



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

(21) BR 102014031562-4 A2

(22) Data do Depósito: 17/12/2014

(43) Data da Publicação: 19/07/2016



* B R 1 0 2 0 1 4 0 3 1 5 6 2 4

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

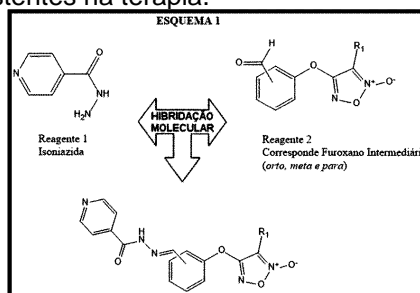
(51) Int. Cl.: C07D 271/08; A61K 31/4245; A61P 31/06

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

(72) Inventor(es): JEAN LEANDRO DOS SANTOS, CHUNG MAN CHING, FERNANDO ROGÉRIO PAVAN, GUILHERME FELIPE DOS SANTOS FERNANDES, LEONARDO BIANCOLINO MARINO, PAULA CAROLINA DE SOUZA

(74) Procurador(es): FABÍOLA DE MORAES SPIANDORELLO

(57) Resumo: COMPOSTOS DERIVADOS FUROXÂNICOS, COMPOSTOS DERIVADOS FUROXÂNICOS INTERMEDIÁRIOS, PROCESSOS DE OBTENÇÃO DOS MESMOS E SEUS USOS. Esta invenção descreve compostos derivados furoxânicos e compostos derivados furoxânicos intermediários, bem como o processo de obtenção dos mesmos e seus usos, incluindo o uso no tratamento de doenças causadas por micobactérias, tais como a tuberculose. Mais especificamente os novos compostos derivados furoxânicos agem sobre o Mycobacterium tuberculosis de maneira distinta, através da potente atividade antituberculose da isoniazida, bem como da liberação de óxido nítrico pela subunidade furoxânica. Sendo o óxido nítrico um importante mediador químico produzido por macrófagos durante a infecção pelo Mycobacterium tuberculosis, atuando na inibição de processos anabólicos do bacilo, como síntese de DNA, RNA e proteínas. A invenção tem por objetivo minimizar as principais dificuldades do tratamento da tuberculose, ou seja, o tratamento da forma latente da doença e das formas resistentes aos fármacos já existentes na terapia.



**COMPOSTOS DERIVADOS FUROXÂNICOS, COMPOSTOS DERIVADOS
FUROXÂNICOS INTERMEDIÁRIOS, PROCESSOS DE OBTENÇÃO DOS
MESMOS E SEUS USOS**

Campo da invenção

[001] A presente invenção se refere a compostos derivados furoxânicos e compostos derivados furoxânicos intermediários, bem como aos processos de obtenção dos mesmos e seus usos, incluindo o uso no tratamento de doenças causadas por micobactérias, tais como a tuberculose.

Fundamentos da invenção

[002] A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Ela geralmente afeta os pulmões (TB pulmonar), mas também pode afetar outros órgãos (TB extrapulmonar). A doença é transmitida pelo ar quando pessoas que estão doentes com TB pulmonar expõem as micobactérias, principalmente através da tosse (World Health Organization, 2013).

[003] Atualmente a tuberculose é a segunda principal causa de morte por doenças infecciosas no mundo, atrás apenas do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Dados da Organização Mundial da Saúde apontaram 8.6 milhões de novos casos no mundo, levando 1.3 milhões de pessoas a óbito em 2012 (World Health Organization, 2013).

[004] O bacilo da tuberculose é um patógeno intracelular aeróbico estrito que necessita de oxigênio para crescer e se multiplicar. Por ser capaz de sobreviver e de se multiplicar no interior de células fagocitárias, é considerado um parasito intracelular facultativo, de virulência variável. Normalmente, no processo de infecção

pelo bacilo da tuberculose, o mesmo se instala no organismo humano, geralmente sendo o pulmão o principal órgão afetado, porém a micobactéria pode se disseminar para outros órgãos através da corrente sanguínea, podendo vir a causar formas extrapulmonares da doença.

[005] No interior do pulmão, os bacilos são fagocitados pelos macrófagos alveolares e pelos pneumócitos tipo II.

[006] Após a fagocitose dos bacilos, inicia-se, dentro do citoplasma do macrófago, um mecanismo de fusão do fagossoma contendo o *Mycobacterium tuberculosis* com um lisossoma repleto de substâncias lesivas visando à destruição da bactéria. O fagolisossoma formado fica ligado ao bacilo por meio de receptores de complemento e do receptor de manose, principalmente.

[007] Dentro do fagolisossoma, o ambiente é hostil para o *Mycobacterium tuberculosis*, que sofre a ação do pH ácido e de intermediários reativos de oxigênio (ROIs) e de nitrogênio (RNIs), de enzimas lisossômicas, de peptídeos tóxicos e do interferon-gama (IFN- γ). Aparentemente, os RNIs são a arma mais potente do macrófago contra as micobactérias virulentas.

[008] Após fagocitar o *Mycobacterium tuberculosis*, o macrófago libera quimiocinas que atraem e ativam monócitos, neutrófilos, linfócitos e outras células inflamatórias que se conjugam visando à destruição do bacilo. Este complexo de células produz um meio repleto de citocinas. Entre estas citocinas, o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) apresenta um importante papel, induzindo a formação de intermediários reativos de

nitrogênio e a necrose de caseificação.

[009] Os linfócitos T CD4+ também apresentam importante papel na defesa do organismo contra bacilo, secretando citocinas lesivas à bactéria e induzindo a produção de óxido nítrico (NO) pelo macrófago. Com a chegada dos linfócitos T ao local da infecção, tem início a lesão granulomatosa característica da tuberculose. O granuloma é formado por células gigantes, derivadas dos macrófagos, e por linfócitos T, que tentam conter a disseminação do BK. Com o desenvolvimento da imunidade celular, o centro do granuloma sofre um processo de necrose de caseificação. O meio necrótico é hostil ao *Mycobacterium tuberculosis*, que deprime sua atividade metabólica e fica dormente, condição na qual pode sobreviver por décadas. Mesmo deprimindo seu metabolismo, o bacilo pode proliferar dentro do granuloma, podendo reativar a infecção posteriormente.

[010] O regime de tratamento da tuberculose recomendado pela OMS é altamente eficaz, com taxas de cura de cerca de 90% em pacientes HIV negativos. No entanto, o regime requer seis meses de tratamento com medicamentos de primeira linha (rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida) e não atinge as formas resistentes nem latentes da doença. Uma das grandes dificuldades no tratamento da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é a forma latente, pois atualmente não há ainda fármacos específicos para tal (World Health Organization, 2013).

[011] O óxido nítrico é um importante mediador produzido pelos macrófagos durante infecção por micobactérias, como o *Mycobacterium tuberculosis*. Todo o

papel do óxido nítrico na infecção por *Mycobacterium tuberculosis* ainda não é completamente entendido, mas é sabido que baixas concentrações de óxido nítrico inibem a respiração do *Mycobacterium tuberculosis* levando a inibição de processos anabólicos como síntese de DNA, RNA e proteínas. Isto inibe o crescimento do *Mycobacterium tuberculosis* e pode promover um estado persistente de não responsividade aos fármacos (Voskuil, M.I.; Visconti, K.C.; Schoolnik, G.K. Inhibition of respiration by nitric oxide induces a *Mycobacterium tuberculosis* dormancy program. J. Exp. Med., Volume 195, Pages 705-713, 2003). Moderadas e altas concentrações de NO apresentam efeito bacteriostático e bactericida em *Mycobacterium tuberculosis*, respectivamente. A fim de eliminar o microrganismo, o óxido nítrico pode induzir ainda apoptose em macrófagos para impedir o crescimento e replicação do *Mycobacterium tuberculosis* (Herbst, S.; Schaible, U.; Schneider, B.E. Interferon gamma activated macrophages kill mycobacteria by nitric oxide induced apoptosis. PLoS One. Volume 6, 2011).

[012] Após infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, células de defesa como os monócitos aumentam a produção da enzima óxido nítrico sintase induzida (iNOS) e conseqüentemente de óxido nítrico produzido por essas células (Jagannahth, C.; Actor, J.K.; Hunter Jr, R.L. Induction of nitric oxide in human monocytes and monocyte cell lines by *Mycobacterium tuberculosis*. Nitric Oxide. Volume 2, Pages 174-186, 1998.). Experimentos *in vivo* demonstraram que em camundongos, iNOS é induzida por interferon- γ (IFN- γ), essa via também parece ser importante em humanos já que mutações nos receptores de IFN- γ e

polimorfismos do promotor IFN- γ aumentam a susceptibilidade de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (Rossouw, M.; Nel, H.J.; Cooke G.S.; van Helden, P.D.; Hoal, E.G. Association between tuberculosis and a polymorphic NFkappaB binding site in the interferon gamma gene. Lancet. Volume 361, Pages 1871-1872, 2003.). Além disso, sendo o NO um importante segundo mensageiro celular, pode ocorrer modulação da resposta imune adaptativa e da função das células fagocíticas.

[013] Durante a infecção, *Mycobacterium tuberculosis* está exposto a uma série de fatores que promovem o estresse óxido-redutivo, como as espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), pH ácido, limitação de nutrientes e hipóxia. A exposição do *Mycobacterium tuberculosis* a esses fatores provoca mudanças em seu metabolismo que permitem não apenas sua sobrevivência dentro do hospedeiro, mas também a expressão de fatores de virulência responsáveis pela sua patogenicidade. As modificações fisiológicas no *Mycobacterium tuberculosis* frente ao ambiente redox determinarão o estado replicativo ou não replicativo do mesmo. Após infecção, macrófagos alveolares aumentam a expressão de uma série de enzimas responsáveis por causar estresse oxidativo na tentativa de eliminar o parasita. Entre essas enzimas podemos citar: NADPH oxidases, mieloperoxidases, catalases e hidrolases. A enzima NADPH oxidase transfere elétrons ao oxigênio durante metabolismo, levando a formação dos radicais superóxidos. Estes por sua vez, levam a formação de outras ROS como H₂O₂, hipoclorito e radical hidroxil. Entre os efeitos das ROS podemos citar:

a) inibição do crescimento do *Mycobacterium tuberculosis*;
b) danos a componentes celulares como lipídios, proteínas e material genético; c) ativação da resposta inflamatória/antimicrobiana dos macrófagos e; d) modulação da apoptose (Kurthkoti, K.; Varshney, U. Distinct mechanisms of DNA repair in myco-bacteria and their implications in attenuation of the pathogen growth. Mech. Ageing Dev. Volume 133, Pages 138-146, 2012.; Behar, S.M.; Martin, C.J.; Booty, M.G.; Nishimura, T.; Zhao, X.; Gan, H.X.; Divangahi, M.; Remold, H.G. Apoptosis is an innate defense function of macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*. Mucosal Immunol. Volume 4, Pages 279-287, 2011.; Perskvist, N.; Long, M.; Stendahl, O.; Zheng, L. *Mycobacterium tuberculosis* promotes apoptosis in human neutrophils by activating caspase-3 and altering expression of Bax/Bcl-xL via an oxygen-dependent pathway. J. Immunol. Volume 168, Pages 6358-6365, 2002). A micobactéria por sua vez possui uma série de mecanismos e enzimas protetores contra ROS que incluem: superóxido dismutase, catalase (KatG), alquil hidroperoxidase, peroxiredoxinas entre outros que as protegem contra o inóspito ambiente intracelular. Além disso, *Mycobacterium tuberculosis* mantém o potencial redox intracelular usando micotiol (conjugado de N-acetilcisteína com pseudo dissacarídeo de glucosamina e mioinositol) como tampão redox intracelular (Newton, G.L.; Arnold, K.; Price, M.S.; Sherrill, C.; Delcardayre, S.B.; Aharonowitz, Y.; Cohen, G.; Davies, J.; Fahey, R.C.; Davis, C. Distribution of thiols in microorganisms: mycothiol is a major thiol in most actinomy -cetes. J. Bacteriol. Volume 178, Pages 1990-1995, 1996.). Os níveis

de ROS têm importante papel na patogênese da TB. Pacientes com doença granulomatosa crônica (defeito genético na produção de ROS) são susceptíveis à infecção por várias espécies do gênero *Mycobacterium* (Ohga, S.; Ikeuchi, K.; Kadoya, R.; Okada, K.; Miyazaki, C.; Suita, S.; Ueda, K. Intrapulmonary *Mycobacterium avium* infection as the first manifestation of chronic granulomatous disease. *J. Infect.* Volume 34, Pages 147-150, 1997.; Allen, D.M.; Chng, H.H. Disseminated *Mycobacterium flavescens* in a probable case of chronic granulomatous disease. *J. Infect.* Volume 26, Pages 83-86 1993.).

[014] De fato, compostos doadores de óxido nítrico, a exemplo dos furoxanos, podem exercer efeito anti *Mycobacterium tuberculosis*. Hernández e colaboradores (2013) relataram efeito anti-TB de diversos compostos furoxânicos com valores de concentração inibitória mínima 4.5 vezes menor que isoniazida contra cepas de TB sensíveis e resistentes (Hernández, P.; Rojas, R.; Gilman, R.H.; Sauvain, M.; Lima, L.M.; Barreiro, E.J.; González, M.; Cerecetto, H. Hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives as hits for the development of neglected diseases drug candidates. *Eur. J. Med. Chem.* Volume 59, Pages 64-74, 2013).

[015] O furoxano e derivados (N- óxido -1,2,5-oxadiazol) representam uma importante classe de compostos com diferentes propriedades químicas e atividades biológicas como antimicrobianos, antichagásicos, antifúngicos, antimicobacterianos, antiagregantes plaquetários entre outros. Essas atividades farmacológicas são relacionadas em parte à capacidade de doação de óxido

nítrico (NO) pela subunidade furoxânica (Cerecetto, H.; Porcal, W. Pharmacological Properties of Furoxans and Benzofuroxans: Recent Developments. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. Volume 5, Pages 57-71, 2005.). O óxido nítrico é reconhecidamente um potente antimicobacteriano capaz de causar danos irreversíveis ao *Mycobacterium tuberculosis* (Voskuil, M.I.; Bartek, I.L.; Visconti, K. Schoolnik GK. The response of *Mycobacterium tuberculosis* to reactive oxygen and nitrogen species. Front Microbiol. Volume 2, Pages 1-10, 2011.; Li, D.; Wang, L.; Cai, H.; Zhang, Y.; Xu, J. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Furozan-Based Nitric Oxide-Releasing Derivatives of Oridonin as Potential Anti-Tumor Agents. Molecules. Volume 17, Pages 7556-7568, 2002). A capacidade de doação de NO pelos furoxanos esta bem fundamentada na literatura e o mecanismo para essa doação é cisteino-dependente. A doação de NO pode ser facilitada pela introdução no carbono alfa à subunidade N-óxido (R3) de substituintes que retiram a densidade eletrônica, tornando esse átomo de carbono mais deficiente eletronicamente e mais suscetível ao ataque nucleofílico do enxofre presente no resíduo de cisteína (Sorba, G.; Medana, C.; Fruttero, R.; Cena, C.; Di Stilo, A.; Galli, U.; Gasco, A. Water soluble furozan derivatives as NO prodrugs. J. Med. Chem. v.40, p .463-469, 1997.).

[016] Além disso, recente trabalho mostrou uma possível relação entre o NO dos compostos furoxânicos e a inibição de moléculas transportadoras ABC-B1 (glicoproteína-P) e ABC-C1-6 [multidrug resistance associated proteins (MRP1-6)] em células epiteliais MDCK (Fruttero, R.; Crosetti, M.; Chegaev, K.; Guglielmo, S.;

Gasco, A.; Berardi, F.; Niso, M.; Perrone, R.; Panaro, M.A.; Colabufo, N.A. Phenylsulfonylfuroxans as modulators of multidrug-resistance-associated protein-1 and P-glycoprotein. *J. Med. Chem.* Volume 53, Pages 5467-5475, 2010.). Essas moléculas transportadoras são os maiores representantes de bombas de efluxo relacionadas com resistência celular.

[017] Entre os métodos de descoberta de novos fármacos para tuberculose a modificação molecular se mostra como uma das mais promissoras. Esta auxilia na descoberta de novos fármacos com perfil farmacocinético e farmacodinâmico mais adequado que o do protótipo original. (Wermuth, C.G. Multitargeted drugs: the end of the "one-target -one-disease" philosophy?. *Drug Discov. Today*, Volume 9, Pages 826-827, 2004.; Koul, A.; Arnoult, E.; Lounis, N.; Guillemont, J.; Andries, K. The challenge of new drug discovery for tuberculosis. *Nature*. Volume469, Pages 483-490, 2011.). Atualmente, a maior parte dos fármacos em pesquisa clínica para tratamento de tuberculose 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*. Volume469, Pages 483-490, 2011.). Entre os processos de modificação molecular destacam-se: hibridação, latenciação, bioisosterismo entre outros (Santos, J.L.; Yamasaki, P.R.; Chin, C.M.; Takashi, C.H.; Pavan, F.R.; Leite, C.Q. Synthesis and in vitro anti Mycobacterium tuberculosis activity of a series of phthalimide derivatives. *Bioorg Med Chem.* Volume 17, Pages 3795-9, 2009.).

[018] Hernández e colaboradores (Hernández, P.; Rojas, R.; Gilman, R.H.; Sauvain, M.; Lima, L.M.; Barreiro, E.J.; González, M.; Cerecetto, H. Hybrid furoxanyl N-acylhydrazones derivatives as hits for the development of neglected diseases drug candidates. *Eur. J. Med. Chem.* Volume 59, Pages 64-74, 2013) utilizando a estratégia de hibridação molecular obteve compostos híbridos de derivados N-acilhidrazônicos com a subunidade furoxânica, doadora de óxido nítrico, com potenciais atividades antituberculose.

[019] Diante disso, na busca por novos compostos com atividade antituberculose, os derivados furoxânicos são potenciais candidatos. Os novos compostos descritos na presente invenção são obtidos através da estratégia de hibridação molecular entre os diferentes furoxanos (tido como responsável pela liberação de óxido nítrico) e a isoniazida, um dos mais importantes fármacos de 1º linha no tratamento da tuberculose. Tem função bactericida sobre os bacilos de multiplicação rápida, mas tem ação restrita sobre os bacilos de crescimento lento (geralmente intracelulares) e aqueles de multiplicação intermitente (geralmente extracelulares). A isoniazida é um pró-fármaco que necessita ser ativado pela enzima catalase/peroxidase (KatG) do *Mycobacterium tuberculosis*, produzindo radicais reativos de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrato) e radicais orgânicos que inibem a formação de ácido micólico da parede celular, causando dano ao DNA e subsequente morte do bacilo.

[020] Dessa forma, os novos compostos apresentam uma nova abordagem terapêutica para o tratamento da tuberculose com vantagens terapêuticas por atuarem em alvos

distintos na mesma doença, através da inibição da síntese de ácido micólico pela isoniazida, um componente importante da parede de micobactérias e pelo estresse oxidativo causado pelo óxido nítrico liberado pelos furoxanos.

Estado da técnica

[021] Alguns documentos do estado da técnica descrevem compostos doadores de NO com ação terapêutica, em especial, anticâncer.

[022] O documento CN 101190917 descreve um derivado da temozolomida, um medicamento para o tratamento de câncer, que atua no DNA da célula cancerígena, alterando ou evitando a duplicação celular. O composto é obtido a partir da reação da temozolomida com os doadores de óxido nítrico do furazano.

[023] O documento CN101812059 faz referência a um derivado de ácido farnesil tiosalicílico do tipo doador de óxido nítrico, bem como seu sal, processo de obtenção e uso. O composto proposto preserva a atividade inibitória da proteína Ras e, simultaneamente, libera altas concentrações de NO para induzir a apoptose de células cancerígenas.

[024] O documento RU2240321 descreve novos compostos derivados do 3,4-bis-(furazan-3-il)furoxano e composições compreendendo os mesmos. Os compostos são capazes de gerar NO e inibir a agregação plaquetária, ativando a forma solúvel da enzima guanilato ciclase e provendo, assim, sua atividade espasmolítica, vasodilatadora e hipotensiva.

[025] Diferentemente, esta invenção descreve os processos de obtenção de compostos derivados furoxânicos e compostos derivados furoxânicos intermediários, e seus usos

no preparo de medicamentos para a prevenção e o tratamento de doenças causadas por micobactérias.

[026] Os compostos propostos apresentam múltiplas ações, tais como:

(i) liberação de óxido nítrico, levando ao estresse oxidativo intracelular;

(ii) inibição da bomba de efluxo, eliminando o mecanismo de resistência da micobactéria; e

(iii) capacidade de inibir vias bioquímicas e enzimas essenciais à sobrevivência e/ou replicação da micobactéria.

Breve descrição da invenção

[027] A presente invenção se refere a compostos derivados furoxânicos e compostos derivados furoxânicos intermediários, bem como aos processos de obtenção dos mesmos e seus usos como uma alternativa diferenciada para o tratamento de doenças causadas por micobactérias, como por exemplo, a tuberculose. Mais especificamente os novos compostos derivados furoxânicos agem sobre o *Mycobacterium tuberculosis* de maneira distinta, através da potente atividade antituberculose da isoniazida, bem como da liberação de óxido nítrico pela subunidade furoxânica. Sendo o óxido nítrico um importante mediador químico produzido por macrófagos durante a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, atuando na inibição de processos anabólicos do bacilo, como síntese de DNA, RNA e proteínas.

[028] A invenção tem por objetivo minimizar as principais dificuldades do tratamento da tuberculose, ou seja, o tratamento da forma latente da doença e das formas resistentes aos fármacos já existentes na terapia.

Breve Descrição das Figuras

[029] A Figura 1 mostra o esquema do processo de obtenção dos compostos derivados furoxânicos de fórmula geral I.

[030] A Figura 2 mostra o esquema do processo de obtenção dos compostos derivados furoxânicos intermediários de fórmula geral II.

[031] A Figura 3 mostra o esquema do processo de obtenção dos exemplos dos derivados furoxânicos Lapdesf_TB1 - Lapdesf_TB3.

[032] A Figura 4 mostra o esquema do processo de obtenção dos exemplos dos derivados furoxânicos Lapdesf_TB4 - Lapdesf_TB6.

[033] A Figura 5 mostra o esquema do processo de obtenção dos exemplos dos derivados furoxânicos Lapdesf_TB7 - Lapdesf_TB9.

[034] A Figura 6 mostra o esquema do processo de obtenção dos exemplos dos derivados furoxânicos Lapdesf_TB10 - Lapdesf_TB12.

[035] A Figura 7 mostra o esquema do processo de obtenção do exemplo do derivado furoxânico Lapdesf_TB13.

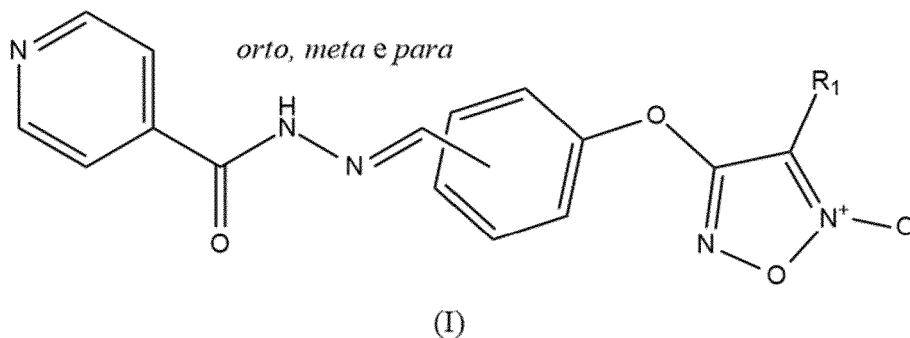
[036] A Figura 8 mostra o esquema do processo de obtenção dos exemplos dos derivados furoxânicos intermediários Lapdesf_I1 - Lapdesf_I3.

[037] A Figura 9 representa esquematicamente o preparo da microplaca para o método de redução da resazurina em microplacas (REMA).

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

Descrição Detalhada da Invenção

[039] A presente invenção refere-se aos compostos derivados furoxânicos tendo a fórmula geral (I):



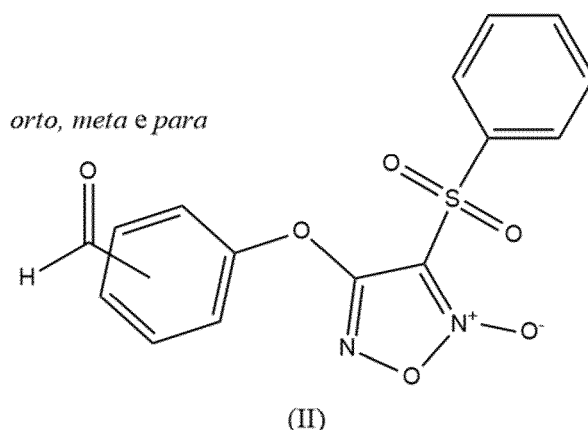
[040] Onde:

- R₁ representa -CH₃; fenil; fenilsulfonil; formamida; 4-nitro-benzeno;

[041] O processo de obtenção dos compostos derivados furoxânicos tendo a fórmula geral (I) desta invenção compreende a etapa de: (a) reação de condensação de 1,0 g do respectivo intermediário furoxânico funcionalizado no carbono 3 do anel furoxânico com diferentes grupamentos químicos, como metila, fenil, fenilsulfonil, formamida e 4-nitro-benzeno, com 400 mg de isoniazida em 20 mL de etanol, catalisado por 2 gotas de ácido acético, explorando a nucleofilicidade do carbono aldeídico do furoxano, levando a formação da N-acilhidrazona. A reação é mantida sob agitação em temperatura ambiente por 24 horas, protegida da luz. Após este tempo, o precipitado formado é filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado. Os produtos resultantes deste processo são compostos de caráter híbrido que são utilizáveis em composições farmacêuticas como fármacos.

[042] A presente invenção também se refere aos compostos derivados furoxânicos intermediários tendo a

fórmula geral (II):



[043] O processo de obtenção dos compostos derivados furoxânicos intermediários tendo a fórmula geral (II), compreende as etapas de:

- (a) Obtenção do ácido feniltioacético;
- (b) Obtenção do ácido fenilsulfoniltioacético;
- (c) Obtenção do derivado bis-arilsulfonil furoxano;
- (d) Obtenção dos derivados furoxânicos intermediários (regioisômeros orto, meta e para).

[044] Os produtos resultantes deste processo são compostos intermediários que são utilizáveis na preparação de fármacos para tratamento da tuberculose.

[045] Na etapa (a), 9,3 mL de tiofenol é reagido com 9,44 g ácido mono cloroacético, em 40 mL de água destilada, sob agitação a 110 °C por 2 horas. Após, esse tempo, o precipitado branco formado é filtrado a vácuo e lavado com água gelada.

[046] Em seguida, na etapa (b), o grupo sulfeto do ácido feniltioacético é oxidado à sulfona através da reação entre 5 g de ácido feniltioacético e 15 mL peróxido de hidrogênio 30%, em 40 mL de ácido acético, sob agitação em temperatura ambiente por 48 horas. Após esse tempo, a

mistura reacional é extraída com acetato de etila, e sobre a fase orgânica obtida foi adicionado sulfato de sódio anidro, o qual foi submetido à filtração simples. O filtrado foi reduzido por evaporador rotatório para obtenção de um precipitado branco, o ácido fenilsulfonil acético.

[047] Na etapa (c), 3,21 g do ácido fenilsulfoniltioacético é reagido com uma mistura de 5 mL de ácido nítrico fumegante e 10 mL de ácido acético em refluxo, sob agitação a uma temperatura de 110 °C por 45 minutos. Após esse tempo o meio reacional é resfriado em banho de gelo, e o precipitado formado é filtrado a vácuo e cristalizado em etanol. O produto obtido é novamente filtrado a vácuo e lavado com água gelada para obter o derivado bis-arilsulfonil furoxano, o qual é o intermediário chave desta reação.

[048] A partir desse intermediário-chave, na etapa (d), os intermediários furoxânicos orto, meta e para são obtidos através de uma reação de substituição nucleofílica aromática utilizando 400 mg de orto, meta ou para hidroxibenzaldeído, 0,49 mL de 1,8-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno (DBU) e 1,0 g do bis-arilsulfonil furoxano em 15 mL de diclorometano em temperatura ambiente por 1 hora protegidos da luz. Após este tempo, o meio reacional é diluído em 50 mL de diclorometano e lavado com uma solução saturada de carbonato de potássio. Em seguida, o diclorometano é evaporado. O produto final obtido é um óleo de cor marrom. O produto é então submetido à purificação por CC-FN (5 x 3 cm), utilizando-se um gradiente de eluição de DCM:hexano nas proporções 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1 e DCM 100%. O volume

de cada eluente foi de 3 x o volume morto calculado, o qual foi eluído com auxílio de ar comprimido, e as frações foram coletadas com volume de 30 mL. As frações foram analisadas por CCD e reunidas de acordo com o grau de pureza e o fator de retenção (Rf), além de serem reveladas com o reagente Brady (2,4-dinitrofenilhidrazina), revelador para compostos carbonílicos, a exemplo do grupo funcional aldeído presente nos compostos em questão. São obtidos os derivados furoxânicos intermediários (regioisômeros orto, meta e para) tendo a fórmula geral II.

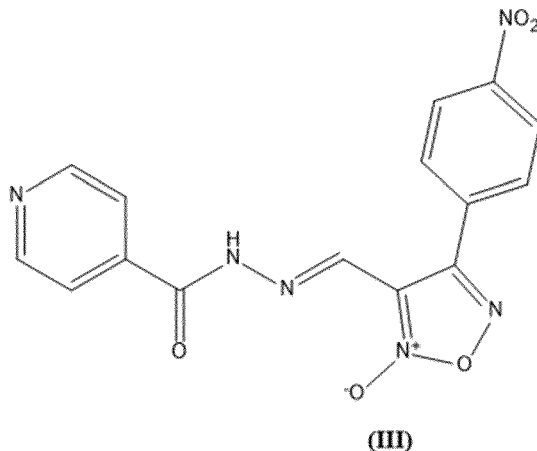
[049] O processo da invenção que permite obter derivados furoxânicos com excelentes rendimentos, tendo a fórmula geral I está ilustrado no esquema 1 (Figura 1) que mostra a rota sintética de preparação dos mesmos, rota essa que se caracteriza por apresentar uma única etapa sintética para a obtenção dos compostos finais, partindo-se de intermediários furoxânicos descritos na literatura científica, o que qualifica esta metodologia sintética para utilização industrial.

[050] Outro processo da invenção permite ainda a obtenção dos derivados furoxânicos intermediários, tendo fórmula geral II utilizando rotas sintéticas com bons rendimentos, rota essa que se caracteriza pela utilização de reagentes disponíveis comercialmente, conforme mostrado no esquema 2 (Figura 2). Os derivados furoxânicos intermediários aqui apresentados podem ser precursores para a síntese de derivados furoxânicos de fórmula geral I.

[051] A Figura 2 mostra a rota sintética para a obtenção dos derivados furoxânicos intermediários.

[052] A invenção compreende ainda o composto

derivado furoxânico tendo a fórmula geral (III):



[053] O processo de obtenção do composto derivado furoxânico tendo a fórmula geral III compreende a etapa de: (a) reação de condensação entre 1,0 g do nitro-fenil furoxano com 400 mg de isoniazida em 20 mL de etanol e catalisada por 2 gotas de ácido acético. A reação é mantida sob agitação em temperatura ambiente por 24 horas, protegida da luz. Após este tempo, o precipitado formado é filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado.

[054] Os compostos da presente invenção, compreendidos dentro das possibilidades da fórmula I, II, e III, são utilizáveis como princípios ativos em composições farmacêuticas, tanto na qualidade de fármacos como de pró-fármacos na prevenção e tratamento de doenças causadas por micobactérias, tais como a *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da tuberculose. Ainda apresentam aplicação e uso no tratamento de tuberculose resistente (MDR) e extensivamente resistente (XDR).

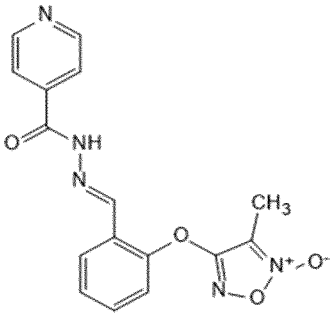
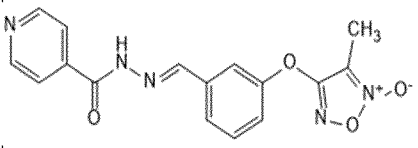
[055] Os compostos da invenção, compreendidos dentro das possibilidades da fórmula geral II, são utilizáveis como precursores para a síntese de compostos finais, como por exemplo, os derivados furoxânicos de

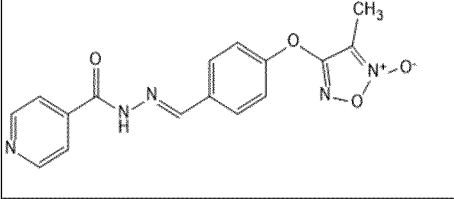
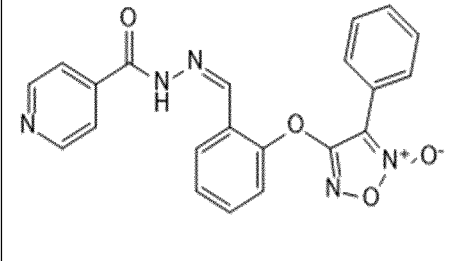
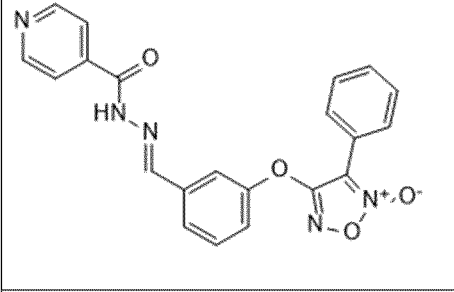
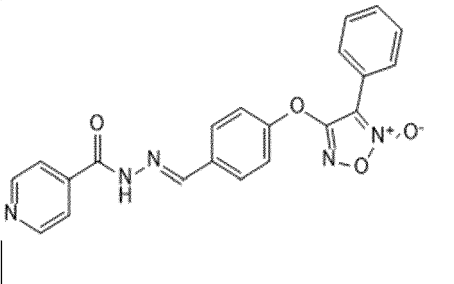
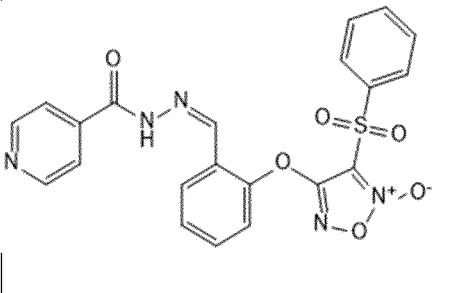
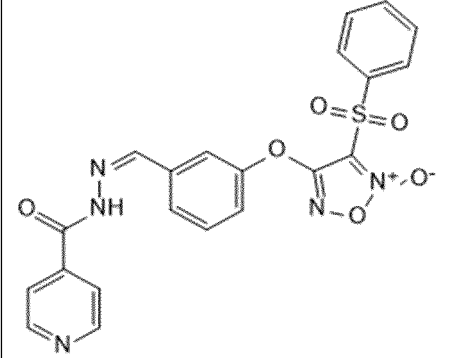
fórmula geral I, que por sua vez são utilizáveis como princípios ativos em composições farmacêuticas, tanto na qualidade de fármacos como de pró-fármacos.

[056] A invenção tem como uma das características inovadoras a síntese de novos derivados furoxânicos com atividade antimicrobacteriana, desenhados a partir da condensação da isoniazida com diferentes núcleos furoxânicos e planejados racionalmente através da estratégia de hibridação molecular, visando à obtenção de fármacos tendo ação por diferentes mecanismos, como a inibição da síntese de ácido micólico, um componente importante da parede de micobactérias e o estresse oxidativo causado pelo óxido nítrico liberado pela subunidade furoxânica.

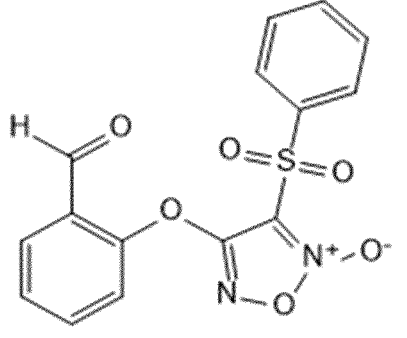
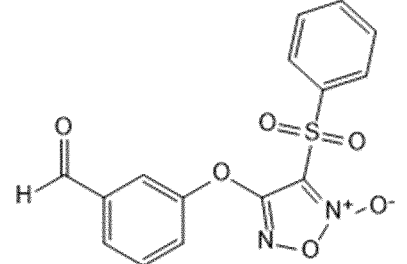
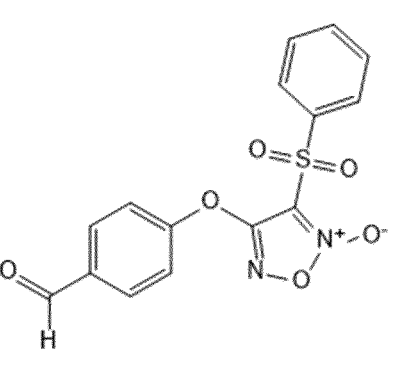
[057] Exemplos de derivados furoxânicos preferidos da presente invenção são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Exemplos de derivados furoxânicos da invenção

Composto da Invenção	Nome químico	Nome do composto
	(E)-4-(2-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoxi)-3-metil-1,2,5-oxadiazol 2-oxide	Lapdesf_TB 1
	(E)-4-(3-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoxi)-3-metil-1,2,5-oxadiazol 2-oxide	Lapdesf_TB 2

	<p>(E)-4-(4-((2- isonicotinoilhidrazona) metil) fenoksi)-3-metil- 1,2,5-oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_TB 3
	<p>(E)-4-(2-((2- isonicotinoilhidrazona) metil) fenoksi)-3-fenil- 1,2,5-oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_TB 4
	<p>(E)-4-(3-((2- isonicotinoilhidrazona) metil) fenoksi)-3-fenil- 1,2,5-oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_TB 5
	<p>(E)-4-(4-((2- isonicotinoilhidrazona) metil) fenoksi)-3-fenil- 1,2,5-oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_TB 6
	<p>(E)-4-(2-((2- isonicotinoilhidrazona) metil) fenoksi)-3- (fenilsulfonil)-1,2,5- oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_TB 7
	<p>(E)-4-(3-((2- isonicotinoilhidrazona) metil) fenoksi)-3- (fenilsulfonil)-1,2,5- oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_TB 8

	<p>(E)-4-(4-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoksi)-3-(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_TB 9
	<p>(E)-3-carbamil-4-(2-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoksi)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_TB 10
	<p>(E)-3-carbamil-4-(3-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoksi)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_TB 11
	<p>(E)-3-carbamil-4-(4-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoksi)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_TB 12
	<p>(Z)-3-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)-4-(4-nitrofenil)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_TB 13

	<p>4-(2- formilfenoxi)-3- (fenilsulfonil)-1,2,5- oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_I1
	<p>4-(3- formilfenoxi)-3- (fenilsulfonil)-1,2,5- oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_I2
	<p>4-(4- formilfenoxi)-3- (fenilsulfonil)-1,2,5- oxadiazol 2-oxide</p>	Lapdesf_I3

[058] 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.

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

[060] Exemplos de diluentes que podem ser usados no preparo de composições farmacêuticas são: lactose,

dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata.

[061] 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.

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

[063] 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.

[064] 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.

[065] 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,

alginate de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou álcool polivinílico.

[066] 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.

[067] 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.

[068] A seguir são apresentados, a título de exemplo, concretizações da preparação dos derivados furoxânicos da invenção, tendo a fórmula geral I e dos derivados furoxânicos intermediários, tendo fórmula geral II. 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**EXEMPLO 1**

[069] Preparação dos Compostos:

- (E)-4-(2-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoxi)-3-metil-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB1)
- (E)-4-(3-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoxi)-3-metil-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB2)
- (E)-4-(4-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoxi)-3-metil-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB3)

[070] A síntese dos derivados furoxânicos Lapdesf_TB1 - Lapdesf_TB3 da invenção pode ser representada esquematicamente conforme mostrado na Figura 3, onde as condições de reação são as seguintes: i = etanol, catálise ácida, temperatura ambiente, 16h.

[071] A seguir são descritas detalhadamente as etapas do processo de obtenção dos derivados furoxânicos.

Síntese dos intermediários furoxânicos orto, meta e para

[072] Os intermediários furoxânicos *orto*, *meta* e *para* podem ser preparados de acordo com as técnicas conhecidas e descritas na literatura científica.

Síntese dos derivados furoxânicos Lapdesf TB 1 - Lapdesf TB 3

[073] Em um balão de 50 mL, adicionar 10 mL de etanol, 500 mg (2,27 mmol) do corresponde intermediário furoxânico (*orto*, *meta* ou *para*) e 3 gotas de ácido acético glacial. O meio reacional é mantido sob agitação por 15 minutos. Em seguida é adicionado 311 mg (2,27 mmol) de isoniazida. A reação é mantida sob agitação em temperatura ambiente por 16 horas até que a cromatografia em camada

delgada indique o término da reação (Fase móvel: 95% acetato de etila; 5% metanol).

[074] Os produtos das reações precipitam-se no meio etanólico.

- Lapdesf TB 1

[075] É realizada uma filtração simples para fornecer 693 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 196-198 °C (C₁₆H₁₃N₅O₄; PM=339,31; rendimento: 90%).

[076] O espectro de RMN ¹H (300MHz; DMSO-d₆) é o seguinte: δ 2,24 (3H); 7,44-7,65 (3H); 7,80 (2H); 7,95 (1H); 8,60 (1H); 8,78 (2H); 12,08 (1H) ppm.

- Lapdesf TB 2

[077] É realizada uma filtração simples para fornecer 700 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 149-154 °C (C₁₆H₁₃N₅O₄; PM=339,31; rendimento: 90%).

[078] O espectro de RMN ¹H (300MHz; DMSO-d₆) é o seguinte: δ 2,15 (3H); 7,50-7,62 (2H); 7,62 (1H); 7,83 (3H); 8,50 (1H); 8,88 (2H); 12,08 (1H) ppm.

- Lapdesf TB 3

[079] É realizada uma filtração simples para fornecer 690 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 214-217 °C (C₁₆H₁₃N₅O₄; PM=339,31; rendimento: 90%).

[080] O espectro de RMN ¹H (300MHz; DMSO-d₆) é o seguinte: δ 2,11 (3H); 7,51-7,54 (3H); 7,81 (2H); 7,85 (2H); 8,49 (1H); 8,80 (2H) ppm.

EXEMPLO 2

[081] Preparação dos Compostos:

- (E)-4-(2-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoxi)-3-fenil-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB4)
- (E)-4-(3-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoxi)

-3-fenil-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB5)

- (E)-4-(4-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoxi)

-3-fenil-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB6)

[082] A síntese dos derivados furoxânicos Lapdesf_TB4 - Lapdesf_TB6 da invenção pode ser representada esquematicamente conforme mostrado na Figura 4, onde as condições de reação são as seguintes: i = etanol, catálise ácida, temperatura ambiente, 16h.

[083] A seguir são descritas detalhadamente as etapas do processo de obtenção dos derivados furoxânicos.

Síntese dos intermediários furoxânicos orto, meta e para

[084] Os intermediários furoxânicos *orto*, *meta* e *para* podem ser preparados de acordo com as técnicas conhecidas e descritas na literatura científica.

Síntese dos derivados furoxânicos Lapdesf TB 4 - Lapdesf TB 6

[085] Em um balão de 50 mL, adicionar 10 mL de etanol, 500 mg (1,77 mmol) do corresponde intermediário furoxânico (*orto*, *meta* ou *para*) e 3 gotas de ácido acético glacial. O meio reacional é mantido sob agitação por 15 minutos. Em seguida é adicionado 245 mg (1,77 mmol) de isoniazida. A reação é mantida sob agitação em temperatura ambiente por 16 horas até que a cromatografia em camada delgada indique o término da reação (Fase móvel: 95% acetato de etila; 5% metanol).

[086] Os produtos das reações precipitam-se no meio etanólico.

- Lapdesf TB 4

[087] É realizada uma filtração simples para

fornecer 640 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 209-211 °C (C₂₁H₁₅N₅O₄; PM=401,11; rendimento: 90%).

[088] O espectro de RMN ¹H (300MHz; DMSO-d₆) é o seguinte: δ 7,47-7,52 (1H); 7,59-7,69 (5H); 7,75-7,77 (2H); 8,03-8,05 (1H); 8,14 (2H); 8,65 (1H); 8,74 (2H); 12,05 (1H) ppm.

- Lapdesf TB 5

[089] É realizada uma filtração simples para fornecer 645 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 210-213 °C (C₂₁H₁₅N₅O₄; PM=401,11; rendimento: 90%).

[090] O espectro de RMN ¹H (300MHz; DMSO-d₆) é o seguinte: δ 7,59-7,67 (5H); 7,70-7,73 (1H); 7,82 (2H); 7,94 (1H); 8,09 (2H); 8,50 (1H); 8,78 (2H); 12,16 (1H) ppm.

- Lapdesf TB 6

[091] É realizada uma filtração simples para fornecer 640 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 198-202 °C (C₂₁H₁₅N₅O₄; PM=401,11; rendimento: 90%).

[092] O espectro de RMN ¹H (300MHz; DMSO-d₆) é o seguinte: δ 7,58-7,65 (5H); 7,82-7,84 (2H); 7,87-7,90 (2H); 8,07 (2H); 8,50 (1H); 8,78 (2H); 12,11 (1H) ppm.

EXEMPLO 3

[093] Preparação dos Compostos:

- (E)-4-(2-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoxi)-3-(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB7)

- (E)-4-(3-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoxi)-3-(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB8)

- (E)-4-(4-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)fenoxi)-3-(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB9)

[094] A síntese dos derivados furoxânicos Lapdesf_TB7 - Lapdesf_TB9 da invenção pode ser representada

esquemáticamente, conforme mostrado na Figura 5, onde as condições de reação são as seguintes: i = etanol, catálise ácida, temperatura ambiente, 16h.

[095] A seguir são descritas detalhadamente as etapas do processo de obtenção dos derivados furoxânicos.

Síntese dos intermediários furoxânicos orto, meta e para

[096] Os intermediários furoxânicos *orto, meta e para* podem ser os derivados furoxânicos intermediários de fórmula geral II preparados de acordo com o processo anteriormente descrito para os mesmos.

Síntese dos derivados furoxânicos Lapdesf TB 7 - Lapdesf TB 9

[097] Em um balão de 50 mL, adicionar 10 mL de etanol, 500 mg (1,44 mmol) do corresponde intermediário furoxânico (*orto, meta* ou *para*) e 3 gotas de ácido acético glacial. O meio reacional é mantido sob agitação por 15 minutos. Em seguida é adicionado 200 mg (1,44 mmol) de isoniazida. A reação é mantida sob agitação em temperatura ambiente por 16 horas até que a cromatografia em camada delgada indique o término da reação (Fase móvel: 95% acetato de etila; 5% metanol).

[098] Os produtos das reações precipitam-se no meio etanólico.

- Lapdesf TB 7

[099] É realizada uma filtração simples para fornecer 605 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 199-202 °C (C₂₁H₁₅N₅O₆S; PM=465,44; rendimento: 90%).

[100] O espectro de RMN ¹H (300MHz; DMSO-*d*6) é o seguinte: δ 7,46-7,58 (3H); 7,65-7,81 (5H); 7,96-7,99 (1H);

8,03-8,05 (2H); 8,56 (1H); 8,76 (2H); 12,05 (1H) ppm.

- Lapdesf TB 8

[101] É realizada uma filtração simples para fornecer 600 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 202-204 °C (C₂₁H₁₅N₅O₆S; PM=465,44; rendimento: 90%).

[102] O espectro de RMN ¹H (300MHz; DMSO-d₆) é o seguinte: δ 7,51-7,63 (3H); 7,70-7,85 (5H); 7,91-7,95 (1H); 8,07-8,09 (2H); 8,48 (1H); 8,78 (2H); 12,05 (1H) ppm.

- Lapdesf TB 9

[103] É realizada uma filtração simples para fornecer 597 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 194-197 °C (C₂₁H₁₅N₅O₆S; PM=465,44; rendimento: 90%).

[104] O espectro de RMN ¹H (300MHz; DMSO-d₆) é o seguinte: δ 7,53-7,56 (2H); 7,75-7,95 (7H); 8,04-8,07 (2H); 8,50 (1H); 8,78 (2H); 12,05 (1H) ppm.

EXEMPLO 4

[105] Preparação dos Compostos:

- (E)-3-carbamil-4-(2-((2-isonicotinoilhidrazona) metil)fenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB10)

- (E)-3-carbamil-4-(3-((2-isonicotinoilhidrazona) metil)fenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB11)

- (E)-3-carbamil-4-(4-((2-isonicotinoilhidrazona) metil)fenoxi)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB12)

[106] A síntese dos derivados furoxânicos Lapdesf_TB10 - Lapdesf_TB12 da invenção pode ser representada esquematicamente, conforme mostrado na Figura 6, onde as condições de reação são as seguintes: i = etanol, catálise ácida, temperatura ambiente, 16h.

[107] A seguir são descritas detalhadamente as etapas do processo de obtenção dos derivados furoxânicos.

Síntese dos intermediários furoxânicos *orto*, *meta* e *para*

[108] Os intermediários furoxânicos *orto*, *meta* e *para* podem ser preparados de acordo com as técnicas conhecidas e descritas na literatura científica.

Síntese dos derivados furoxânicos Lapdesf TB 10 - Lapdesf TB 12

[109] Em um balão de 50 mL, adicionar 10 mL de etanol, 500 mg (2 mmol) do corresponde intermediário furoxânico (*orto*, *meta* ou *para*) e 3 gotas de ácido acético glacial. O meio reacional é mantido sob agitação por 15 minutos. Em seguida é adicionado 275 mg (2 mmol) de isoniazida. A reação é mantida sob agitação em temperatura ambiente por 16 horas até que a cromatografia em camada delgada indique o término da reação (Fase móvel: 95% acetato de etila; 5% metanol).

[110] Os produtos das reações precipitam-se no meio etanólico.

- Lapdesf TB 10

[111] É realizada uma filtração simples para fornecer 665 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 226-229 °C (C₁₆H₁₂N₆O₅; PM=368,30; rendimento: 90%).

[112] O espectro de RMN ¹H (300MHz; DMSO-*d*₆) é o seguinte: δ 7,08-7,13 (1H); 7,25-7,28 (1H); 7,43-7,48 (1H); 7,82-7,84 (3H); 7,91-7,94 (1H); 8,51 (1H); 8,79 (2H); 12,10 (1H) ppm.

- Lapdesf TB 11

[113] É realizada uma filtração simples para fornecer 675 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 159-163 °C (C₁₆H₁₂N₆O₅; PM=368,30; rendimento: 90%).

[114] O espectro de RMN ^1H (300MHz; DMSO-*d*6) é o seguinte: δ 7,14-7,18 (1H); 7,41-7,45 (3H); 7,81-7,83 (4H); 8,46 (1H); 8,78 (2H); 12,08 (1H) ppm.

- Lapdesf TB 12

[115] É realizada uma filtração simples para fornecer 663 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 235-239 °C ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_5$; PM=368,30; rendimento: 90%).

[116] O espectro de RMN ^1H (300MHz; DMSO-*d*6) é o seguinte: δ 7,14-7,17 (1H); 7,23-7,26 (1H); 7,70-7,73 (2H); 7,80-7,82 (3H); 7,88-7,90 (1H); 8,42 (1H); 8,77-8,79 (2H); 11,95 (1H) ppm.

EXEMPLO 5

[117] Preparação do Composto:

- (Z)-3-((2-isonicotinoilhidrazona)metil)-4-(4-nitrofenil)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf TB13)

[118] A síntese do derivado furoxânico Lapdesf_TB13 da invenção pode ser representada esquematicamente, conforme mostrado na Figura 7, onde as condições de reação são as seguintes: i = etanol, catálise ácida, temperatura ambiente, 16 h.

[119] A seguir são descritas detalhadamente as etapas do processo de obtenção dos derivados furoxânicos.

Síntese do intermediário furoxânico

[120] O intermediário furoxânico pode ser preparado de acordo com as técnicas conhecidas e descritas na literatura científica.

Síntese do derivado furoxânico Lapdesf TB 13

[121] Em um balão de 50 mL, adicionar 10 mL de etanol, 500 mg (2,13 mmol) intermediário furoxânico e 3 gotas de ácido acético glacial. O meio reacional é mantido

sob agitação por 15 minutos. Em seguida é adicionado 290 mg (2,13 mmol) de isoniazida. A reação é mantida sob agitação em temperatura ambiente por 16 horas até que a cromatografia em camada delgada indique o término da reação (Fase móvel: 95% acetato de etila; 5% metanol).

[122] Os produtos das reações precipitam-se no meio etanólico.

EXEMPLO 6

[123] Preparação dos Compostos:

- 4-(2-formilfenoxi)-3-(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf I1)
- 4-(3-formilfenoxi)-3-(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf I2)
- 4-(4-formilfenoxi)-3-(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol 2-oxide (Lapdesf I3)

[124] A síntese dos derivados furoxânicos intermediários Lapdesf_I1 - Lapdesf_I3 da invenção pode ser representada esquematicamente, conforme mostrado na Figura 8, onde as condições de reação são as seguintes: i = água, hidróxido de sódio, ácido cloroacético, temperatura ambiente, 2 h; ii = ácido acético, peróxido de hidrogênio 30%, temperatura ambiente, 48 h; iii = ácido acético, ácido nítrico fulmegante, temperatura ambiente, 1h; iv = diclorometano, 1,8-Diazabicycloundec-7-eno (DBU), temperatura ambiente, 2 h.

[125] A seguir são descritas detalhadamente as etapas do processo de obtenção dos derivados furoxânicos.

Síntese do ácido feniltioacético

[126] Em balão reacional de 250 ml, adicione 9,3 mL de tiofenol (90,7 mmol) em 40 mL de água destilada. Em

seguida, adicione 7,6 g de hidróxido de sódio (190,60 mmol) e agite por 5 minutos. Posteriormente, adicione 9,4g de ácido monocloroacético (99,84 mmol). A mistura reacional é mantida sob agitação e aquecimento a 110°C por duas horas. Após, esse tempo, o precipitado branco formado é filtrado a vácuo e lavado com água gelada.

[127] O ácido feniltioacético é obtido como um sólido branco com rendimento de 97% e faixa de fusão entre 60-61 °C.

Síntese do ácido fenilsulfonil acético

[128] Em um balão reacional de 125 ml, adicione 5 g do ácido feniltioacético (29,75 mmol) em 40 mL de ácido acético e 12 mL de peróxido de hidrogênio 30% (4 equivalentes). A mistura reacional é mantida sob agitação à temperatura ambiente por 48h. Após esse tempo, o produto é extraído da mistura reacional com acetato de etila (5 x 30 mL), e sobre a fase orgânica obtida adicione NaSO₄ anidro, em seguida é feita uma filtração simples. O filtrado é reduzido por evaporador rotatório para obtenção de um precipitado branco, o ácido fenilsulfonil acético.

[129] O ácido feniltioacético é obtido como um sólido branco com rendimento de 90% e ponto de fusão de 112°C.

Síntese do bis-arilsulfonilfuroxano

[130] Em um balão reacional de 50 mL, adicione 3,2 g do ácido fenilsulfonil acético (16 mmol) em 10 mL de ácido acético mantendo a temperatura a 0° C. Em seguida, adicione gota a gota 5 mL de ácido nítrico fumegante a 0 °C. A reação é mantida sob agitação por 5 minutos a 0 °C, em seguida é mantida sob agitação por 1h sob aquecimento a

110 °C. Após esse tempo o meio reacional é resfriado em banho de gelo, e o precipitado formado é filtrado a vácuo e cristalizado em etanol. O produto obtido é novamente filtrado a vácuo e lavado com água gelada para obter o 3,4-bisartil-sulfonilfuroxano.

[131] Após a filtração é obtido 1,5 g de um sólido branco com faixa de fusão entre 140-142 °C ($C_{14}H_{10}N_2O_6S_2$; PM=366,37; rendimento: 50%).

[132] O espectro de RMN 1H (300MHz; DMSO- d_6) é o seguinte: δ 7,60 (4H) ; 7,72 (2H) ; 8,10 (4H) ppm.

Síntese dos intermediários furoxânicos Lapdesf I1 - Lapdesf I3

[133] Em um balão reacional de 50 mL, adicione 400 mg (3,3 mmol) de 2-, ou 3-, ou 4-hidroxi-benzaldeído em 15 mL de diclorometano na presença 1,8-Diazabicycloundec-7-eno (DBU) (3,3 mmol), a reação é mantida sob agitação por 15 minutos. Em seguida, adicione 1g (2,73 mmol) de bis-artil-sulfonilfuroxano e mantenha a reação sob agitação por 2h em temperatura ambiente. Após esse tempo, dilua o meio reacional em 50 mL de diclorometano e lave com solução saturada de K_2CO_3 (5 x 30 mL). Logo, adicione $NaSO_4$ anidro à fase orgânica, e em seguida filtre e remova o solvente em evaporador rotatório. O produto obtido é um óleo marrom escuro.

[134] Para a purificação do composto é utilizado cromatografia de coluna, utilizando sílica como fase estacionária e uma proporção de 80% diclorometano e 20% éter de petróleo como fase móvel. As frações são analisadas por CCD e reunidas de acordo com o grau de pureza e o fator de retenção (Rf).

- Lapdesf I1

[135] Após a purificação por cromatografia de coluna é obtido 180 mg de um sólido amarelo claro com faixa de fusão entre 104-108 °C ($C_{15}H_{10}N_2O_6S$; PM=346,31; rendimento: 20%).

[136] O espectro de RMN 1H (300MHz; DMSO-*d*6) é o seguinte: δ 7,49 (2H); 7,69 (3H); 7,80 (1H); 7,97 (1H); 8,15 (2H); 10,20 (1H) ppm.

- Lapdesf I2

[137] Após a purificação por cromatografia de coluna é obtido 610 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 102-104 °C ($C_{15}H_{10}N_2O_6S$; PM=346,31; rendimento: 57%).

[138] O espectro de RMN 1H (300MHz; DMSO-*d*6) é o seguinte: δ 7,66 (3H); 7,83 (3H); 7,86 (1H); 8,10 (2H); 10,03 (1H) ppm.

- Lapdesf I3

[139] Após a purificação por cromatografia de coluna é obtido 410 mg de um sólido branco com faixa de fusão entre 118-120 °C ($C_{15}H_{10}N_2O_6S$; PM=346,31; rendimento: 30%).

[140] O espectro de RMN 1H (300MHz; DMSO-*d*6) é o seguinte: δ 7,66 (2H); 7,75 (2H); 7,92 (1H); 8,03 (4H); 10,03 (1H) ppm.

TESTES DE AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-TUBERCULOSE E CITOTOXICIDADE DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO OBTIDOS NOS EXEMPLOS 1 A 4

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

EXEMPLO 7Determinação da atividade anti - *Mycobacterium tuberculosis in vitro* dos compostos

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

[143] 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 (poços A, B, C e D da coluna 11); 100 µL nos controles negativos (poços E, F, G e H da coluna 11) e 100 µL demais orifícios da placa (colunas 2 à 10).

[144] Em seguida, foi realizada a diluição seriada de maneira a se obter concentrações variáveis de isoniazida (de 0,01 a 1,00 µg/mL) e dos compostos (de 0,09 a 25,00 µg/mL) - na própria placa. Na coluna 1, foram depositados 50 µL dos compostos para controle de esterilidade. A cepa de *M. tuberculosis* H37RV - ATCC 27294 congelada foi diluída até atingir a concentração de 10^5 UFC/mL. A seguir, 100 µL da suspensão foi inoculada em cada um dos orifícios contendo as soluções de isoniazida, dos compostos e no controle positivo. A microplaca foi selada com parafilme e papel alumínio, sendo incubada à 37 °C.

[145] Após sete dias de 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.

[146] Após este período, foi realizada a leitura

visual e interpretação da fluorescência 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.

[147] A CIM é definida como a menor concentração do composto capaz de inibir a multiplicação de 90% da cepa de *M. tuberculosis*, 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 12,5 µg/mL foram considerados promissores e selecionados para a próxima etapa: determinação da citotoxicidade.

[148] A Figura 9 representa esquematicamente o preparo da microplaca para o método de redução da resazurina em microplacas (REMA).

EXEMPLO 8

Determinação da Citotoxicidade (IC₅₀) dos Compostos

[149] Após a confluência celular, as células VERO foram retiradas utilizando solução de tripsina/EDTA e contadas em câmara de Neubauer, a fim de ajustar a concentração.

[150] Para cada ensaio de IC₅₀, 3,4 x 10⁵ células/mL, foram semeadas em microplaca de 96 orifícios (vide Figura 10), permitindo um volume final de 200 µL e incubadas por 24h a 37 °C com 5% CO₂ para permitir a adesão celular antes da análise com os compostos.

[151] Após o período de incubação, em outra placa de 96 orifícios, as soluções dos compostos em concentrações de 10000 µg/ml foram preparadas em DMSO a 5% e submetida à diluição seriada em meio DMEM com intervalo de 2,0 a 500,0

µg/ml.

[152] Estas soluções foram transferidas a placa de células, a fim de serem expostas aos compostos nas diferentes concentrações por 24h.

[153] Após esta segunda incubação, foram aplicados 30 µL de resazurina em cada orifício na concentração de 0,01% e incubadas por 6 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.

[154] Como controle, o IC₅₀ do DMSO foi determinado em cada ensaio.

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

Determinação do índice de seletividade (IS)

[156] A critério de seleção dos compostos utilizou-se o cálculo do índice de seletividade, dado pela razão entre o IC₅₀ e a CIM ($IS = IC_{50}/CIM$).

[157] 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.

Resultados de avaliação antituberculose

[158] Os resultados apresentados na Tabela 2 demonstram que os compostos possuem atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis* e baixa citotoxicidade frente a células eucarióticas (Indicações com N.D. significam que os

dados não foram determinados por ausência de atividade).

Tabela 2: resultados de avaliação antituberculose

Com- posto Lapde sf	Formula Molecular	Massa mole- cular	CIM (µg /mL)	CIM (µM)	IC₅₀ (µg /mL)	IC₅₀ (µM)	IS
TB 1	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₄	339,1	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
TB 2	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₄	339,1	>25,0	>73,68	>500,0	>1473, ,62	N.D
TB 3	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₄	339,1	>25,0	>73,68	500,0	1473, 62	N.D
TB 4	C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O ₄	401,1	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
TB 5	C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O ₄	401,1	>25,0	>62,30	250,0	622,9	N.D
TB 6	C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O ₄	401,1	4,74	11,80	>500,0	>1245, ,73	>105, ,0
TB 7	C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O ₆ S	465,4	4,31	9,22	>500,0	1069, 63	116, 1
TB 8	C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O ₆ S	465,4	0,75	1,62	15,6	33,51	20,7
TB 9	C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O ₆ S	465,4	0,4	0,86	N.D	N.D	N.D
TB 10	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₅	368,3	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
TB 11	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₅	368,3	>25,0	65,39	>500,0	>1307, ,77	N.D
TB 12	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₅	368,3	>25,0	65,39	>500,0	>1307, ,77	N.D
TB 13	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₅	354,3	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
Isonia zida	-	-	-	0,2	-	-	-

[159] Os compostos avaliados também apresentaram resultados contra isolados clínicos de *Mycobacterium*

tuberculosis resistentes a dois dos principais fármacos de tratamento da doença, isoniazida e rifampicina. Abaixo, na Tabela 3, encontram-se os perfis de resistência fenotípicos e genotípicos (mostrando as principais mutações que podem estar levando à resistência desses isolados clínicos), e na sequência (Tabela 4) os resultados de atividades dos compostos contra os mesmos:

Tabela 3: perfis de resistência fenotípicos e genotípicos

Isolado Clínico	Perfil Fenotípico		Perfil Genotípico											
	BACTEC™ MGIT™ 960		INH									RIF		
			<i>inhA</i>			<i>KatG</i>			<i>ahpC</i>			<i>rpoB*</i>		
	INH	RIF	Nucleotídeo	Códon	Aminoácido	Nucleotídeo	Códon	Aminoácido	Nucleotídeo	Códon	Aminoácido	Nucleotídeo	Códon	Aminoácido
CF46	R	R		n.e.		G > C	315	Ser > Thr		n.e.		CA > TG	526	His > Cys
CF97	R	R		n.e.			n.e.		n.e.			C > G	53	Ser > Trp
CF104	R	R		n.e.		G > C	315	Ser > Thr		n.e.		C > T	531	Ser > Leu
CF110	R	R		n.e.			n.e.		n.e.				n.e.	
CF152	R	R	C > T	15			n.e.		n.e.			C > T	531	Ser > Leu

Sendo: R: Resistente; n.e.: não encontrada

*sequenciamento da região RRDR (Rifampicin Resistance Determining Region)

Tabela 4: resultados de atividades dos compostos contra os perfis de resistência fenotípicos e genotípicos

		Atividade dos compostos em isolados clínicos resistentes (µg/mL)				
		CF46	CF97	CF104	CF110	CF152
	Lapdesf_TB6	*	1.986	19.790	5.567	9.749
	Lapdesf_TB9	5.323	1.441	6.121	6.857	3.257
	Lapdesf_TB5	*	*	*	*	*
	Lapdesf_TB2	*	*	*	*	*
	Lapdesf_TB3	*	*	*	*	*
	Lapdesf_TB8	19.041	3.352	18.286	14.359	9.908
	Lapdesf_TB11	*	*	*	*	*
	Lapdesf_TB12	*	*	*	*	*

*não foi encontrada CIM90 no intervalo testado de 0,098 µg/mL a 25,000 µg/mL.

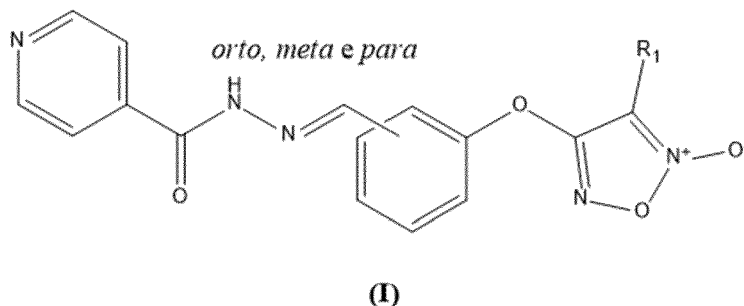
[160] Assim, os compostos propostos podem ser usados na preparação de medicamentos úteis na prevenção e tratamento de doenças causadas por micobactérias, tais como a *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da tuberculose. Ainda apresentam aplicação e uso no tratamento de tuberculose resistente (MDR) e extensivamente resistente (XDR).

[161] Apesar de a invenção precedente ter sido descrita em alguns detalhes por meio de ilustração e exemplos para finalidade de clareza e entendimento, ficará óbvio que certas mudanças e modificações podem ser praticadas dentro do escopo das reivindicações que acompanham esta descrição.

[162] Os versados na técnica valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

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



onde:

R_1 representa um grupamento independentemente selecionado do grupo constituído de: metila ($-CH_3$), fenil ($-C_6H_6$), fenilsulfonil ($C_6H_5O_2S-$) ou formamida ($-CH_2NO$).

2. Processo de obtenção de compostos derivados furoxânicos, conforme definidos na reivindicação 1, **CARACTERIZADO POR** compreender a etapa de:

a) Reação de condensação entre 1,0 g do respectivo intermediário furoxânico contendo o substituinte metila ($-CH_3$), fenil ($-C_6H_6$), fenilsulfonil ($C_6H_5O_2S-$) ou formamida ($-CH_2NO$) com 400 mg de isoniazida em 20 mL de etanol e catalisada por 2 gotas de ácido acético.

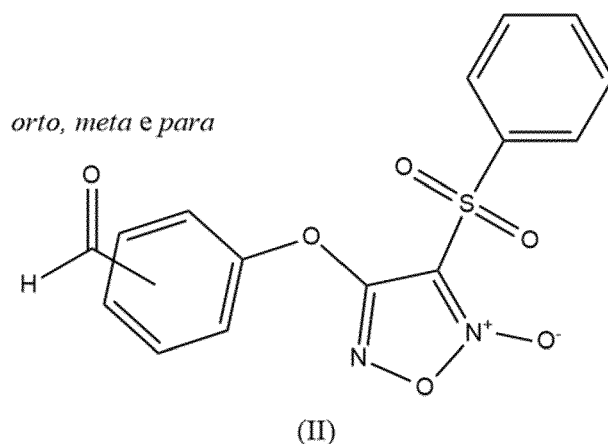
3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO POR** na etapa a) a reação ser mantida sob agitação em temperatura ambiente por 24 horas, protegida da luz, e, após este tempo, o precipitado formado ser filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado.

4. Uso de compostos derivados furoxânicos, conforme definidos na reivindicação 1, **CARACTERIZADO POR** ser no preparo de composições farmacêuticas como fármacos ou pró fármacos na prevenção e tratamento de doenças causadas por micobactérias, preferencialmente, para o tratamento da

tuberculose.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO POR** ser ainda no tratamento de tuberculose resistente (MDR) e extensivamente resistente (XDR).

6. Compostos derivados furoxânicos intermediários **CARACTERIZADOS POR** compreenderem a fórmula geral (II):



7. Processo de obtenção de compostos derivados furoxânicos intermediários, conforme definidos na reivindicação 6, **CARACTERIZADOS POR** compreender as etapas de:

- Obtenção do ácido feniltioacético;
- Obtenção do ácido fenilsulfoniltioacético;
- Obtenção do derivado bis-arilsulfonil furoxano;
- Obtenção dos derivados furoxânicos intermediários (regioisômeros orto, meta e para).

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO POR** na etapa (a), 9,3 mL de tiofenol ser reagido com 9,44 g ácido mono cloroacético, em 40 mL de água destilada, sob agitação a 110 °C por 2 horas, e, após esse tempo, o precipitado branco formado ser filtrado a vácuo e lavado com água gelada.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 7,

CARACTERIZADO POR na etapa (b), o grupo sulfeto do ácido feniltioacético ser oxidado à sulfona através da reação entre 5 g de ácido feniltioacético e 15 mL peróxido de hidrogênio 30%, em 40 mL de ácido acético, sob agitação em temperatura ambiente por 48 horas, e, após esse tempo, a mistura reacional ser extraída com acetato de etila, e sobre a fase orgânica obtida ser adicionado sulfato de sódio anidro, o qual deve ser submetido à filtração simples e o filtrado ser reduzido por evaporador rotatório para obtenção de um precipitado branco, o ácido fenilsulfonil acético.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO POR** na etapa (c), 3,21 g do ácido fenilsulfoniltioacético ser reagido com uma mistura de 5 mL de ácido nítrico fumegante e 10 mL de ácido acético em refluxo, sob agitação a uma temperatura de 110°C por 45 minutos e, após esse tempo, o meio reacional ser resfriado em banho de gelo, e o precipitado formado ser filtrado a vácuo e cristalizado em etanol, sendo o produto obtido novamente filtrado a vácuo e lavado com água gelada para obter o derivado bis-arilsulfonil furoxano.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO POR** na etapa (d), os intermediários furoxânicos *orto*, *meta* e *para* serem obtidos através de uma reação de substituição nucleofílica aromática utilizando 400 mg de *orto*, *meta* ou *para* hidroxí benzaldeído, 0,49 mL de 1,8-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno (DBU) e 1,0 g do bis-arilsulfonil furoxano em 15 mL de diclorometano em temperatura ambiente por 1 hora protegidos da luz, e, após este tempo, o meio reacional ser diluído em 50 mL de

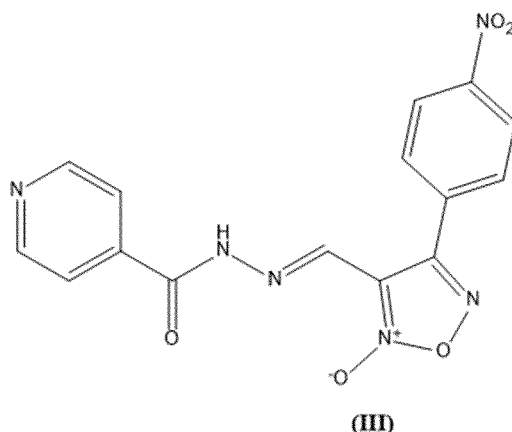
diclorometano e lavado com uma solução saturada de carbonato de potássio, sendo o diclorometano evaporado em seguida, e o produto final obtido ser um óleo de cor marrom.

12. Uso dos compostos derivados furoxânicos intermediários, conforme definidos na reivindicação 6, **CARACTERIZADO POR** ser como precursores para a síntese de compostos finais, preferencialmente, os compostos derivados furoxânicos de fórmula geral I contendo o grupo sulfonil ligado ao anel furoxânico, conforme definidos na reivindicação 1.

13. Uso dos compostos derivados furoxânicos intermediários, conforme definidos na reivindicação 6, **CARACTERIZADO POR** ser no preparo de composições farmacêuticas como fármacos ou pró fármacos na prevenção e tratamento de doenças causadas por micobactérias, preferencialmente, para o tratamento da tuberculose.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO POR** ser ainda no tratamento de tuberculose resistente (MDR) e extensivamente resistente (XDR).

15. Composto derivado furoxânico **CARACTERIZADO POR** compreender a fórmula geral (III):



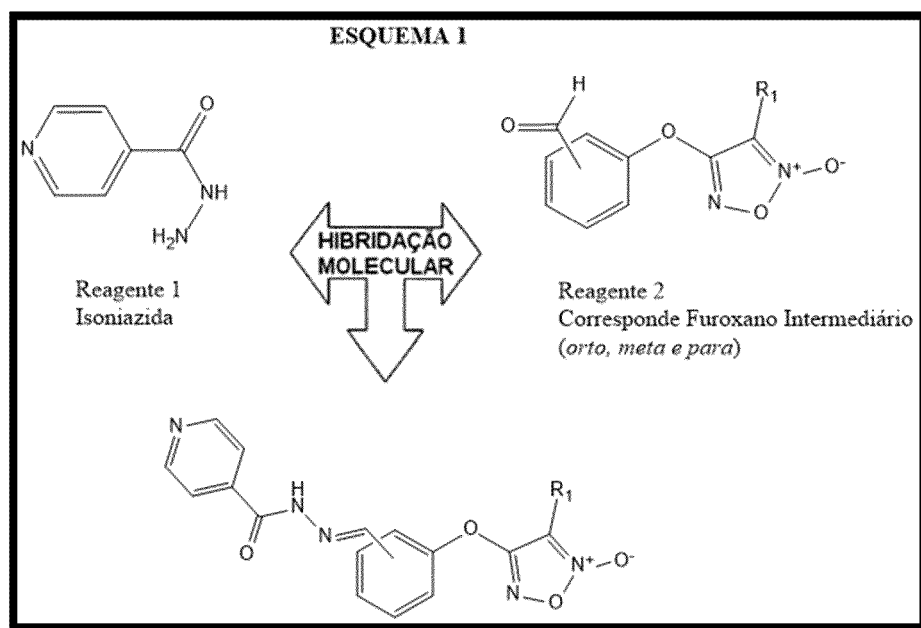
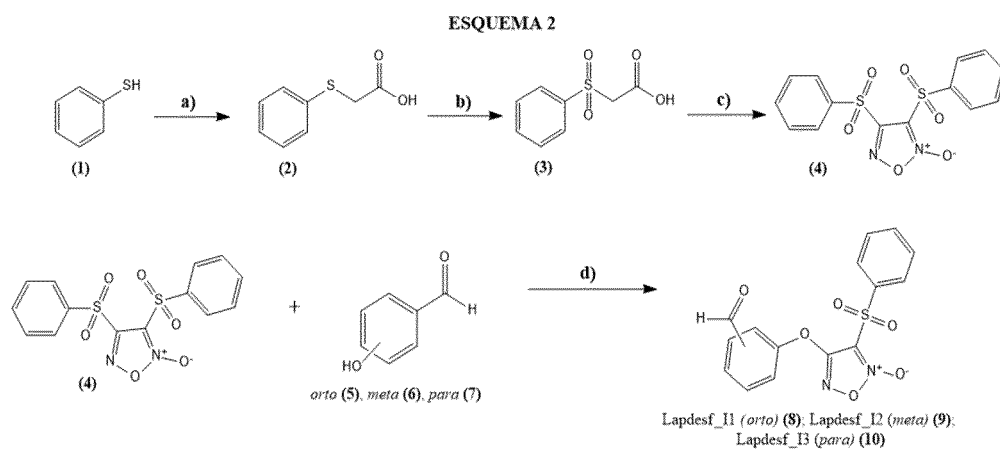
16. Processo de obtenção do composto derivado furoxânico, conforme definido na reivindicação 15, **CARACTERIZADO POR** compreender a etapa de:

a) Reação de condensação entre 1,0 g do nitro-fenil furoxano com 400 mg de isoniazida em 20 mL de etanol e catalisada por 2 gotas de ácido acético.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO POR** na etapa (a) a reação ser mantida sob agitação em temperatura ambiente por 24 horas, protegida da luz, e, após este tempo, o precipitado formado ser filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado.

18. Uso do composto derivado furoxânico, conforme definido na reivindicação 15, **CARACTERIZADO POR** ser no preparo de composições farmacêuticas como fármaco ou pró-fármaco na prevenção e tratamento de doenças causadas por micobactérias, preferencialmente, para o tratamento da tuberculose.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO POR** ser ainda no tratamento de tuberculose resistente (MDR) e extensivamente resistente (XDR).

**FIGURA 1**

a) tiofenol (1), NaOH, H₂O, ác. cloroacético, t.a., 2h; b) ác. feniloiácético (2), ác. acético, peróxido de hidrogênio 30%, t.a., 48h; c) ác. fenilsulfonil acético (3), ác. acético, ác. nítrico fumegante, t.a., 1h; d) bis-arilsulfonilfuroxano (4), *orto*, *meta* ou *para* hidroxi-benzaldeído, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), diclorometano, t.a., 2h.

FIGURA 2

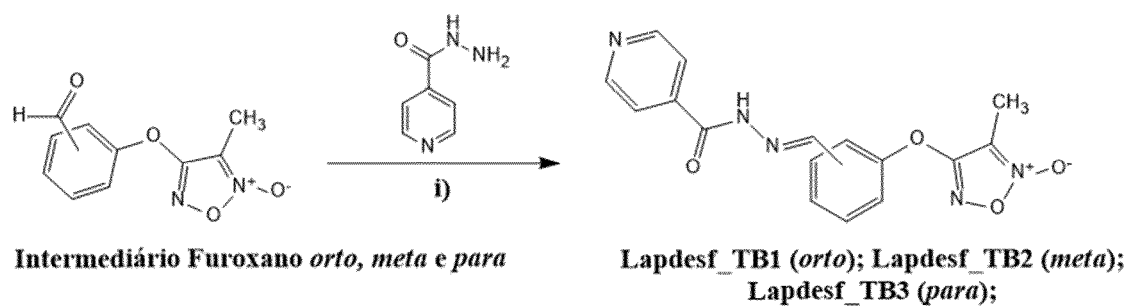


FIGURA 3

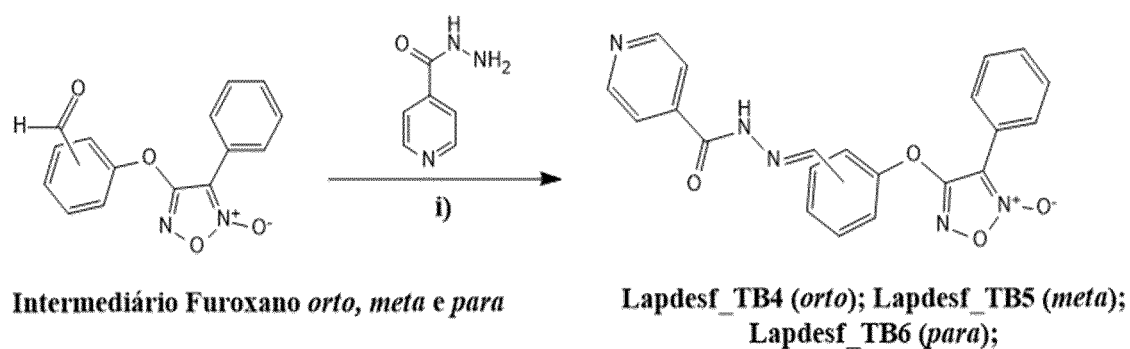


FIGURA 4

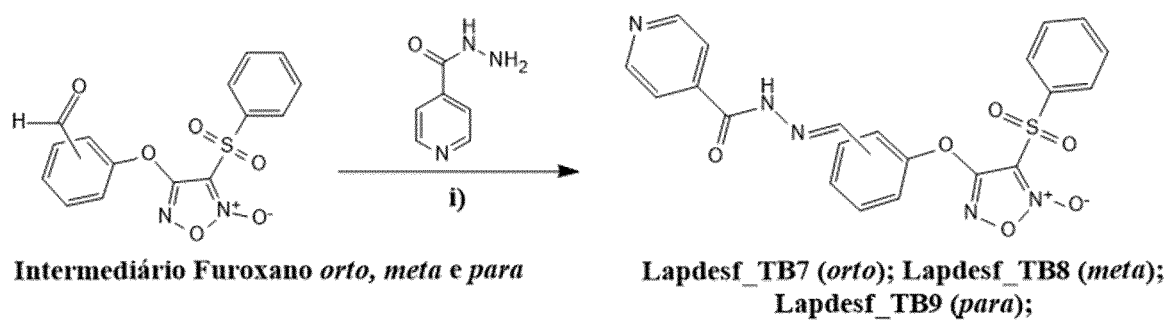


FIGURA 5

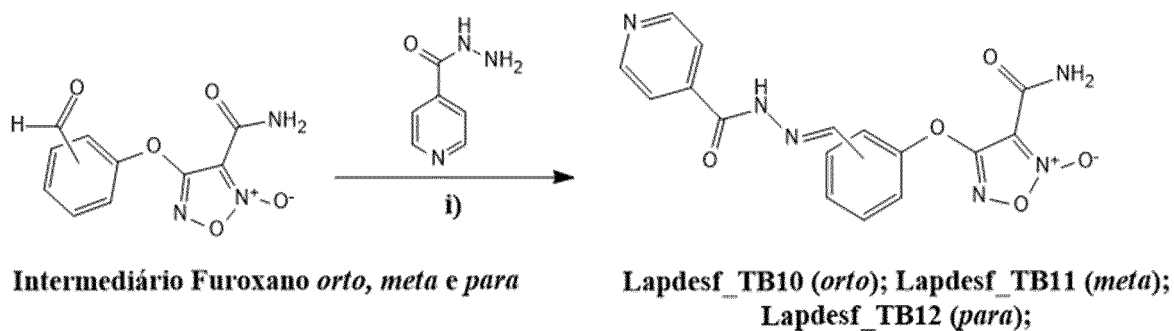


FIGURA 6

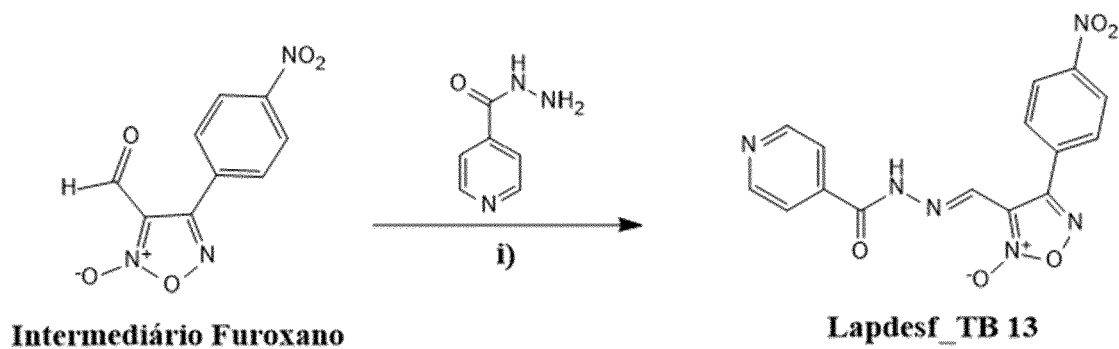


FIGURA 7

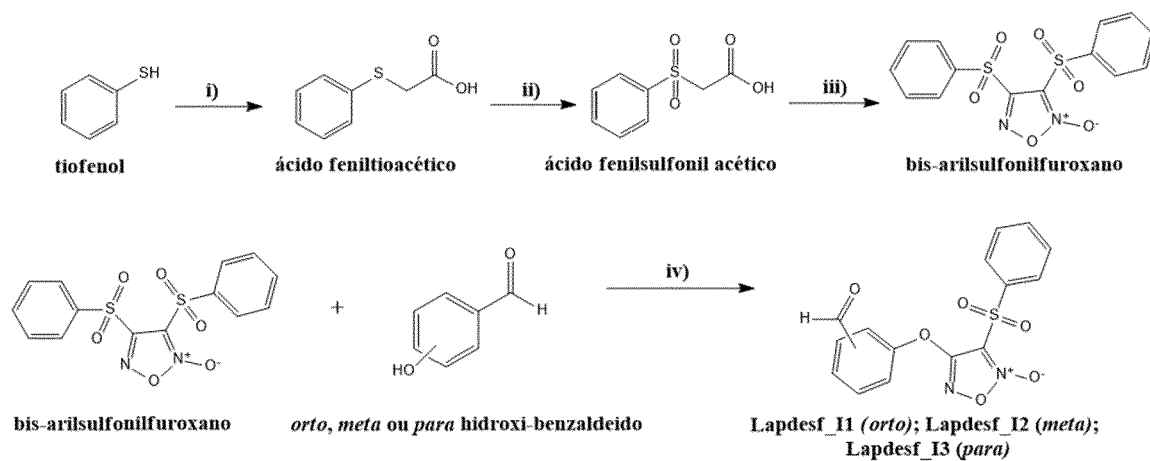
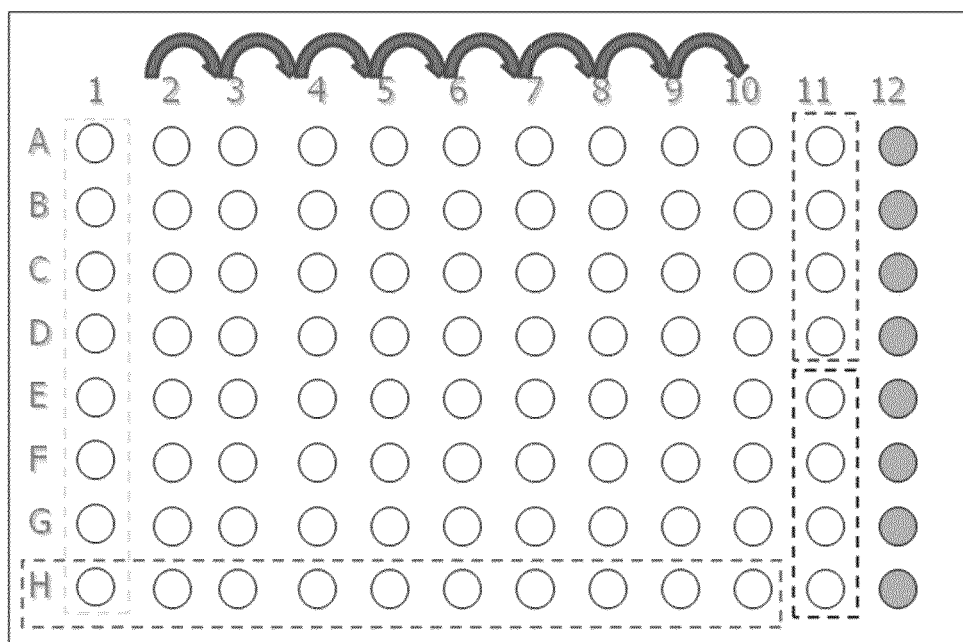
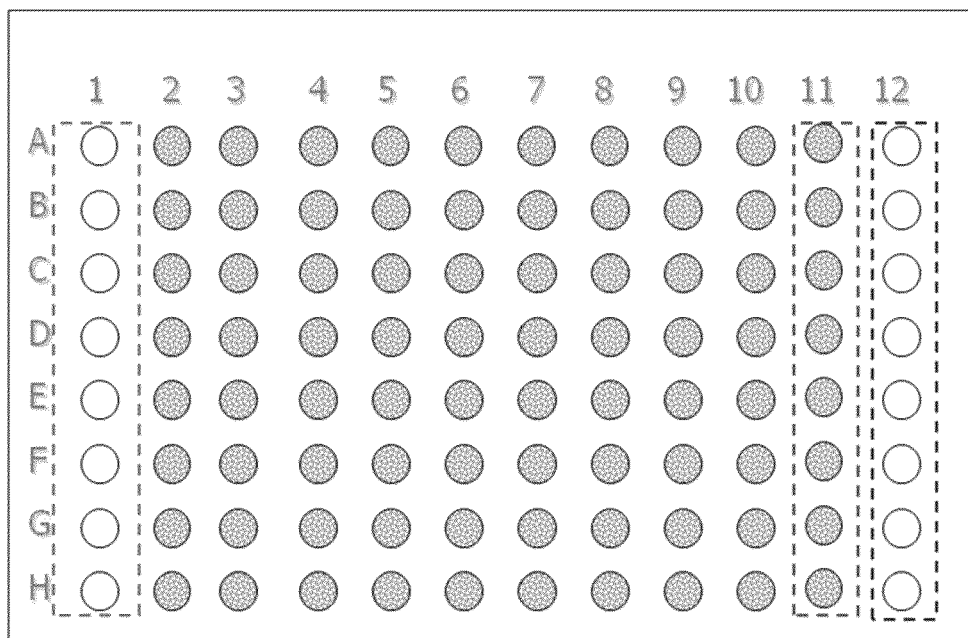


FIGURA 8



----- Controle das substâncias ----- Controle positivo
 ----- Controle negativo ----- Controle do fármaco de referência

FIGURA 9



----- Controle positivo ----- Controle das substâncias
 ----- Controle negativo

FIGURA 10

Resumo**COMPOSTOS DERIVADOS FUROXÂNICOS, COMPOSTOS DERIVADOS
FUROXÂNICOS INTERMEDIÁRIOS, PROCESSOS DE OBTENÇÃO DOS
MESMOS E SEUS USOS**

Esta invenção descreve compostos derivados furoxânicos e compostos derivados furoxânicos intermediários, bem como o processo de obtenção dos mesmos e seus usos, incluindo o uso no tratamento de doenças causadas por micobactérias, tais como a tuberculose. Mais especificamente os novos compostos derivados furoxânicos agem sobre o *Mycobacterium tuberculosis* de maneira distinta, através da potente atividade antituberculose da isoniazida, bem como da liberação de óxido nítrico pela subunidade furoxânica. Sendo o óxido nítrico um importante mediador químico produzido por macrófagos durante a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, atuando na inibição de processos anabólicos do bacilo, como síntese de DNA, RNA e proteínas. A invenção tem por objetivo minimizar as principais dificuldades do tratamento da tuberculose, ou seja, o tratamento da forma latente da doença e das formas resistentes aos fármacos já existentes na terapia.