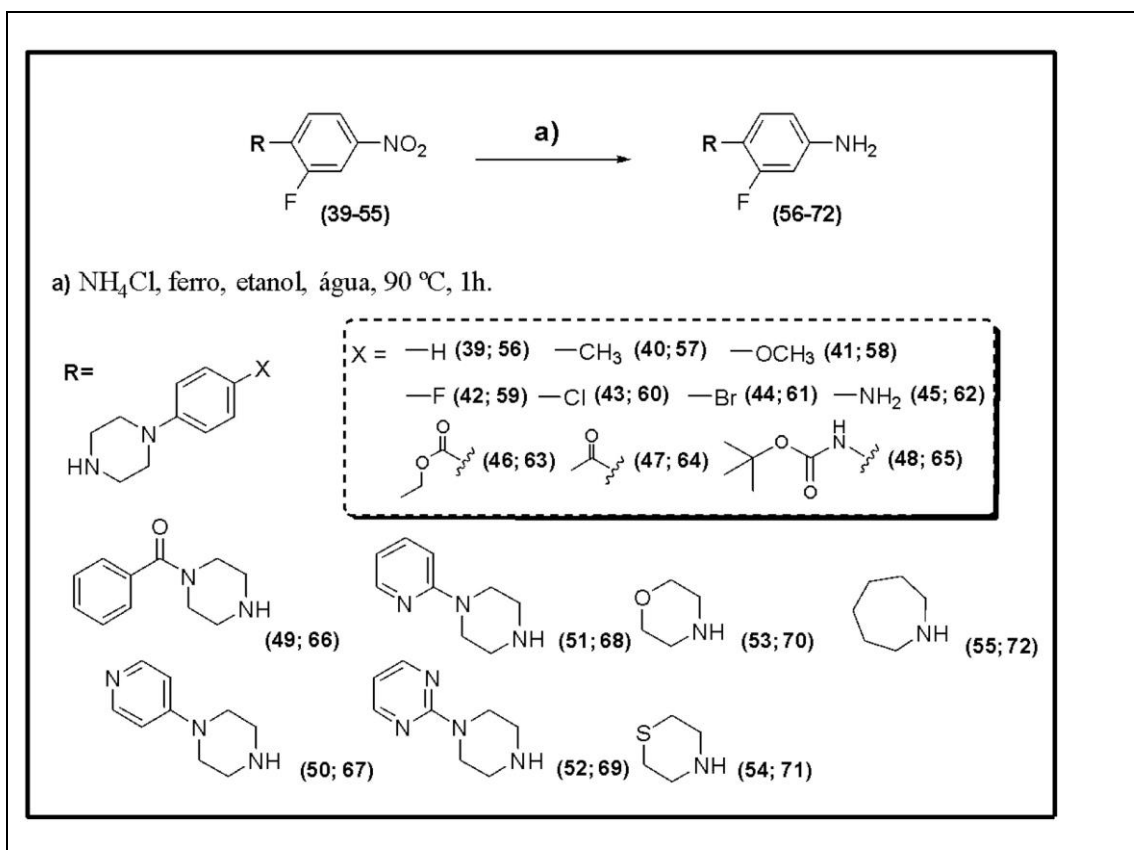


FIG. 4

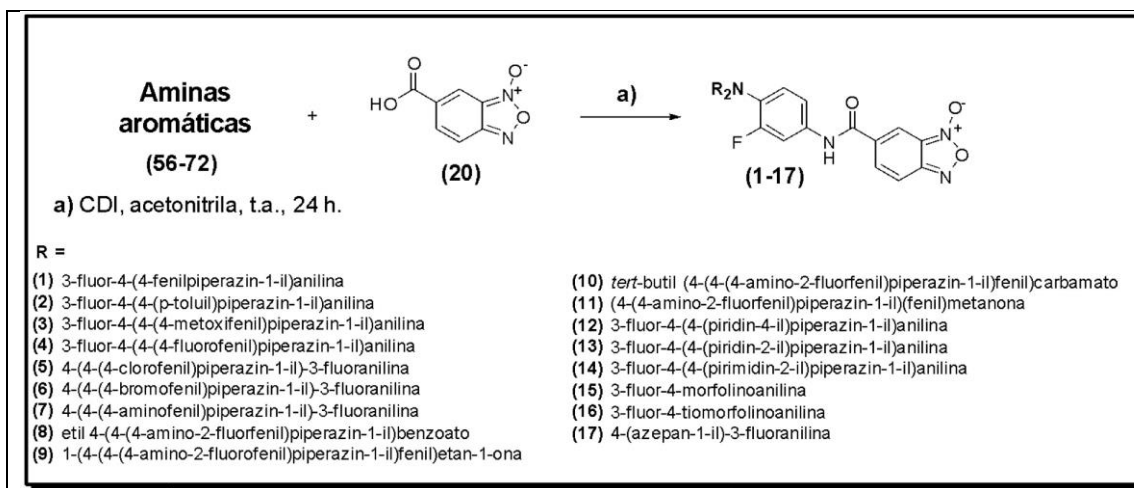
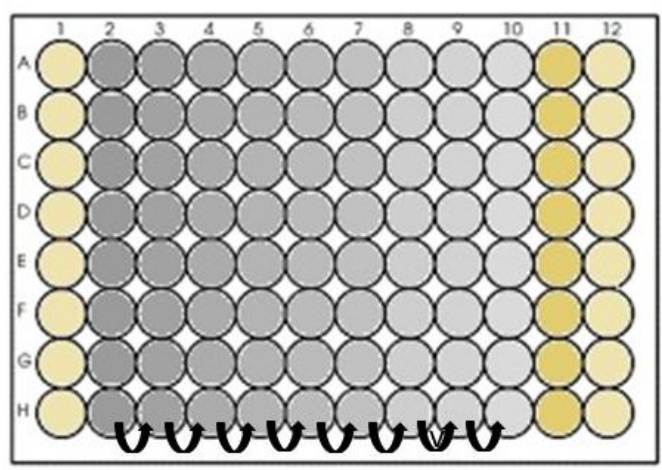
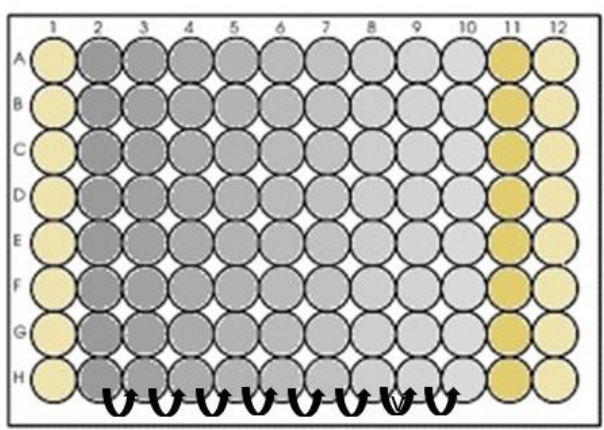


FIG. 5



Coluna 1 - Controle de Esterilidade: 150 μ L meio + 50 μ L de composto
 Coluna 2 a 10: 100 μ L meio + diluição seriada + 100 μ L de bactérias
 Coluna 11 - Controle Positivo: 100 μ L meio + 100 μ L de bactérias
 Coluna 12 - Controle Negativo: 200 μ L de meio

FIG. 6



Coluna 1 - Controle de Esterilidade: 50 μ L meio + 50 μ L de composto
 Coluna 2 a 10: células aderidas + 100 μ L meio + diluição seriada
 Coluna 11 - Controle Positivo: células aderidas + 100 μ L meio
 Coluna 12 - Controle Negativo: 100 μ L de meio

FIG. 7

RESUMO**COMPOSTOS DERIVADOS BENZOFUROXANOS, PROCESSOS DE OBTENÇÃO
DOS MESMOS E SEUS USOS**

Esta invenção se insere no campo da Saúde Humana, e descreve processos para a preparação e os usos de moléculas derivadas de benzofuroxano úteis ao tratamento de doenças infecciosas, incluindo aquelas causadas por micobactérias tuberculosas e não tuberculosas. Mais especificamente, os compostos demonstraram efeito contra formas virulentas sensíveis (H37Rv) e isolados clínicos resistentes de *M. tuberculosis* - MDR-TB e XDR-TB. Todas as moléculas apresentaram índices superior a 10 em cultura de células MRC-5. Desta forma, a invenção tem por objetivo trazer alternativas terapêuticas ao tratamento de doenças infecciosas, principalmente tuberculose em suas formas sensíveis, latentes e resistentes (MDR-TB e XDR-TB).