



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS NITROIMIDAZOXAZINA
PLANEJADOS PARA ATUAR CONTRA *Mycobacterium tuberculosis*
RESISTENTE A FÁRMACOS**

Andressa Francielli Bonjorno

Orientador: Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos

Araraquara, SP

2024



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Síntese de novos derivados nitroimidazoxazina planejados para atuar contra *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos - Resultados

Andressa Francielli Bonjorno

Documento contendo os dados gerados pela pesquisa referente a dissertação de mestrado financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Os resultados obtidos durante este trabalho foram desenvolvidos em colaboração com o Dr. Guilherme Felipe Fernandes dos Santos.

Orientador: Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos

Número de Processo: 2021/14973-7

Araraquara- SP

2024

Resumo

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) é o principal microrganismo causador da doença tuberculose (TB), uma doença altamente contagiosa e representa um grave problema de Saúde Pública. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2022 foram registrados cerca de 7,6 milhões de casos de TB, sendo que destes, 3,3% desses casos foram causados por cepas multirresistentes (MDR-TB e XDR-TB). O surgimento de cepas resistentes, aliado ao longo tempo de tratamento reforçam a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos. O Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos (Lapdesf) tem contribuído significativamente para esta área de pesquisa nos últimos anos, com destaque para o composto 1-óxido 6-((3-fluoro-4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)phenil)carbamoyl)benzo[c][1,2,5]oxadiazol (GF-23), com uma Concentração Inibitória Mínima de 0,09 µM, contra Mtb. Com o intuito de melhorar ainda mais esses resultados, foi explorada a troca bioisotérica da subunidade benzofuroxano do GF-23 pela subunidade nitroimidazoxazina, presente no fármaco pretomanida (PMD). Além disso, como uma segunda hipótese, foi investigado o planejamento de compostos com potencial inibição da Protease Caseinolítica (Clp), seguindo a proposta dos pró-fármacos. Durante a execução deste projeto, foram sintetizados e caracterizados um total de 38 compostos utilizando técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C . Desses, os 10 compostos finais tiveram seu coeficiente de partição octanol/água determinados e foram avaliadas as propriedades de Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção (ADME) em estudos *in silico*. Esses compostos finais foram então encaminhados para avaliação biológica e determinação de propriedades experimentais de ADME. Espera-se que os compostos derivados de nitroimidazoxazina possam atuar contra Mtb H₃₇Rv, e em especial contra as cepas MDR-TB, XDR-TB e no estado de latência.

Palavras-chave: núcleo nitroimidazoxazina, pretomanida, *Mycobacterium tuberculosis*, multi-fármaco resistente

Abstract

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) is the primary microorganism responsible for tuberculosis (TB), a highly contagious disease that poses a serious public health problem. According to the World Health Organization (WHO), around 7.6 million cases of TB were reported in 2022, with 3.3% of these cases caused by multi-drug resistant strains (MDR-TB and XDR-TB). The emergence of resistant strains, along with the lengthy treatment duration, underscores the need for the development of new drugs. The Drug Research and Development Laboratory (Lapdesf) has made significant contributions to this area of research in recent years. One of the potent compounds described by the laboratory is 1-oxide 6-((3-fluoro-4-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)phenyl)carbamoyl)benzo[c][1,2,5]oxadiazole (GF-23), with a minimum inhibitory concentration of 0.09 μ M against Mtb. In order to further improve these results, the bioisosteric exchange of the benzofuroxan subunit in GF-23 with the nitroimidazoxazine subunit present in the drug pretomanid (PMD) was explored. Additionally, as a second hypothesis, the design of compounds with potential inhibition of Caseinolytic Protease (Clp) was investigated, following the prodrug approach. During the execution of this project, a total of 38 compounds were synthesized and characterized using ^1H and ^{13}C NMR techniques. Of these, the 10 final compounds had their octanol/water partition coefficient determined and their Administration, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME) properties evaluated through *in silico* studies. These final compounds were then submitted for biological evaluation and experimental determination of ADME properties. In conclusion, we hope that the described nitroimidazoxazine derivatives will demonstrate promising results against Mtb H₃₇Rv, as well as against MDR-TB, XDR-TB strains, and in the latent state.

Keywords: nucleus nitroimidazoxazine, pretomanid, *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistant.

Lista de Figuras

Figura 1. Compostos e Códigos.....	36
Figura 3. Cromatograma acoplado ao massas Composto 44.....	81

Lista de Esquemas

Esquema 2. Rota Sintética para Obtenção do Núcleo Nitroimidazoxazina	15
Esquema 3. Síntese das aminas aromáticas intermediárias.....	17
Esquema 4. Esquema sintético para obtenção dos compostos 27 a 35.	18
Esquema 5. Esquema sintético de obtenção do Composto (41).....	19
Esquema 6. Obtenção da reação de cloração do intermediário sintético.	19
Esquema 7. Obtenção do composto (44).....	20

Lista de Tabelas e Quadros

Tabela 2. Tempo de Retenção das Substâncias	38
Tabela 3. LogP dos compostos derivados nitroimidazooxazina.....	39

Quadro 1. Propriedades ADME dos compostos segundo softwares Swiss ADME e pkCSM.	35
---	----

Lista de Relatórios dos Cromatogramas dos Compostos

Relatório 1. Cromatograma Composto AB028.	77
Relatório 2. Relatorio Cromatograma AB029.....	78
Relatório 3. Cromatograma composto AB030.	80
Relatório 4. Cromatograma composto AB031	81
Relatório 5. Relatório Cromatograma AB032	83
Relatório 6. Cromatograma do Composto AB033.	85
Relatório 7. Cromatograma do Composto AB034.	86

Lista das Imagens e Relatórios nos Anexos

Imagem 1.	Propriedades preditivas composto AB027	89
Imagem 2.	Propriedades preditivas composto AB028.	90
Imagem 3.	Propriedades preditivas composto AB029.	91
Imagem 4.	Propriedades preditivas composto AB030.	92
Imagem 5.	Propriedades preditivas composto AB031.	93
Imagem 6.	Propriedades preditivas composto AB032.	94
Imagem 7.	Propriedades preditivas composto AB033.	95
Imagem 8.	Propriedades preditivas composto AB034.	96
Imagem 9.	Propriedades preditivas composto AB035.	97
Imagem 10.	Propriedades preditivas composto AB039.	98
Imagem 11.	Propriedades preditivas composto AB040.	99
Imagem 12.	Propriedades preditivas do composto AB044	100
Imagem 13.	Propriedades preditivas do composto AB046	101
Imagem 14.	Propriedades preditivas do composto AB062	102
Imagem 15.	Propriedades preditivas do composto AB063.	103
Imagem 16.	Propriedades preditivas do composto AB063.	104
Imagem 17.	Propriedades preditivas do composto AB063	105
Imagem 18.	Propriedades Preditivas do Composto AB027.	106
Imagem 19.	Propriedades Preditivas do Composto AB028	109
Imagem 20.	Propriedades Preditivas do Composto AB029.	112
Imagem 21.	Propriedades Preditivas do Composto AB030.	115
Imagem 22.	Propriedades Preditivas do composto AB031	118
Imagem 23.	Propriedades Preditivas Composto AB032	121
Imagem 24.	Propriedades Preditivas do Composto AB033	124
Imagem 25.	Propriedades Preditivas do Composto AB034	127
Imagem 26.	Propriedades preditivas do Composto AB035	130
Imagem 27.	Propriedades Preditivas do Composto AB039.	133
Imagem 28.	Propriedades Preditivas Composto AB044	136
Imagem 29.	Propriedades Preditivas Composto AB046	139
Imagem 30.	Propriedades Preditivas Composto AB062	142
Imagem 31.	Propriedades Preditivas Composto AB063	145
Imagem 32.	Propriedades Preditivas Composto AB064.	148
Imagem 33.	Propriedades Preditivas Composto AB066	151

Lista de Espectros

Espectro 3. Espectro de RMN ^1H do composto 2 (400 MHz, DMSO- d_6).....	39
Espectro 4 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2 (101 MHz, DMSO- d_6).....	39
Espectro 5. Espectro de RMN de ^1H do composto 4 (101 MHz, DMSO- d_6).....	40
Espectro 6 - Espectro de RMN ^1H do composto 6 (400 MHz, DMSO- d_6).....	42
Espectro 7 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 6 (101 MHz, DMSO- d_6).....	42
Espectro 8 - Espectro de RMN ^1H do composto 7 (400 MHz, DMSO- d_6).....	43
Espectro 9 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7 (101 MHz, DMSO- d_6).....	43
Espectro 10 - Espectro de RMN ^1H do composto 8 (400 MHz, DMSO- d_6).....	44
Espectro 11 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 8 (101 MHz, DMSO- d_6).....	44
Espectro 12 - Espectro de RMN ^1H do composto 9 (400 MHz, clorofórmio- d).....	45
Espectro 13 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9 (101 MHz, clorofórmio- d).....	45
Espectro 14 - Espectro de RMN ^1H do composto 10 (600 MHz, clorofórmio- d).....	46
Espectro 15 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 10 (151 MHz, clorofórmio- d).....	46
Espectro 16 - Espectro de RMN ^1H do composto 11 (600 MHz, clorofórmio- d).....	47
Espectro 17 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 11 (151 MHz, clorofórmio- d).....	47
Espectro 18 - Espectro de RMN ^1H do composto 12 (400 MHz, clorofórmio- d).....	48
Espectro 19 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 12 (101 MHz, clorofórmio- d).....	48
Espectro 20 - Espectro de RMN ^1H do composto 13 (600 MHz, clorofórmio- d).....	49
Espectro 21 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 13 (151 MHz, clorofórmio- d).....	49
Espectro 22 - Espectro de RMN ^1H do composto 14 (600 MHz, clorofórmio- d).....	50
Espectro 23 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 14 (151 MHz, clorofórmio- d).....	50
Espectro 24 - Espectro de RMN ^1H do composto 15 (400 MHz, clorofórmio- d).....	51
Espectro 25 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 15 (101 MHz, clorofórmio- d).....	51
Espectro 26 - Espectro de RMN ^1H do composto 16 (600 MHz, clorofórmio- d).....	52
Espectro 27 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 16 (151 MHz, clorofórmio- d).....	52
Espectro 28 - Espectro de RMN ^1H do composto 17 (400 MHz, clorofórmio- d).....	53
Espectro 29 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 17 (101 MHz, clorofórmio- d).....	53
Espectro 30 - Espectro de RMN ^1H do composto 18 (400 MHz, clorofórmio- d).....	54
Espectro 31 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 18 (101 MHz, clorofórmio- d).....	54
Espectro 32 - Espectro de RMN ^1H do composto 19 (600 MHz, clorofórmio- d).....	55
Espectro 33 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 19 (151 MHz, clorofórmio- d).....	55
Espectro 34 - Espectro de RMN ^1H do composto 20 (600 MHz, clorofórmio- d).....	56
Espectro 35 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 20 (151 MHz, clorofórmio- d).....	56
Espectro 36 - Espectro de RMN ^1H do composto 22 (600 MHz, clorofórmio- d).....	57
Espectro 37 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 22 (151 MHz, clorofórmio- d).....	57
Espectro 38 - Espectro de RMN ^1H do composto 23 (600 MHz, clorofórmio- d).....	58
Espectro 39 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 23 (151 MHz, clorofórmio- d).....	58
Espectro 40 - Espectro de RMN ^1H do composto 24 (400 MHz, clorofórmio- d).....	59
Espectro 41 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 24 (101 MHz, clorofórmio- d).....	59
Espectro 42 - Espectro de RMN ^1H do composto 25 (600 MHz, clorofórmio- d).....	60
Espectro 43 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 25 (151 MHz, clorofórmio- d).....	60
Espectro 44 - Espectro de RMN ^1H do composto 26 (400 MHz, clorofórmio- d).....	61

Espectro 45 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 26 (101 MHz, clorofórmio- d).....	61
Espectro 46 - Espectro de RMN ^1H do composto 27 (400 MHz, DMSO- d_6).....	62
Espectro 47 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 27 (101 MHz, DMSO- d_6).....	62
Espectro 48 - Espectro de RMN ^1H do composto 28 (400 MHz, DMSO- d_6).....	63
Espectro 49 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 28 (101 MHz, DMSO- d_6).....	63
Espectro 50 - Espectro de RMN ^1H do composto 29 (400 MHz, DMSO- d_6).....	64
Espectro 51 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 29 (101 MHz, DMSO- d_6).....	64
Espectro 52 - Espectro de RMN ^1H do composto 30 (400 MHz, DMSO- d_6).....	65
Espectro 53 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 30 (101 MHz, DMSO- d_6).....	65
Espectro 54 - Espectro de RMN ^1H do composto 31 (400 MHz, DMSO- d_6).....	66
Espectro 55 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 31 (101 MHz, DMSO- d_6).....	66
Espectro 56 - Espectro de RMN ^1H do composto 32 (400 MHz, DMSO- d_6).....	67
Espectro 57 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 32 (101 MHz, DMSO- d_6).....	67
Espectro 58 - Espectro de RMN ^1H do composto 33 (400 MHz, DMSO- d_6).....	68
Espectro 59 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 33 (101 MHz, DMSO- d_6).....	68
Espectro 60 - Espectro de RMN ^1H do composto 35 (400 MHz, DMSO- d_6).....	69
Espectro 61 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 35 (101 MHz, DMSO- d_6).....	69
Espectro 62. Espectro de RMN ^1H do composto 37 (400 MHz, DMSO- d_6).	70
Espectro 63. Espectro de RMN ^1H do composto 38 (400 MHz, DMSO- d_6)	70
Espectro 64. Espectro de RMN ^1H do composto 39 (400 MHz, DMSO- d_6)	71
Espectro 65. Espectro de RMN ^1H do composto 41 (400 MHz, DMSO- d_6).....	71
Espectro 66. Espectro de RMN ^1H do composto 44 (400 MHz, DMSO- d_6).	72
Espectro 67. Espectro de RMN ^{13}C do composto 44	72
Espectro 68. Espectro de RMN COSY do composto 44	73
Espectro 69. Ampliação do Espectro COSY H-H do composto 44	73
Espectro 70. DEPTQ do composto 44	74
Espectro 71. Espectro de Massas Composto 44	75

Sumário

Resumo	3
Abstract.....	4
5. METODOLOGIA.....	13
5.1 Material	13
5.1.1 Reagentes.....	13
5.1.2 Equipamentos	14
5.2 Metodologia de Síntese.....	15
5.2.1. Síntese Núcleo Nitroimidazoxazina	15
5.2.2 Síntese das aminas aromáticas intermediarias.....	16
5.2.3 Síntese dos Produtos 27 - 35	18
5.2.4 Síntese dos compostos planejados como Inibidores do Clp.....	19
5.3 Métodos Analíticos	20
5.3.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	20
5.3.2 Determinação da Faixa de Fusão.....	20
5.3.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	20
5.3.4 Predição das Propriedades ADME <i>in silico</i> dos compostos.....	20
5.3.5 Determinação do Coeficiente de Partição octanol/água (LogP).....	21
RESULTADOS	22
Deslocamento Químico dos Compostos Sintetizados	22
Determinação do Coeficiente de Partição Experimental	38
APÊNDICES I – Espectros de Ressonancia Magnética Nuclear	41
APÊNDICES II – Relatórios dos Cromatogramas dos Produtos Finais	79
APÊNDICES III – Propriedades ADME dos compostos, segundo Swiss ADME.....	89

5. METODOLOGIA

5.1 Material

5.1.1 Reagentes

- (R)-(+)-glicidol 98% (Sigma Aldrich);
- 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(4-(trifluormetil)fenil)piperazina (Sigma Aldrich);
- 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(5-(trifluormetil)piridina-2-il)piperazina (Sigma Aldrich);
- 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(*p*-toluil)piperazina (Sigma Aldrich);
- 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (Sigma Aldrich);
- 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(piridina-2-il)piperazina (Sigma Aldrich);
- 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(piridina-4-il)piperazina (Sigma Aldrich);
- 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-fenilpiperazina (Sigma Aldrich);
- 1-(2-fluor-4-nitrofenil)piperidine (Sigma Aldrich);
- 1-(2-piridil)piperazina (Sigma Aldrich);
- 1-(4-(4-(2-fluor-4-nitrofenil)piperazina-1-il)fenil)etan-1-ona (Sigma Aldrich);
- 1-(4-clorofenil)-4-(2-fluor-4-nitrofenil)piperazina (Sigma Aldrich);
- 2-cloro-4-nitro-1H-imidazol 98% (Sigma Aldrich);
- acetato de etila P.A. (Quemis);
- acetona P.A. (Synth);
- acetonitrila P.A. (Sigma Aldrich);
- ácido clorídrico P.A. (HCl) (Synth);
- água destilada;
- bicarbonato de sódio (NaHCO₃) P.A. (Across);
- cloreto de sódio (NaCl) P.A. (Sigma Aldrich);
- clorofórmio P.A. (Quemis)
- diclorometano P.A. (DCM) (Quemis);
- dimetilformamida (DMF) P.A. (Sigma Aldrich);
- dimetilsulfóxido (DMSO) P.A. (Vetec);
- etanol P.A. (Synth);
- éter de petróleo P.A. (Sigma Aldrich);
- éter etílico P.A. (Sigma Aldrich);

- hexano P.A. (Sigma Aldrich);
- hidreto de sódio (NaH) 95% (Sigma Aldrich);
- hidróxido de sódio P.A. (Merck);
- imidazol P.A. (Sigma Aldrich);
- metanol P.A. (Sigma Aldrich);
- *N,N'*-diisopropiletilamina (DIPEA) 99% (Sigma Aldrich);
- *p*-toluenosulfonato de piridina 98% (PPTS) (Sigma Aldrich);
- sílica gel para cromatografia em coluna 40-60 μm (Sigma Aldrich);
- fluoreto de tetrabutilamônio (Sigma Aldrich)
- tetrahidrofurano (THF) P.A. (Sigma Aldrich);
- tolueno P.A. (Synth);
- trietilamina P.A., 99% (J.T. Baker)
- ácido (S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propanoico (Ambeed)
- (S)-3-amino-1-cloro-5-metilhexan-2-ona (Oakwood)
- Cloreto de oxalila (Sigma Aldrich)

5.1.2 Equipamentos

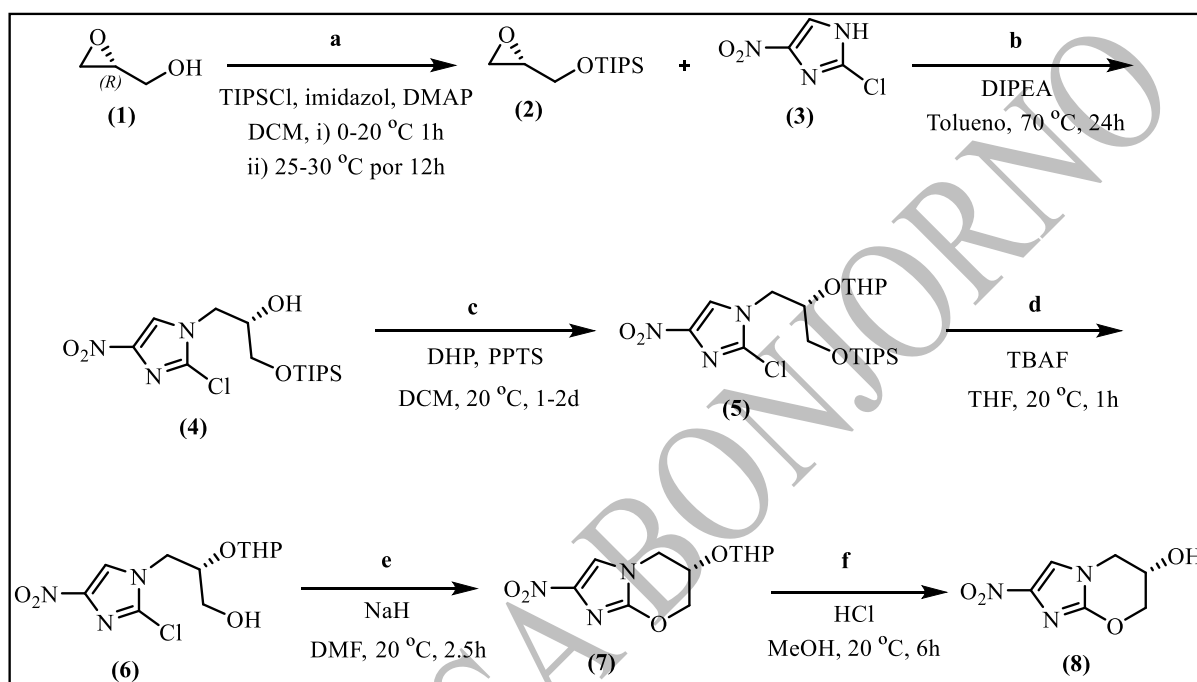
- Agitador magnético IKA® modelos C-Mag HS4, HS7 e HS7 *control*, China;
- Aparelho de ponto de fusão capilar *Stuart Scientific®*, *Melting Point Apparatus*, SMP3;
- Balança analítica SHIMADZU Marte® modelo AY 220, Japão;
- *Isolera™ Four*, Biotage ®
- Espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker® modelo DPX-300 operando a 300 MHz para ^1H , EUA;
- Espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker® modelo DPX-400 operando a 400 MHz para ^1H e ^{13}C , EUA;
- Espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker® modelo DPX-600 operando a 600 MHz para ^1H e ^{13}C , EUA;
- Rotaevaporador Buchi® modelo R-210/215, Suíça;

5.2 Metodologia de Síntese

5.2.1. Síntese Núcleo Nitroimidazoxazina

Os compostos derivados da nitroimidazoxazina foram sintetizados segundo métodos descritos por Fernandes e colaboradores (2023), conforme demonstrado no esquema 2.

Esquema 1. Rota Sintética para Obtenção do Núcleo Nitroimidazoxazina



Fonte: adaptado de FERNANDES (2021)

Para a obtenção do composto (2), foram adicionados (1) (R)-(+)-glicidol (1,0 equivalente), imidazol (1,0 equivalente) e DMAP (0,1 equivalente) em DCM, em seguida, foi adicionado o TIPSCl (1,0 equivalente), gota a gota em temperatura variando entre 0-20 °C. O meio reacional foi degaseificado e a reação ocorreu sob atmosfera gasosa de N₂. A reação foi conduzida à temperatura de 25-30 °C, pelo período de 12 h. Posteriormente, a mistura foi filtrada sobre celite, diluída com H₂O e extraída com DCM. Na sequência, os extratos foram lavados com solução salina e secos com Na₂SO₄ anidro. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica (CC), com fase móvel (FM) éter etílico: hexano (5:95 v/v), levando a um composto oleoso incolor.

Ao composto (2) (1,1 equivalente), foram adicionados tolueno anidro, o composto 2-cloro-4-nitro-1H-imidazol (3) (1 equivalente) e DIPEA (0,1 equivalente). A mistura reacional foi aquecida a 70 °C, durante 24 h. Ao término da reação, o solvente foi reduzido do meio

reacional sob pressão reduzida, dando origem a um óleo amarelo, que, após a purificação por cristalização em éter de petróleo deu origem a um sólido branco, composto (4).

À uma solução do composto (4) (1,0 equivalente) em DCM foram adicionados DHP (10 equivalentes) e PPTS (1,0 equivalente). A reação foi mantida à temperatura de 25-30 °C e sob agitação, por um período de 48 h. Após o término da reação, foi realizada uma lavagem com água e solução aquosa saturada de NaHCO_3 , e então a mistura foi seca com Na_2SO_4 , e após ser concentrada, levou a um óleo amarelo, que continha uma mistura de diastereoisômeros. O produto foi purificado por CC com FM éter etílico:hexano (70:30 v/v)

À uma solução do composto (5), adicionou-se a solução de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) em THF (1 M; 3,0 equivalentes) em THF em atmosfera inerte, por 5 h. Ao término da reação, o meio foi diluído com acetato de etila, a FO lavada com *brine* (solução salina), NaHCO_3 e água, e, posteriormente, seca com Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura purificada por CC, com a FM composta por éter etílico:acetato de etila (80:20; v/v). O produto obtido foi um óleo amarelo (6).

À uma solução do composto (6) em DMF, foi adicionado, lentamente e em banho de gelo, NaH (95%) (0,3 equivalente). Após a adição, a reação foi mantida à temperatura de 25-30 °C, por um período de 6 h, com atmosfera inerte. Ao fim da reação, foi adicionado água gelada ao meio reacional e posteriormente extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com *brine* e seco com Na_2SO_4 . O solvente foi removido do meio sob pressão reduzida e a mistura purificada com CC, com a FM composta por acetato de etila:metanol:hexano (80:10:10, v/v/v). Como resultado foi obtido o composto (7), caracterizado como um sólido amarelo.

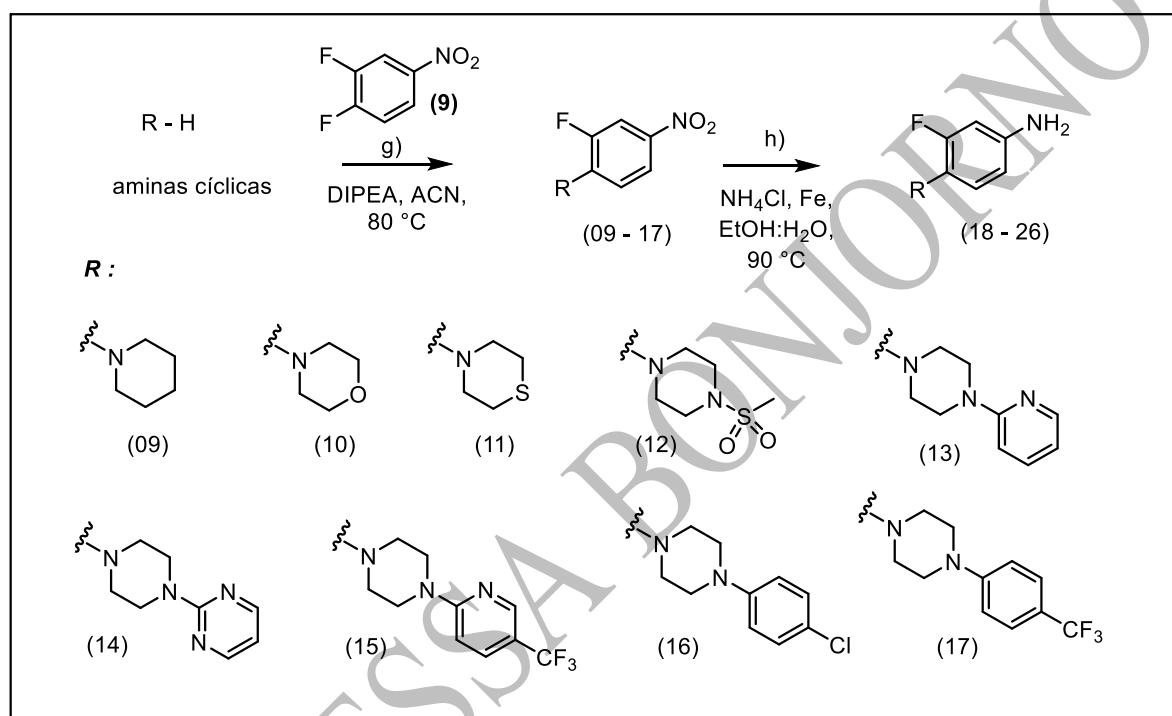
À uma solução do composto (7) em metanol, foram adicionadas 8 gotas de HCl concentrado, com pH entre 2-3. A reação foi mantida sob agitação à temperatura de 25-30 °C, por um período de 6 h. O metanol foi evaporado, e o *crude* ressuspendido em acetato de etila e tratado com solução aquosa de NaHCO_3 . Os extratos foram evaporados sob pressão reduzida e levaram a obtenção de um óleo marrom. A purificação foi realizada no equipamento Isolera (Biotage®), em coluna *snap ultra* 10, com FM composta por hexano:acetato de etila (20:80 v/v), em fluxo de 7 mL/min, dando origem a um sólido amarelo (8).

5.2.2 Síntese das aminas aromáticas intermediárias

A síntese das aminas aromáticas intermediárias foi realizada segundo metodologia descrita por Ramadas e Srinivasan, (1992). A partir do 3,4-difluornitrobenzeno (etapa g,

Esquema 2) foi explorada a Substituição Nucleofílica Aromática (S_NAr) através do tratamento com as amins cíclicas devidamente funcionalizadas (9 - 17). Essa reação foi conduzida a 80 °C, usando acetonitrila (ACN) anidra como solvente e DIPEA (0,1 equivalente) como base, durante 2 h. Após este período o *crude* foi filtrado com acetato de etila. Os produtos obtidos nesta etapa tinham um rendimento quantitativo, e, portanto, não houve necessidade de purificá-los antes de seguir para a próxima etapa sintética (RAMADAS, SRINIVASAN, 1992).

Esquema 2. Síntese das amins aromáticas intermediárias.



Fonte: autoria propria.

Em uma segunda etapa (etapa h), foi realizada uma reação de redução do grupo nitro, às respectivas amins funcionalizadas (09 - 17), levando à formação dos compostos (18 - 26) (Esquema 2) (RAMADAS, SRINIVASAN, 1992). À uma solução dos compostos (09 - 17) em água:etanol, foram adicionados NH_4Cl (3 equivalentes) e ferro metálico (4 equivalentes) como catalizador. A reação durou cerca de 2 h. Após este período, o meio reacional foi filtrado sob celite e lavada com metanol (MeOH), que foi retirado sob pressão reduzida. O *crude* então foi ressuspendido em DCM e foi realizada a extração. A FO foi seca com Na_2SO_4 anidro, e, posteriormente, o solvente foi removido e a purificação foi realizada no equipamento Isolera (Biotage ®) coluna *snap ultra* 10, FM acetato de etila:hexano (7:3 v/v), levando a obtenção dos produtos purificados (18 - 26).

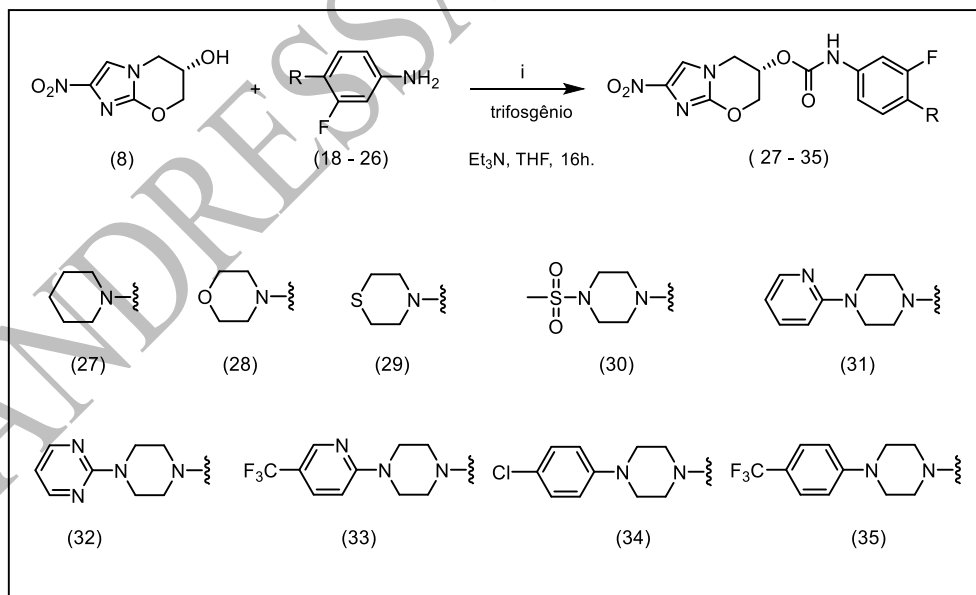
5.2.3 Síntese dos Produtos 27 - 35

Os compostos com a função carbamato foram sintetizados de acordo com métodos previamente descritos (BLASER *et al.*, 2012). A síntese foi realizada utilizando trifosgênio. A ligação de carbamato foi sintetizada por meio de uma reação de acoplamento entre o álcool (8) e a amina correspondente (Esquema 4). Essa reação requer um ambiente completamente ausente de água e oxigênio, uma vez que o trifosgênio é um composto químico muito sensível.

Assim, a uma solução do composto (8) em THF e TEA anidra (0,1 equivalente), foi adicionado o trifosgênio (0,3 equivalente), sob banho de gelo e ambiente inerte. Após 30 minutos, a amina correspondente foi adicionada e a reação foi conduzida à temperatura de 20-25 °C por 24 h. Após este período, foi realizada a remoção do solvente à pressão reduzida e a extração foi realizada com acetato de etila e NaHCO₃. A FO foi seca com Na₂SO₄ e o *crude* foi purificado com FM acetato de etila:hexano (1:1 v/v) em CC.

Os espectros de RMN dos compostos obtidos podem ser encontrados na seção de apêndices. A caracterização química de todos os compostos de carbamato é apresentada a seguir. Os produtos da série (27-35) foram obtidos como sólidos com características distintas.

Esquema 3. Esquema sintético para obtenção dos compostos 27 a 35.

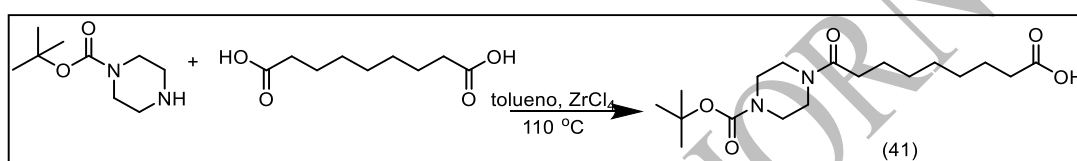


Fonte: autoria própria.

5.2.4 Síntese dos compostos planejados como Inibidores do Clp

O reagente *tert*-butil piperazina-1-carboxilato (1 equivalente), ácido nonanedióico (4 equivalentes), ZrCl_4 (5%) e tolueno como solvente foram adicionados em um balão de fundo redondo. A reação foi conduzida em um sistema de refluxo, a 110 °C, *overnight*. Em seguida, o tolueno foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido marrom claro. O bruto foi purificado em coluna de cromatografica, FM acetato de etila: hexano (9:1 v/v) + 0,5% de ácido acético, originando o composto número (41).

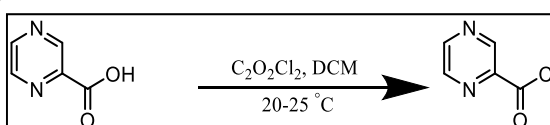
Esquema 4. Esquema sintético de obtenção do Composto (41)



Fonte: autoria própria.

A estratégia adotada para a formação do composto (44) foi dividida em duas etapas. A primeira etapa foi a cloração do ácido piperazina-2-carboxílico (1 equivalente) e o DCM como solvente foi adicionado ao meio reacional, com cloreto de oxalila (3 equivalentes), gota a gota, em banho de gelo. A mistura resultante foi deixada à temperatura de 20-25 °C. O solvente foi removido a vácuo para fornecer o produto bruto como um sólido amarelo que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. Em seguida, o intermediário formado foi ressuspenso em DCM e reservado.

Esquema 5. Obtenção da reação de cloração do intermediário sintético.

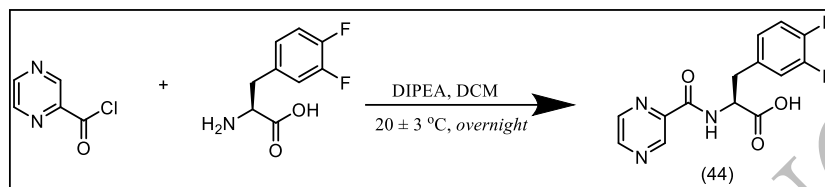


Fonte: autoria própria.

Preparou-se, em seguida, uma solução de ácido 2-amino-3-(3,4-difluorofenil) propanoico (1,0 equivalente) em DCM, que foi colocada em um banho de gelo e sob agitação. A este meio, foi adicionada, gota a gota, a solução com o intermediário clorado mencionada acima. A mistura foi colocada sob agitação a temperatura de 20-25 °C, *overnight*. Após o período, o solvente foi removido e o *crude* foi ressuspenso em acetato de etila. A extração foi realizada com solução de NaOH (pH básico) (3x20 mL). Depois disso, a solução resultante contendo o composto teve o pH alterado para neutro, usando uma solução de HCl. E então,

posteriormente, o acetato de etila foi usado para recuperar o composto da FA. Em seguida, a FO foi seca com Mg_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Como resultado, o composto (44) foi obtido.

Esquema 6. Obtenção do composto (44).



Fonte: autoria própria.

5.3 Métodos Analíticos

5.3.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As análises de CCD realizadas para o acompanhamento das reações foram executadas em cromatoplasmas de alumínio (*AL TLC*) de sílica-gel 60, da Sigma[®]. A leitura das cromatoplasmas foram feitas em câmara de luz UV (254 e 365 nm), solução reveladora de permanganato de potássio e com solução reveladora de ninidrina, conforme a necessidade de cada composto.

5.3.2 Determinação da Faixa de Fusão

As faixas de fusão foram determinadas em equipamento de ponto de fusão capilar *Melting Point Apparatus SMP3*, da *Stuart Cientific*[®].

5.3.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN foram obtidos em espectrofotômetro *Brucker Ascend* 300 MHz 600 MHz, para ^1H e 150 MHz para ^{13}C , localizado no Instituto de Química da UNESP-Araraquara. Já o equipamento *Brucker Ascend* 400 MHz está localizado no Instituto de Química da *University College London* (UCL), em Londres. Os solventes utilizados para análise foram o $\text{DMSO}-d_6$ e CDCl_3 . Os deslocamentos químicos são reportados em partes por milhão (δ).

5.3.4 Predição das Propriedades ADME *in silico* dos compostos

A predição das propriedades de absorção, distribuição, metabolização e excreção dos compostos foi determinada segundo cálculos do *software Swiss ADME*[®] e pelo *software pkCSM*[®].

5.3.5 Determinação do Coeficiente de Partição octanol/água (LogP)

O Coeficiente de Partição (LogP) dos compostos sintetizados foi determinado de acordo com as diretrizes propostas pelo guia da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD/OCDE) para testes de produtos químicos (117) (OECD, 2004), no sistema CLAE-UV/Vis.

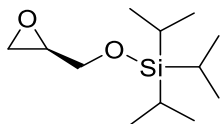
O sistema CLAE-UV/Vis foi configurado de acordo com os padrões indicados, sendo a FM composta por metanol:água (75:25; v/v), fluxo de 1 mL/min⁻¹, detector UV no comprimento de onda (λ) de 210 nm, em coluna C₁₈, 15 cm, na temperatura de 20 °C, detector com tempo de corrida de 45 minutos, em triplicata.

A determinação foi realizada considerando o tempo de retenção dos padrões sugeridos pelo guia, que são: acetanilida, nitrobenzeno, naftaleno, fenantreno e trifetilamina e DDT, sendo a tiouréia o padrão de volume morto. Estas substâncias dão origem a uma equação da reta, de acordo com o seu tempo de retenção no sistema utilizado. No guia, a equação da reta deve seguir a regra: $Log_P = \alpha + \beta \times Log_K$.

Assim, a partir da reta obtida, os compostos de interesse tiveram os tempos de retenção considerados e então foi possível determinar o Log P dos mesmos.

RESULTADOS

Deslocamento Químico dos Compostos Sintetizados

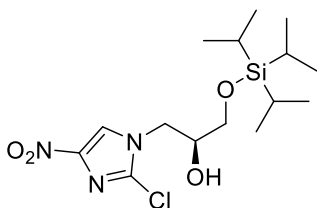


(*R*)-triisopropil(oxiran-2-ilmetoxi)silano (2)

Líquido com aspecto oleoso e transparente, cuja reação permitiu 70% de rendimento.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,95 (dd, $J = 11,9, 2,6$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 11,9, 5,4$ Hz, 1H), 3,06 (ddt, $J = 5,4, 4,2, 2,7$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 5,3, 4,2$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 5,3, 2,7$ Hz, 1H), 1,08 (ddd, $J = 12,3, 7,4, 2,6$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 5,2$ Hz, 18H)

RMN de ^{13}C (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 63,9, 52,0, 43,2, 17,7, 11,3.

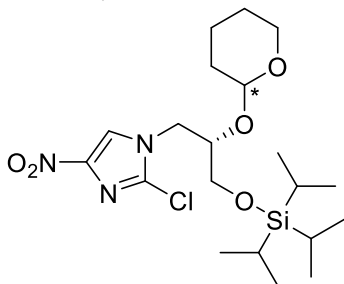


(*S*)-1-(2-cloro-4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)-3-((triisopropilsilil)oxi)propan-2-ol (4)

Sólido branco, cujo rendimento da reação foi de 86%.

RMN de ^1H (400 Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,44 (s, 1H), 5,37 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 14,0, 3,3$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 14,0, 8,6$ Hz, 1H), 3,90 – 3,82 (m, 1H), 3,73 (dd, $J = 10,2, 4,7$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 10,2, 7,1$ Hz, 1H), 1,09 (ddd, $J = 10,3, 6,4, 1,7$ Hz, 3H), 1,03 (dd, $J = 6,4, 3,9$ Hz, 18H).

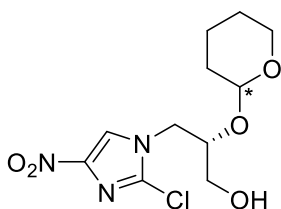
RMN de ^{13}C (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 144,3, 131,9, 124,5, 69,2, 65,2, 50,8, 17,8, 11,3.



2-cloro-4-nitro-1-((2S)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-((triisopropilsilil)oxi)propil)-1H-imidazol (5)

óleo amarelo, cujo rendimento foi de 90%. A reação dá origem a um produto obtido como RMN de ^1H (400 Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,49 (d, $J = 41,6$ Hz, 1H), 4,80 (dt, $J = 12,1, 6,4$ Hz, 1H), 4,46 – 4,27 (m, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 4,08 – 3,92 (m, 1H), 3,91 – 3,64 (m, 3H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 3,24 – 2,97 (m, 1H), 1,43 – 1,34 (m, $J = 13,6$ Hz, 3H), 1,31 – 1,18 (m, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,15 – 1,06 (m, $J = 1,7$ Hz, 3H), 1,06 – 1,00 (m, 18H).

RMN de ^{13}C (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 144,5, 132,2, 124,5, 98,7, 75,8, 63,6, 61,7, 48,7, 30,1, 25,0, 19,2, 17,7, 11,3.

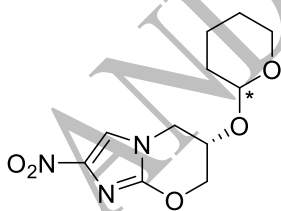


(2S)-3-(2-cloro-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propan-1-ol (6)

Óleo amarelo, com cerca de 85% de rendimento.

RMN de ^1H (400 Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,50 (d, $J = 34,6$ Hz, 1H), 4,98 (dt, $J = 10,9, 5,6$ Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 1H), 3,97 – 3,85 (m, 1H), 3,82 – 3,56 (m, 1H), 3,51 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,40 (ddd, $J = 11,1, 6,9, 5,9$ Hz, 1H), 3,24 – 2,92 (m, 1H), 1,69 – 1,21 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 144,5, 132,4, 124,5, 98,8, 76,5, 61,8, 60,9, 49,1, 49,1, 30,2, 24,8, 19,0.

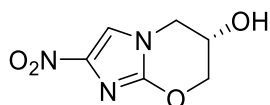


(6S)-2-nitro-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (7).

óleo amarelo com cerca de 40% de rendimento.

RMN de ^1H (400 Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,08 (s, 1H), 4,93 – 4,84 (m, 1H), 4,60 – 4,36 (m, 3H), 4,31 – 4,14 (m, 2H), 3,84 – 3,63 (m, 1H), 3,53 – 3,42 (m, 1H), 1,71 – 1,57 (m, 3H), 1,52 – 1,37 (m, $J = 5,8$ Hz, 4H),

RMN de ^{13}C (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 147,1, 142,1, 118,0, 96,9, 69,9, 64,2, 61,9, 48,1, 30,1, 24,7, 19,0.

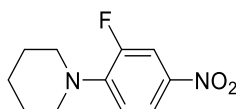


(S)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-ol (8)

sólido de coloração amarelo, com rendimento de 95%. FF: 222-225 °C.

RMN de ^1H (400 Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,06 (s, 1H), 5,67 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,34 – 4,29 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,18 (dd, $J = 12,9, 3,3$ Hz, 1H), 3,96 (dt, $J = 12,9, 2,4$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 147,1, 142,1, 118,1, 70,7, 59,0, 49,2.

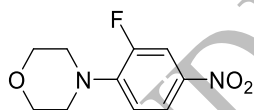


1-(2-fluor-4-nitrofenil)piperidina (9)

Sólido laranja, 95%, PM: 224,10 g.mol^{-1} , FF: 42-43 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,96 (ddd, $J = 9,0, 2,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 13,3, 2,6$ Hz, 1H), 6,89 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 4H), 1,77 – 1,70 (m, 4H), 1,69 – 1,61 (m, 2H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 154,2, 151,7, 146,6, 139,9, 121,2, 117,1, 112,8, 51,1, 25,9, 24,25.

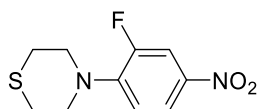


4-(2-fluor-4-nitrofenil)morfolina (10)

Sólido amarelo, 96%, PM: 226,08 g.mol^{-1} , FF: 109-111 °C.

^1H RMN (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 RMN (600 MHz, CDCl_3) δ : 154,1, 152,4, 145,6, 141,0, 121,1, 117,0, 112,8, 66,7, 50,0.

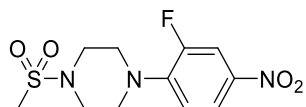


4-(2-fluor-4-nitrofenil)tiomorfolina (11)

Sólido marrom, 98 %, PM: 242,05 g.mol⁻¹, FF: 54-54 °C.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) 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).

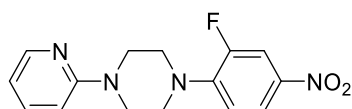
¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 153,9, 152,3, 146,0, 140,7, 121,1, 117,9, 112,9, 52,5, 27,5.



1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (12)

Sólido amarelo, 73 %, PM: 303,07 g.mol⁻¹, FF: 190-192 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (ddd, *J* = 8,9, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 12,7, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,40 (qd, *J* = 6,9, 3,2 Hz, 8H), 2,85 (s, 3H).

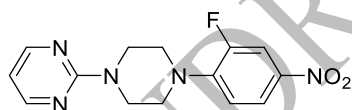


1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(piridin-2-il)piperazina (13)

Sólido amarelo, 87 %, PM: 302,12 g.mol⁻¹, FF: 152-154 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

¹³C RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158, 152,9 (d, *J*_{C-F} = 247,4 Hz, 1C), 147, 145,3 (d, *J*_{C-F} = 7,6 Hz, 1C), 139,4 (d, *J*_{C-F} = 9,2 Hz, 1C), 137, 121,3 (d, *J*_{C-F} = 2,9 Hz, 1C), 118,0 (d, *J*_{C-F} = 4,3 Hz, 1C), 113, 112,3 (d, *J*_{C-F} = 26,2 Hz, 1C), 107,2, 48,8, 44,3.

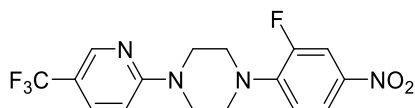


2-(4-(2-fluor-4-nitrofenil)piperazin-1-il)pirimidina (14)

Sólido amarelo, 93 %, PM: 303,11 g.mol⁻¹, FF: 190-192 °C.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) 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).

¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) 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.

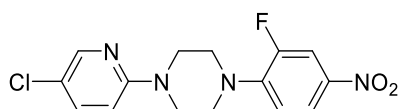


1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piperazina (15)

Sólido amarelo, 98 %, PM: 370,11 g.mol⁻¹, FF: 141-143 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,43 (dd, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (ddd, *J* = 9,0, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 12,9, 2,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,87 – 3,82 (m, 4H), 3,44 – 3,40 (m, 4H).

¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 160,3, 154,4, 152,0, 145,9, 145,4, 141,1, 134,9, 121,1, 117,2, 116,2, 112,9, 105,8, 49,4, 44,6.

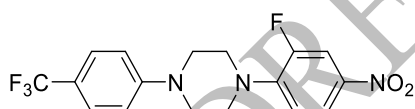


1-(4-clorofenil)-4-(2-fluor-4-nitrofenil)piperazina (16)

Sólido laranja, 81%, PM: 335,08 g.mol⁻¹, FF: 181-184 °C.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) 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).

¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) 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.

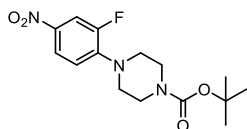


1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-(4-(trifluormetil)fenil)piperazina (17)

Sólido amarelo, 98%, PM: 369,11 g.mol⁻¹, FF: 140-142 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,02 (ddd, *J* = 9,0, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 13,0, 2,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,00 – 6,94 (m, 3H), 3,46 (s, 8H).

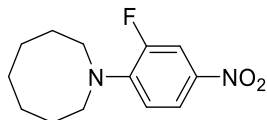
¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 154,5, 153,0, 152,0, 145,4, 141,1, 126,7, 121,7, 121,1, 117,3, 115,1, 112,9, 112,6, 49,5, 48,2.



tert-butil 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato (37)

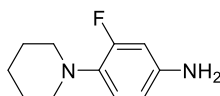
Sólido amarelo, 98 %, PM: 325,14 g.mol⁻¹; FF: 140-142 °C.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,05 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,26 (d, *J* = 3,5 Hz, 4H), 1,42 (d, *J* = 1,7 Hz, 8H).

**1-(2-fluoro-4-nitrofenil)azocano (64)**

Sólido amarelo; 97%; PM: 238,11 g.mol⁻¹; P.F.: 32-33 °C.

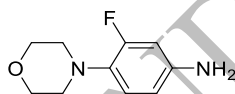
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 15,0, 2,6 Hz, 1H), 6,71 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,57 (td, *J* = 6,3, 1,5 Hz, 4H), 1,87 – 1,82 (m, 4H), 1,63 – 1,56 (m, 4H), ¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 150,6; 149,0; 144,4; 136,7; 121,7; 113,8; 113,5; 113,3; 52,3; 28,5; 26,9.

**3-fluoro-4-(piperidin-1-il)anilina (18)**

Sólido marrom escuro, 37 %, PM: 194,12 g.mol⁻¹, FF: 41-42 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,81 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,44 – 6,36 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,91 – 2,86 (m, 4H), 1,76 – 1,69 (m, 4H), 1,53 (ddd, *J* = 11,5, 7,1, 4,7 Hz, 2H).

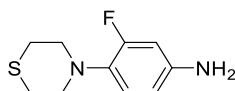
¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 155,7, 142,4, 133,5, 120,6, 110,7, 104,1, 53,1, 26,4, 24,3.

**3-fluor-4-morfolinalinina (19)**

Sólido marrom, 76%, PM: 196,10 g.mol⁻¹, FF: 119-121 °C.

¹H RMN (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),

¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 157,6, 156,0, 142,9, 131,8, 120,3, 110,7, 103,9, 67,3, 51,8.

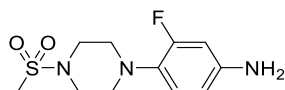


3-fluoro-4-tiomorfolinanilina (20)

Sólido marrom, 79%, PM: 212,08 g.mol⁻¹, FF: 63-66 °C.

¹H RMN (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),

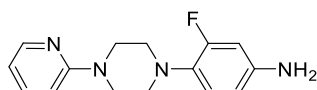
¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 157,9, 156,3, 143,3, 133,0, 122,0, 110,7, 103,9, 54,1, 28,4.

**3-fluoro-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)anilina (21)**

Sólido creme, 23 %, PM: 273,09 g.mol⁻¹, FF: 180-182 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,80 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,45 – 6,38 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,40 – 3,35 (m, 4H), 3,09 – 3,04 (m, 4H), 2,82 (s, 3H).

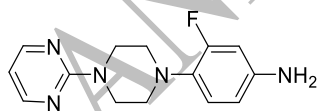
¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 155,8, 143,5, 131,0, 121,1, 110,8, 104,0, 51,0, 46,3, 34,2.

**3-fluoro-4-(4-(piridin-2-yl)piperazin-1-il)anilina (22)**

Sólido laranja, 30 %, PM: 272,14 g.mol⁻¹, FF: 92-95 °C

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) 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),

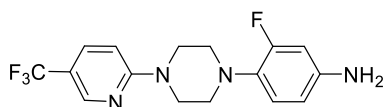
¹³C RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 159,0, 157,1, 155,5, 147,6, 145,5, 137,6, 129,0, 120,7, 113,1, 109,5, 107,1, 101,9, 51,1, 45,0.

**3-fluoro-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)anilina (23)**

Sólido creme, 61 % PM: 273,14 g.mol⁻¹, FF: 81-82 °C.

¹H RMN (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).

^{13}C RMN (600 MHz, CDCl_3) 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.

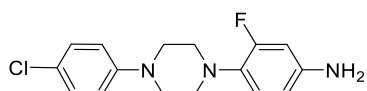


3-fluoro-4-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)anilina (24)

Sólido marrom, 70 %, PM: 340,13 g.mol⁻¹, FF: 187-189 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,41 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,84 – 6,79 (m, 1H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 13,4, 2,5 Hz, 1H), 6,41 (ddd, J = 8,5, 2,7, 0,8 Hz, 1H), 3,82 – 3,77 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,09 – 3,04 (m, 4H).

^{13}C RMN (600 MHz, CDCl_3) δ : 160,5, 158,2, 155,8, 145,9, 143,3, 134,6, 131,6, 120,8, 115,5, 110,7, 105,7, 104,1, 51,3, 45,1.

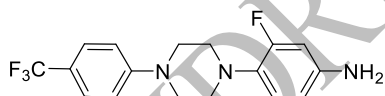


4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoroanilina (25)

Sólido creme, 13 %, PM: 305,11 g.mol⁻¹, FF: 120-122 °C.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) 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 Hz, 4H), 3,14 – 3,10 (m, J = 9,9 Hz, 4H).

^{13}C RMN (600 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.

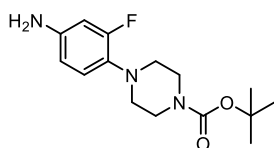


3-fluoro-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)anilina (26)

Sólido marrom, 76%, PM: 339,14 g.mol⁻¹, FF: 120-122 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,48 – 6,40 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,42 (dd, J = 5,9, 4,1 Hz, 4H), 3,12 (dd, J = 6,0, 4,1 Hz, 4H).

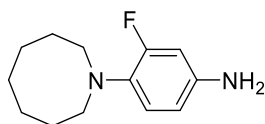
^{13}C RMN (600 MHz, CDCl_3) δ : 158,2, 155,7, 153,5, 143,2, 131,5, 126,5, 126,2, 123,5, 120,7, 114,8, 110,7, 104,1, 51,3, 48,5.



tert-butil 4-(4-amino-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (38)

Sólido marrom, 70 %, PM: 295,37 g.mol⁻¹, FF: 123-125 °C.

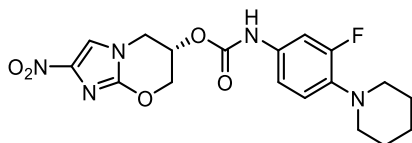
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,75 (d, 1H), 6,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,38 (d, 4H), 2,75 (d, 4H), 1,39 (d, 9H).

**4-(azocan-1-il)-3-fluoroanilina (65)**

Óleo preto; 51%, PM: 208,14 g.mol⁻¹; FF:

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

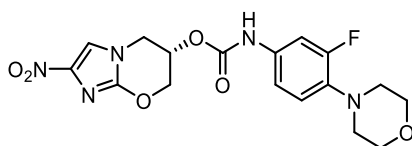
¹³C RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 156,1; 154,5; 143,5; 130,8; 120,4; 109,6; 102,2; 53,1; 28,8,

**(S)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-il (2-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)carbamato (27)**

Sólido creme, 74 %, PM: 405,39 g.mol⁻¹, FF: 232-235 °C, R_f = 0,80

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,41 (dd, *J* = 13,9, 3,4 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,90 – 2,84 (m, 4H), 1,66 – 1,58 (m, 4H), 1,50 (dd, *J* = 11,1, 5,7 Hz, 2H).

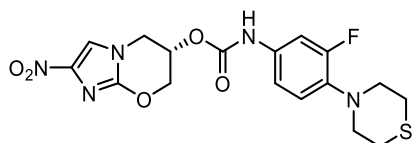
¹³C RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 156,9, 153,5, 152,0, 146,8, 136,2, 133,4, 119,6, 117,9, 114,3, 106,6, 68,5, 62,7, 51,7, 47,0, 25,7, 23,7.

**(S)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-il (3-fluoro-4-morfolinofenil)carbamato (28)**

Sólido marrom claro, 41 %, PM: 407,36 g.mol⁻¹, FF: 232-235 °C, R_f = 0,64

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,41 (dd, *J* = 13,9, 3,3 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,73 – 3,69 (m, 4H), 2,94 – 2,90 (m, 4H).

¹³C RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 155,8, 153,5, 152,0, 146,8, 134,9, 133,8, 119,3, 117,9, 114,3, 106,7, 68,5, 66,1, 62,9, 50,7, 46,9.

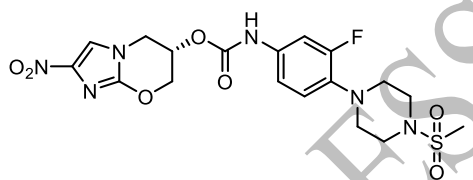


(S)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-il (3-fluoro-4-tiomorfolinofenil)carbamato (29)

Sólido marrom claro, 22 %, PM: 423,10 g.mol⁻¹, FF: 233-236 °C, R_f = 0,80

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,93 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,41 (dd, *J* = 13,9, 3,4 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,17 – 3,13 (m, 4H), 2,74 – 2,70 (m, 4H).

¹³C RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 156,0, 153,6, 152,0, 146,8, 135,9, 134,1, 120,8, 117,9, 114,3, 68,5, 62,8, 53,1, 46,9, 27,2.

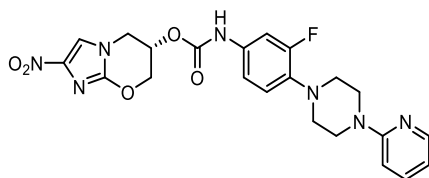


(S)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-il (2-fluoro-4-(4-metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)carbamato (30)

Sólido marrom, 22 %, PM: 424,10 g.mol⁻¹, FF: 235-239 °C, R_f = 0,68

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,93 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,41 (dd, *J* = 13,9, 3,4 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,17 – 3,13 (m, 4H), 2,74 – 2,70 (m, 4H).

¹³C RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 155,9, 153,4, 152,0, 146,8, 134,4, 134,3, 120,0, 117,9, 114,3, 106,4, 68,5, 62,8, 49,9, 46,9, 45,5, 33,8.

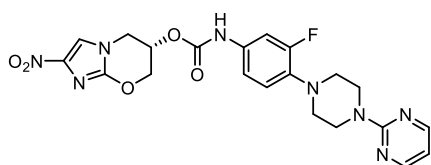


(S)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b] [1,3]oxazin-6-il (2-fluoro-4-(4(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenil)carbamato (31)

Sólido creme, 56 %, PM: 483,07 g.mol⁻¹, FF: 211-214 °C, R_f = 0,56

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,95 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,42 (dd, *J* = 14,0, 3,4 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,27 – 3,22 (m, 4H), 3,05 – 3,00 (m, 4H), 2,92 (s, 3H).

¹³C RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 158,9, 155,9, 153,5, 152,0, 147,5, 146,8, 137,5, 135,0, 133,9, 119,7, 117,9, 114,3, 113,2, 107,1, 106,4, 68,5, 62,8, 50,2, 47,0, 44,7.

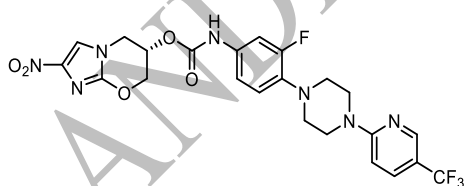


(S)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-il (2-fluoro-4-(4(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)carbamato (32)

Sólido creme, 11 %, PM: 484,16 g.mol⁻¹, FF: 212-215 °C, R_f = 0,50

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,94 (s, 1H), 8,13 (ddd, *J* = 4,9, 1,9, 0,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,55 (ddd, *J* = 8,9, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 6,8, 5,1 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,42 (dd, *J* = 14,0, 3,4 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,64 – 3,59 (m, 4H), 3,05 – 2,99 (m, 4H).

¹³C RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 161,1, 157,9, 155,9, 153,5, 152,0, 146,8, 134,9, 133,9, 119,8, 117,9, 114,3, 110,3, 68,5, 62,7, 50,3, 46,9, 43,3.



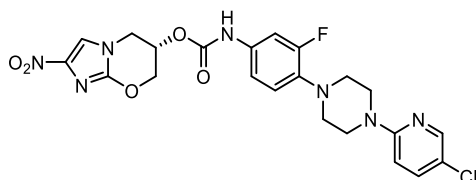
(S)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-il (2-fluoro-4-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)fenil)carbamato (33)

Sólido creme, 31 %, PM: 551,46 g.mol⁻¹, FF: 212-215 °C, R_f = 0,67

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,94 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,1 Hz,

3H), 5,42 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,42 (dd, $J = 14,0, 3,4$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,80 – 3,75 (m, 4H), 3,05 – 3,00 (m, 4H).

^{13}C RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 160,1, 156,8, 155,9, 154,3, 153,5, 152,0, 146,8, 145,2, 134,7, 134,5, 134,0, 119,8, 117,9, 114,3, 113,5, 106,4, 68,5, 62,8, 50,8, 50,1, 47,0, 44,3.



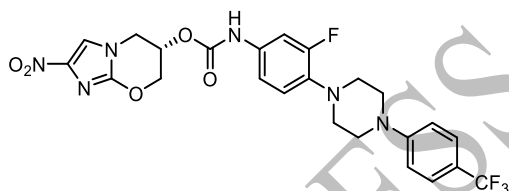
(S)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-il (4-(4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-fluorofenil)carbamato (34)

(4-(4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-fluorofenil)carbamato (34)

Sólido creme, 27 %, PM: 517,90 g.mol $^{-1}$, FF: 222-225 °C, $R_f = 0,65$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,94 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,42 (dd, $J = 14,0, 3,3$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 4H), 3,11 – 3,05 (m, 4H).

^{13}C RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 153,4, 152,0, 150,9, 146,9, 146,8, 134,9, 133,9, 128,9, 124,9, 119,6, 119,1, 117,9, 115,5, 114,4, 68,5, 62,7, 50,4, 48,4, 47,0.



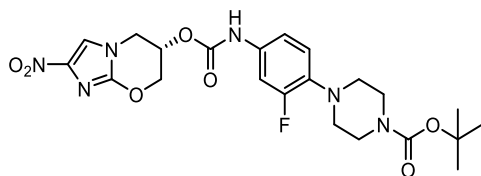
(S)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-il (2-fluoro-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbamato (35)

(2-fluoro-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbamato (35)

Sólido creme, 31 %, PM: 550,47 g.mol $^{-1}$, FF: 236-239 °C. $R_f = 0,68$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,94 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,42 (dd, $J = 14,0, 3,3$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 4H), 3,11 – 3,05 (m, 4H).

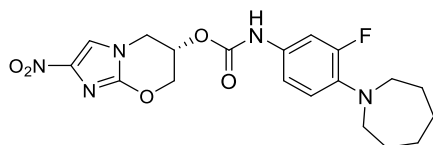
^{13}C RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 155,9, 155,1, 153,4, 153,2, 152,0, 146,8, 134,7, 133,9, 126,3, 126,2, 123,6, 119,7, 118,2, 117,9, 114,3, 106,7, 68,5, 62,8, 50,1, 47,1, 47,0.



tert-butil (S)-4-(3-fluoro-4-((((2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-il)oxi)carbonil)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato (39)

Sólido creme, 60 %, PM: 506,19 g.mol⁻¹, FF:

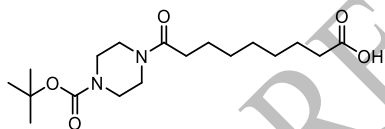
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 28,3, 5,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,71 – 2,67 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 1,78 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,67 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H).



(S)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-il (4-(azepan-1-il)-3-fluorofenil)carbamat (66)

Sólido creme; 24%; P.F.: 198-201 °C.

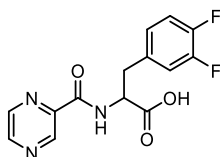
¹H RMN (400 Mz, DMSO-*d*₆) δ: 9,76 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,41 – 5,37 (m, 1H), 4,64 – 4,61 (m, 2H), 4,46 – 4,37 (m, 1H), 4,34 – 4,27 (m, 1H), 3,23 (t, *J* = 5,5 Hz, 4H), 1,75 – 1,69 (m, 4H), 1,56 – 1,52 (m, *J* = 2,6 Hz, 4H), ¹³C RMN (DMSO-*d*₆) δ: 153,6; 152,0; 151,2; 146,8; 135,2; 130,2; 117,9; 117,6; 114,6; 106,9; 68,5; 62,6; 51,7; 47,0; 28,4; 26,6.



Ácido 9-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-9-oxononanoico (41)

Sólido branco, 70%, PM: 356,23 g.mol⁻¹, FF:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,41 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,30 (d, *J* = 31,0 Hz, 4H), 2,30 (t, *J* = 15,6, 8,2 Hz, 1H), 2,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,53 – 1,46 (m, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,40 (s, 4H), 1,31 – 1,20 (m, 3H).



Ácido 3-(3,4-difluorofenil)-2-(pirazina-2-carboxamido)propanóico (44)

Sólido laranjado, 90%, PM: 307,27 g.mol⁻¹.

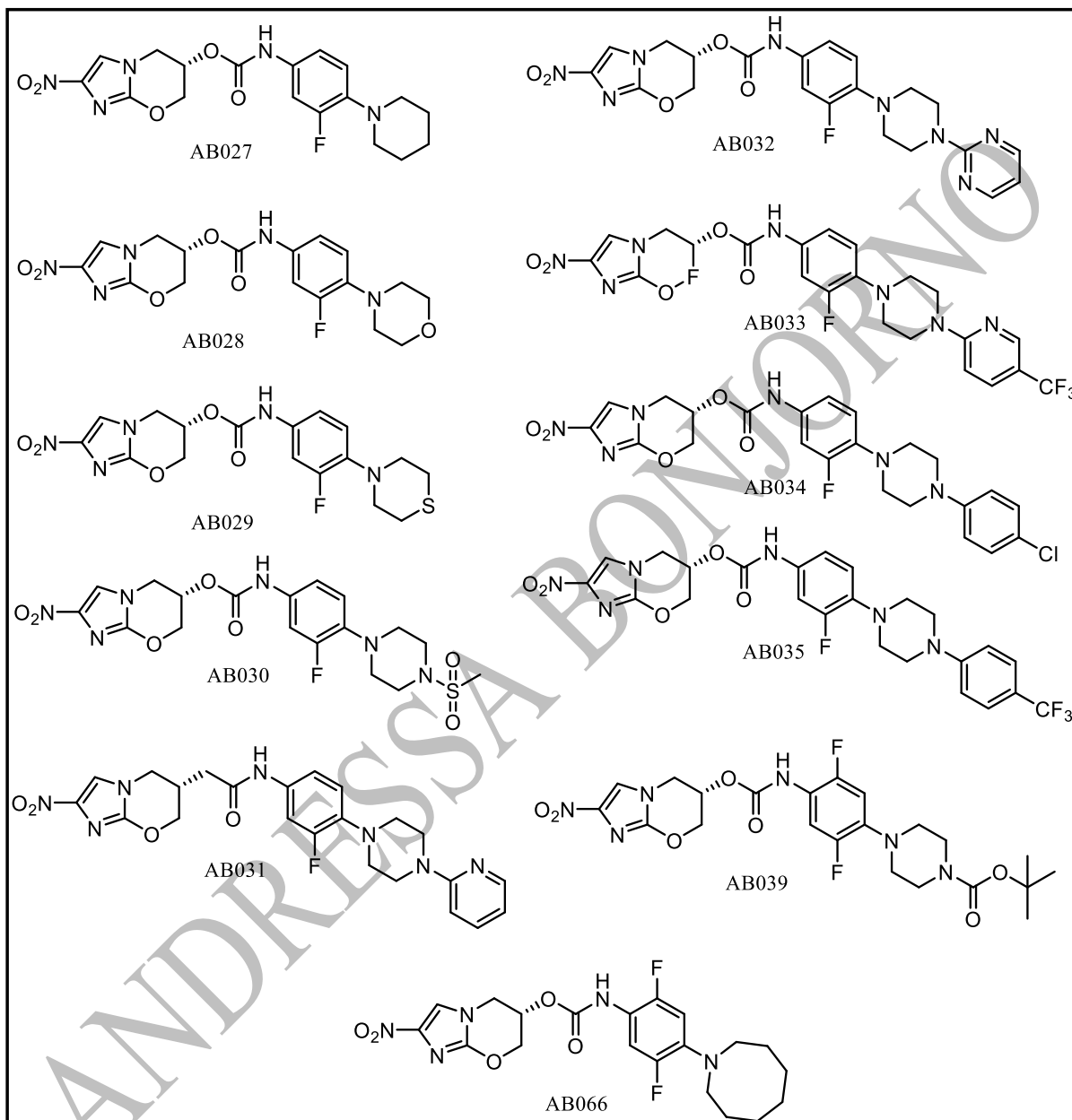
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,80 (dd, *J* = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 8,49 (d, 2H), 7,43 – 7,40 (m, 2H), 7,15 – 7,13 (m, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,19 (dd, *J* = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 3,12 (dd, *J* = 14,2, 6,8 Hz, 1H).

¹³C NMR (600 MHz, DMSO) δ 170,11, 165,11, 150,04 (*J* = 12,4 Hz), 149,96 (*J* = 12,5 Hz), 149,65 (*J* = 12,5 Hz), 149,57, 148,41 (*J* = 12,6 Hz), 148,33, 147,95 (*J* = 12,5 Hz), 145,56, 144,64, 118,61 (*J* = 17,1 Hz), 117,52 (*J* = 16,9 Hz), 52,87, 34,54.

ANDRESSA BONJORNO

Determinação das Propriedades de Administração, Distribuição, Metabolização e Excreção (ADME)

Figura 1. Compostos e Códigos



Fonte: dados da pesquisa.

Quadro 1. Propriedades ADME dos compostos segundo *softwares* Swiss ADME e pkCSM.

Molécula	MM	cLogP ^a	cLogP ^b	LogP exp	Solubilidade ^a	Permeabilidade em Caco2 ^b	Absorção intestinal (%) ^b	VDS (humans) (LogL/kg) ^b	Substrato Pgp ^b	Clarence (mL/min/kg) ^b
AB027	405.38	1,75	2,93	1,72	Solúvel	0,90	93	-0,11	Sim	0,25
AB028	407.35	0,89	2,49	0,20	Solúvel	0,93	91	-0,17	Sim	0,17
AB029	423.42	1,48	1,78	2,54	Solúvel	0,95	89	-0,25	Sim	0,23
AB030	484.46	0,27	1,02	2,26	Solúvel	-0,25	79	-0,44	Sim	-0,18
AB031	481.48	1,51	2,69	2,02	Moderamente Solúvel	0,68	92	0,28	Sim	0,11
AB032	484.44	1,01	2,06	1,80	Solúvel	-0,07	91	-0,06	Sim	-0,06
AB033	551.45	2,52	3,68	2,54	Moderamente Solúvel	0,52	95	-0,01	Sim	-0,24
AB034	516.91	2,04	3,92	2,84	Moderamente Solúvel	0,64	97	0,28	Sim	-0,04
AB035	550.46	3,08	3,92	3,34	Moderamente Solúvel	0,62	96	0,38	Não	-0,04
AB039	406.37	1,38	3,00	-	Solúvel	0,63	85	-0,29	Sim	-0,34

Fonte: Dados da Pesquisa. ^a dados obtidos através do *software* Swiss ADME, ^b dados obtidos através do *software* pkCSM.

Determinação do Coeficiente de Partição Experimental

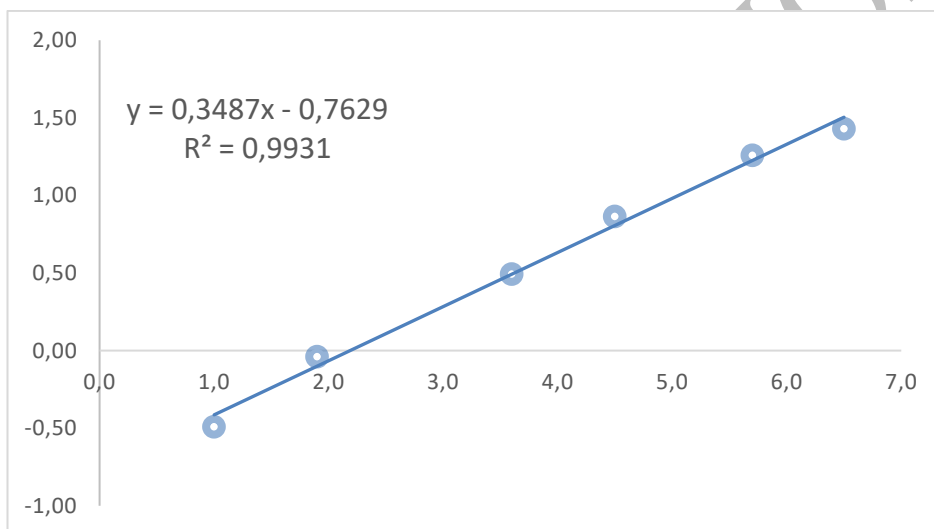
A curva analítica foi obtida de acordo com o tempo de retenção médio (t_R médio) dos compostos), uma vez as injeções foram feitas em triplicatas.

Tabela 1. Tempo de Retenção das Substâncias

Substância	LogP	t_R Tiouréia 1	t_R injeção 1	t_R Tiouréia 2	t_R injeção 2	t_R Tiouréia 3	t_R injeção 3	t_R Tiouréia médio	t_R médio	$t_R - t_0$	$k = \frac{t_R - t_0}{t_0}$	Log k
Acetanilida	1.0	1.81	2.42	1.80	2.39	1.83	2.39	1.81	2.40	0.59	0.32	-0.49
Nitrobenzeno	1.9	1.76	3.23	1.78	3.23	1.53	3.23	1.69	3.23	1.54	0.91	-0.04
Naftaleno	3.6	1.78	7.30	1.78	7.30	1.77	7.30	1.78	7.30	5.52	3.11	0.49
Fenantreno	4.5	1.77	14.78	1.78	14.80	1.79	14.80	1.78	14.79	13.01	7.31	0.86
Trifenilamina	5.7	1.76	33.66	1.74	33.34	1.78	33.82	1.76	33.60	31.84	18.10	1.26
DDT	6.5	1.8	49.22	1.75	49.25	1.80	49.25	1.77	49.24	47.47	26.90	1.43

Fonte: dados da pesquisa.

Gráfico 1. Curva Analítica para Determinação do LogP



Fonte: dados da pesquisa.

A curva analítica deu origem a seguinte equação da reta:

$$\text{Log } P_{o/w} = 0.3487 - 0.7629 \times \text{Log } K$$

A seguir, a tabela 4 mostra o tempo de retenção dos compostos e os LogPs calculados de acordo com a equação da reta obtida experimentalmente.

Tabela 2. LogP dos compostos derivados nitroimidazooxazina

Substância	t_R Tiouréia 1	t_R injeção 1	t_R Tiouréia 2	t_R injeção 2	t_R Tiouréia 3	t_R injeção 3	t_R Tiouréia médio	t_R médio	$t_R - t_0$	$k = \frac{t_R - t_0}{t_0}$	Log k	Log Pow prático
AB027	1.63	1.72	1.65	1.71	1.67	1.72	1.65	1.72	0.07	0.04	-1.40	1.72
AB028	1.76	2.00	1.58	2.03	1.74	2.00	1.69	2.01	0.32	0.19	-0.73	0.20
AB029	1.76	2.07	1.76	3.30	1.77	3.01	1.76	3.92	2.16	1.22	0.09	2.54
AB030	1.65	1.67	1.68	1.72	1.69	1.73	1.67	1.72	0.04	0.03	-1.59	2.26
AB031	1.75	3.15	1.79	3.36	1.81	3.16	1.79	3.22	1.44	0.80	-0.09	2.02
AB032	1.85	3.07	1.86	3.08	1.81	3.08	1.84	3.08	1.24	0.68	-0.17	1.80
AB033	1.75	1.72	1.76	1.73	1.79	1.74	1.77	1.73	0.04	0.02	-1.68	2.54
AB034	1.75	4.48	1.72	4.47	1.77	4.45	1.75	4.47	2.72	1.56	0.19	2.84
AB035	1.86	6.15	1.85	6.12	1.84	6.13	1.85	6.14	4.29	2.32	0.37	3.34

Fonte: dados da própria pesquisa.

O LogP é um parâmetro muito importante a ser considerado nas etapas de planejamento e desenvolvimento de novos compostos candidatos a fármacos pois pode estimar informações importantes sobre as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade de um composto (SILVA, SILVA, BRUM, 2018). Além disso, OCDE considera como importante pois é um experimento capaz de a propensão que a molécula tem de difundir-se na fase orgânica, predizendo através disso a propensão que a molécula terá de atravessar a membrana plasmática (OCDE, 2004), já que, quanto maior o coeficiente de partição de um composto, maior é o perfil do fármaco por membranas celulares (SILVA, SILVA, BRUM, 2018).

De acordo com Barreiro e Fraga (2015), é importante que compostos candidatos a fármacos apresentem valores de LogP compreendidos entre 1 à 3, que é considerada como uma faixa ideal de lipofilicidade. Segundo os autores, estar entre esta faixa de valores sugere que o composto possa mostrar propriedades biofarmacocinéticas desejáveis no planejamento dos fármacos (BARREIRO, FRAGA, 2015).

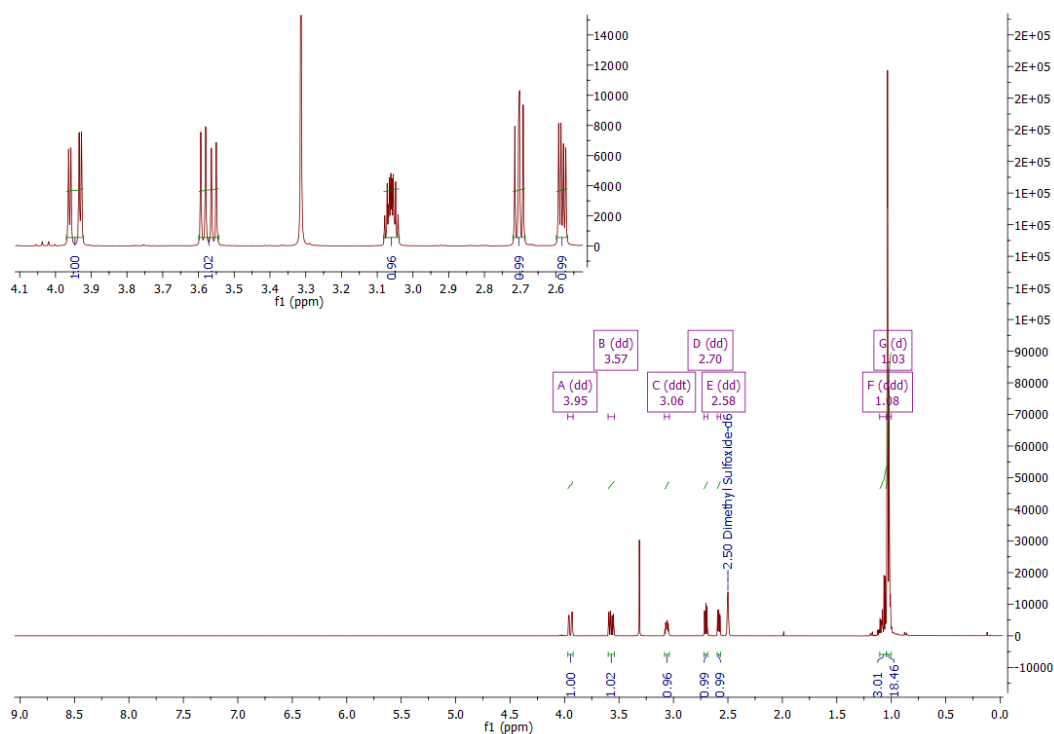
No contexto do desenvolvimento de compostos ativos contra Mtb, Piccaro e colaboradores (2015) mostraram a importância do LogP no desenvolvimento de compostos ativos, explorando a atividade de fármacos e compostos candidatos a fármacos contra a Mtb replicante e dormente, buscando encontrar uma relação entre o coeficiente de partição e a atividade. De acordo com os autores, a lipofilicidade ideal para os compostos anti-TB está na faixa de 2 a 5, pois esta é a faixa que proporciona ao composto lipofilicidade suficiente para penetrar as células infectadas pelo Mtb, como os macrófagos, e as micobactérias que estão na forma dormente no interior dos granulomas (PICCARO *et al*, 2015).

Assim, diante do exposto, podemos sugerir que os compostos possuem valores de LogP experimentais dos compostos estão próximos à faixa considerada ideal (27, 29, 31 e 32) e o composto 35 dentro dos valores sugeridos, mostrando que os compostos desenvolvidos no decorrer deste projeto podem ser bons candidatos a fármaco, uma vez que apresentem resultados biológicos positivos. Além disso, os valores de LogP obtidos vão de encontro aos valores obtidos através de experimentos *in silico*, através do Swiss ADME.

Ademais, é importante ressaltar que o LogP não é o único parâmetro a ser considerado no desenvolvimento dos compostos, já que as membranas celulares são estruturas complexas com diversos constituintes em sua composição, sendo o coeficiente de partição apenas um deles (SILVA, SILVA, BRUM, 2018).

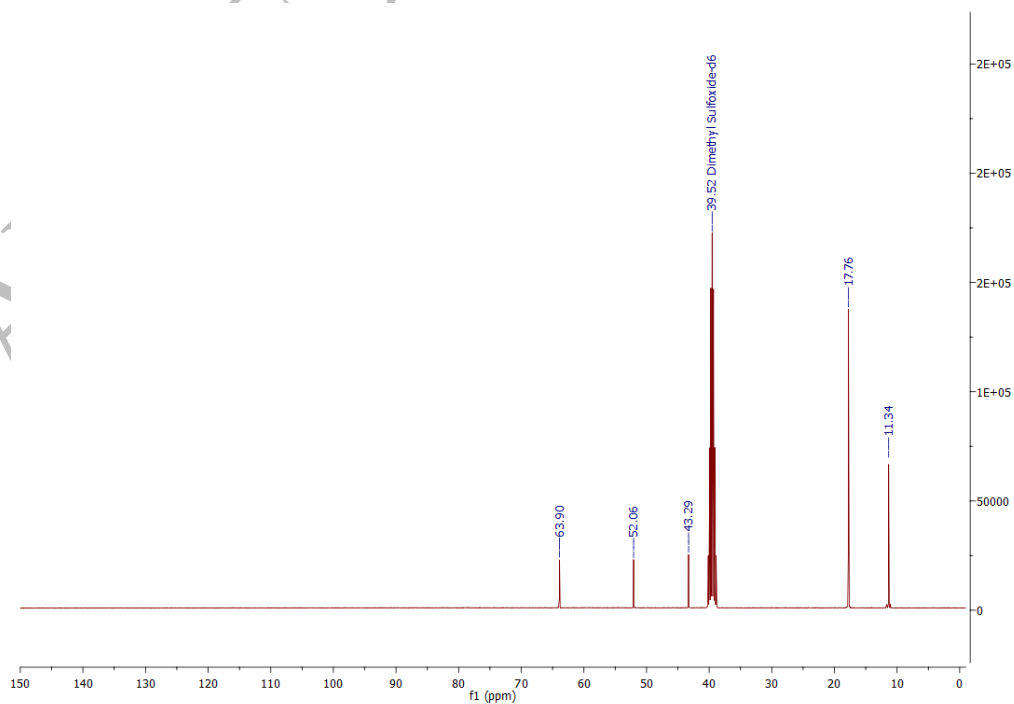
APÊNDICES I – Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

Espectro 1. Espectro de RMN ^1H do composto **2** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).



Fonte: dados da pesquisa.

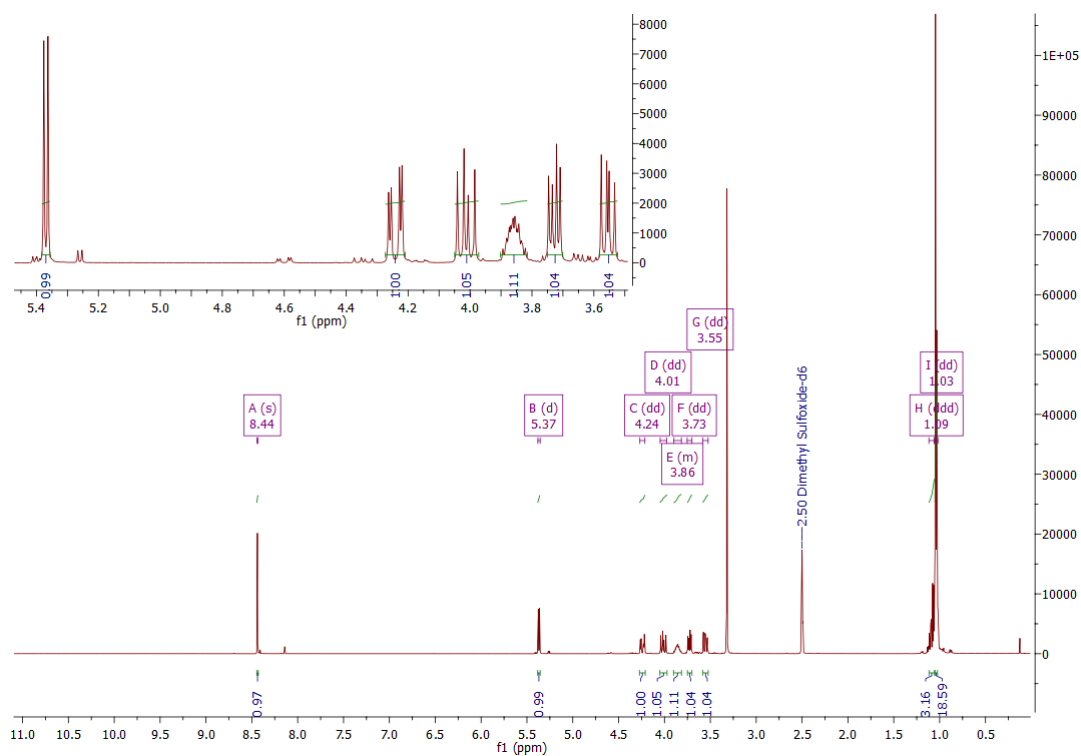
Espectro 2 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2** (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).



Fonte: dados da pesquisa.

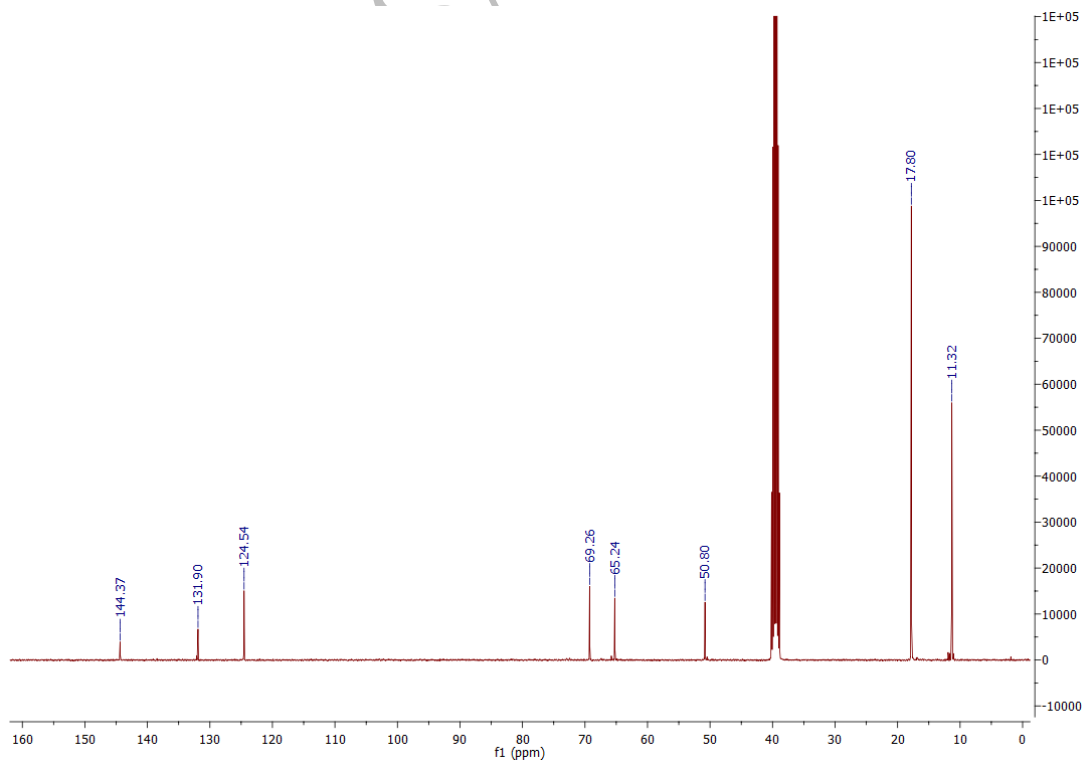
ANDRESSA BONJORNO

Espectro 3. Espectro de RMN de ^1H do composto **4** (101 MHz, DMSO- d_6)



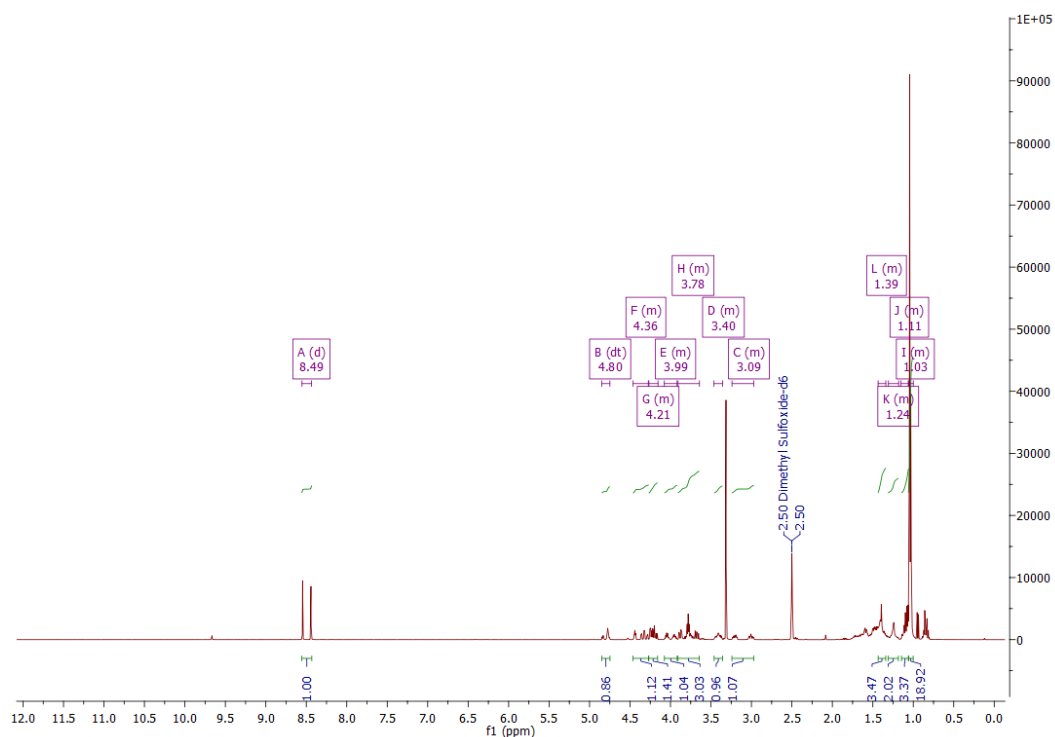
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 4 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **4** (101 MHz, DMSO- d_6).



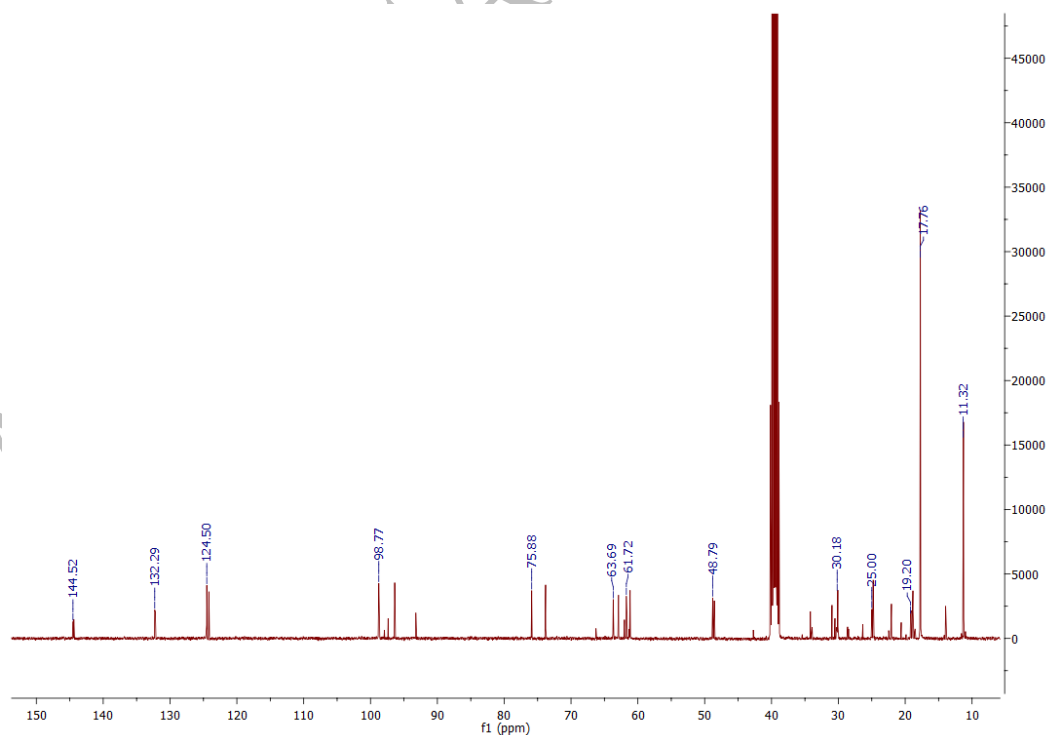
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 5 - Espectro de RMN ^1H do composto 5 (400 MHz, DMSO- d_6).



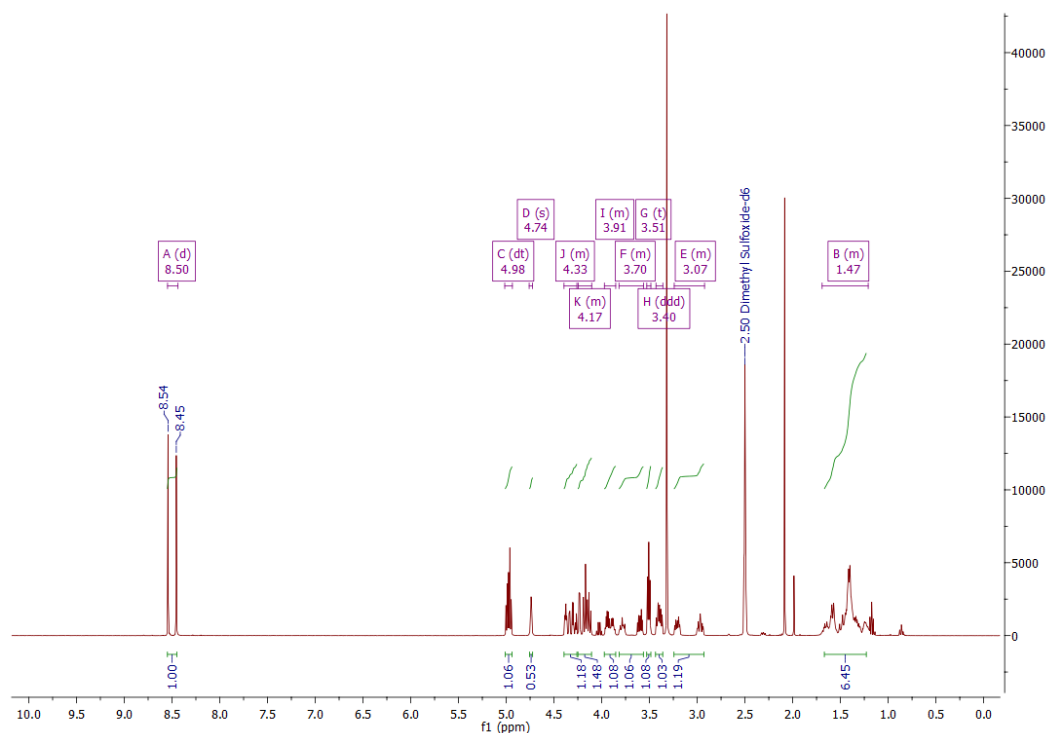
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 6 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5 (101 MHz, DMSO- d_6).



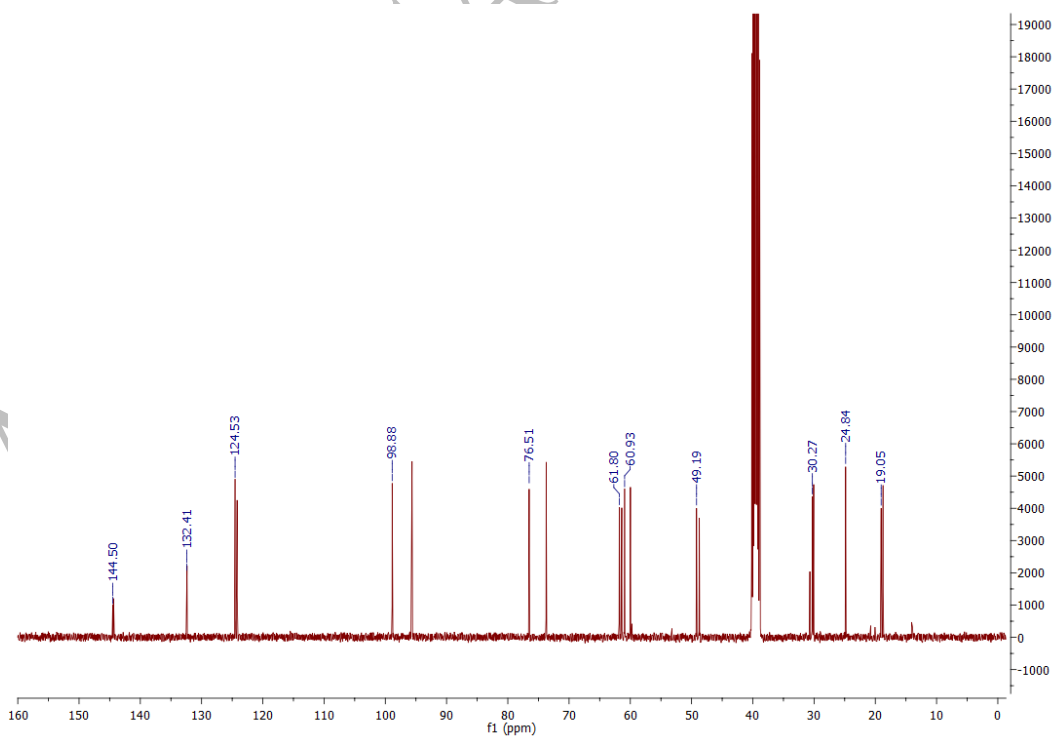
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 4 - Espectro de RMN ^1H do composto **6** (400 MHz, DMSO- d_6).

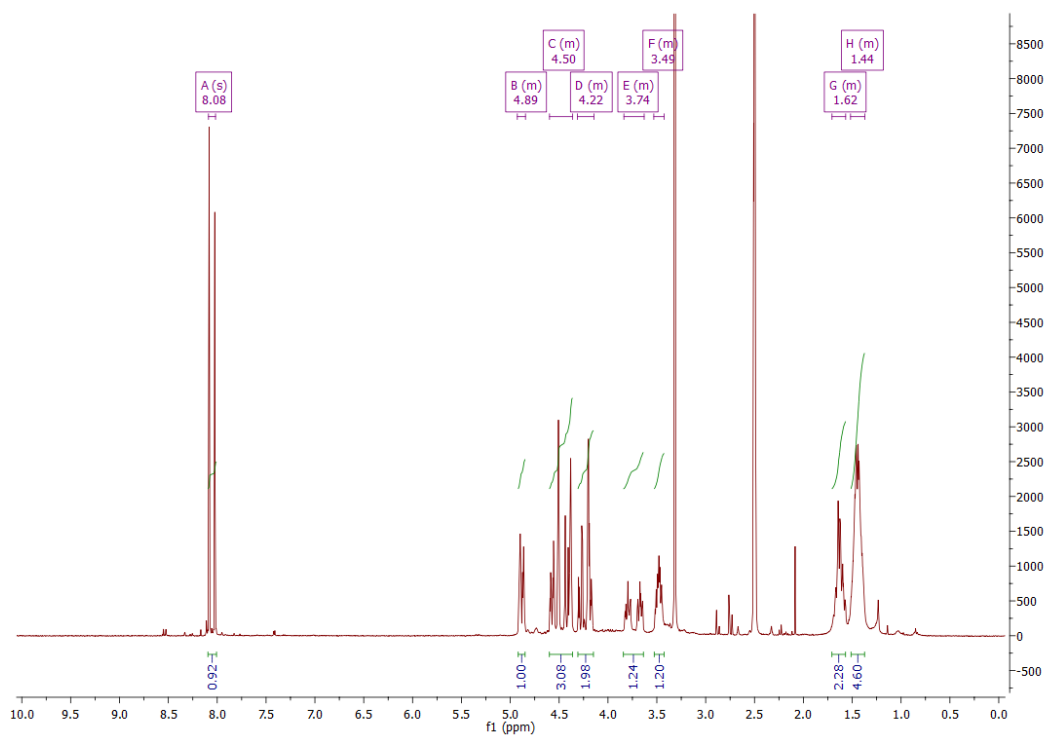


Fonte: dados da pesquisa.

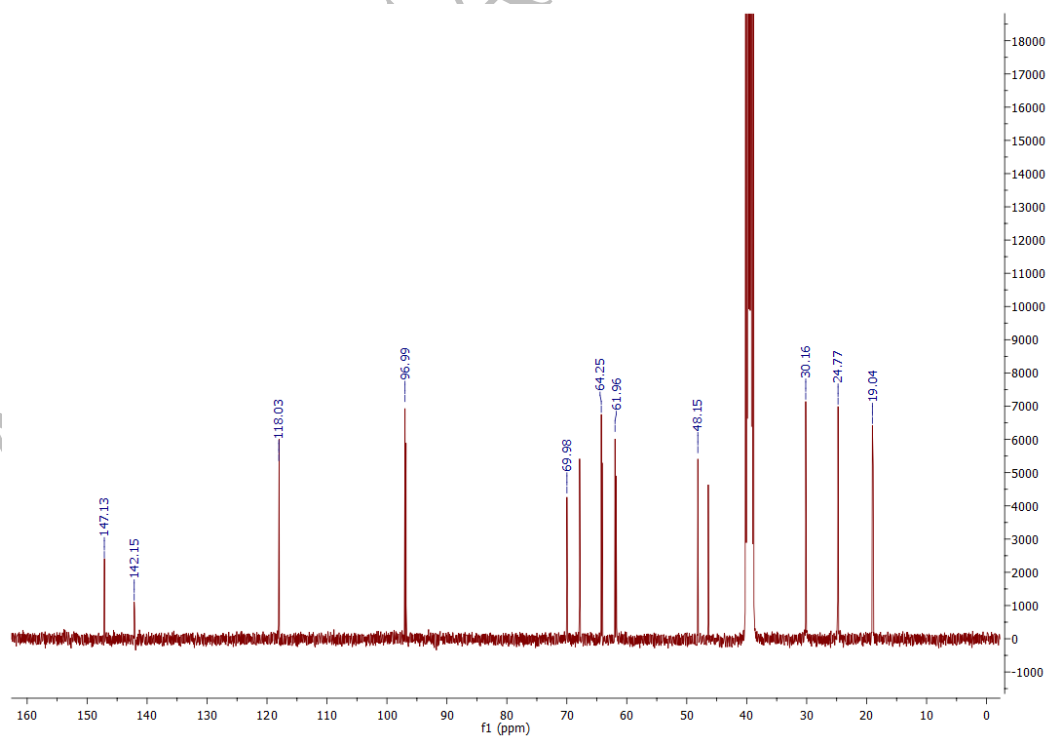
Espectro 5 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **6** (101 MHz, DMSO- d_6).



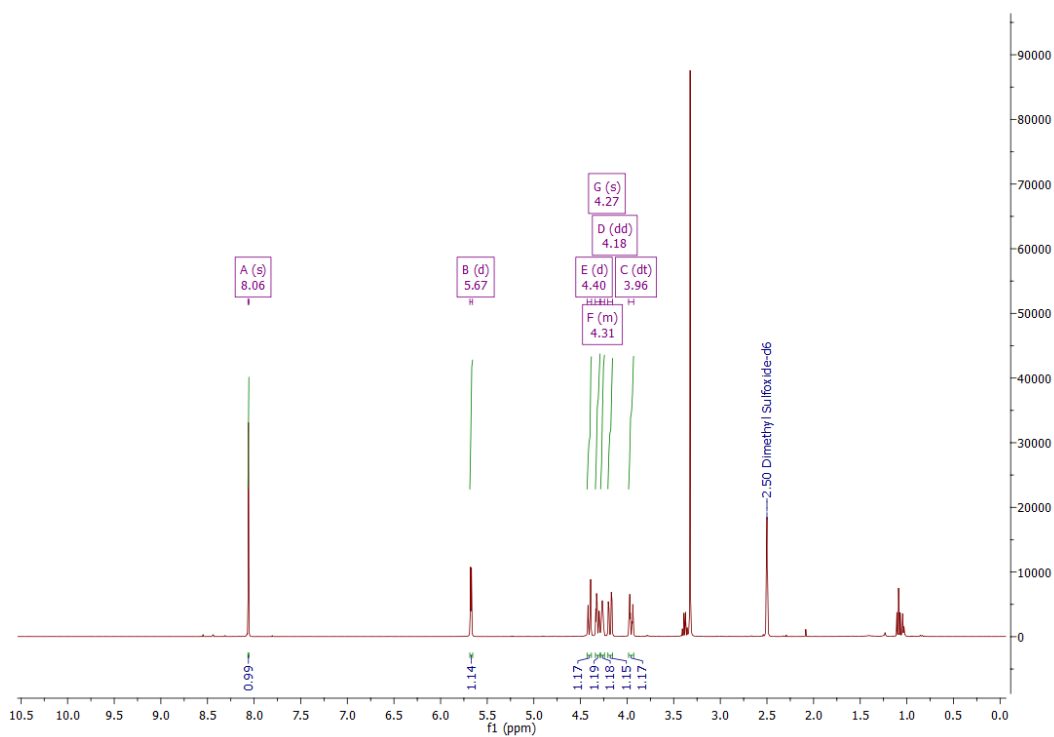
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 6 - Espectro de RMN ^1H do composto 7 (400 MHz, DMSO- d_6).

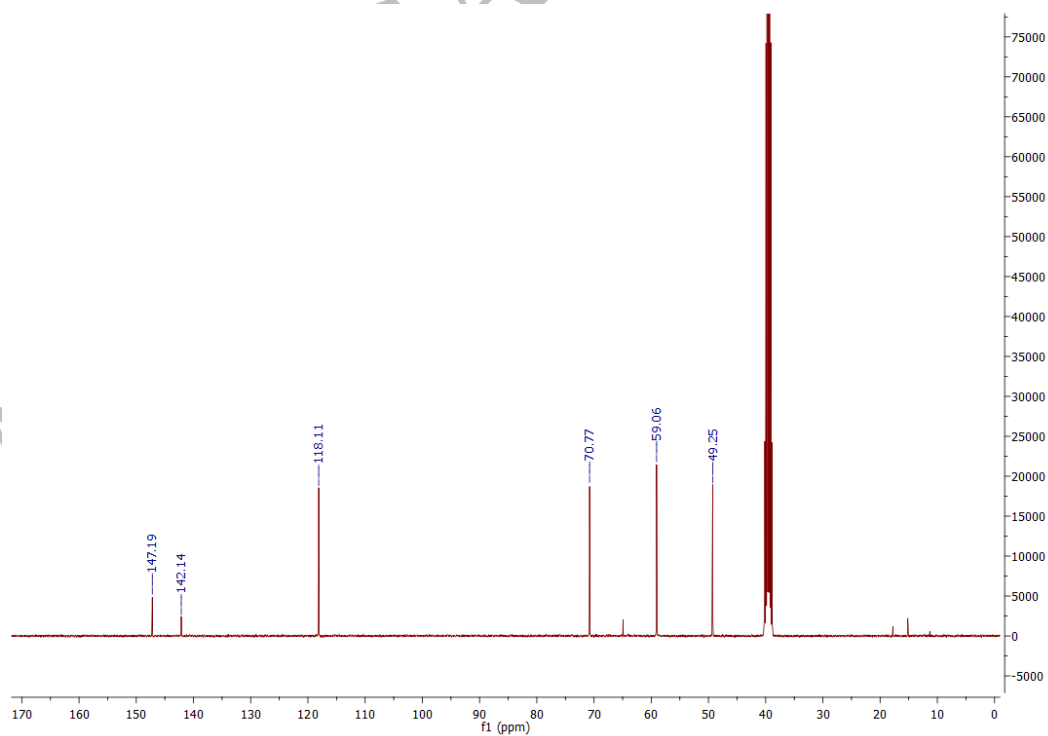
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 7 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7 (101 MHz, DMSO- d_6).

Fonte: dados da pesquisa.

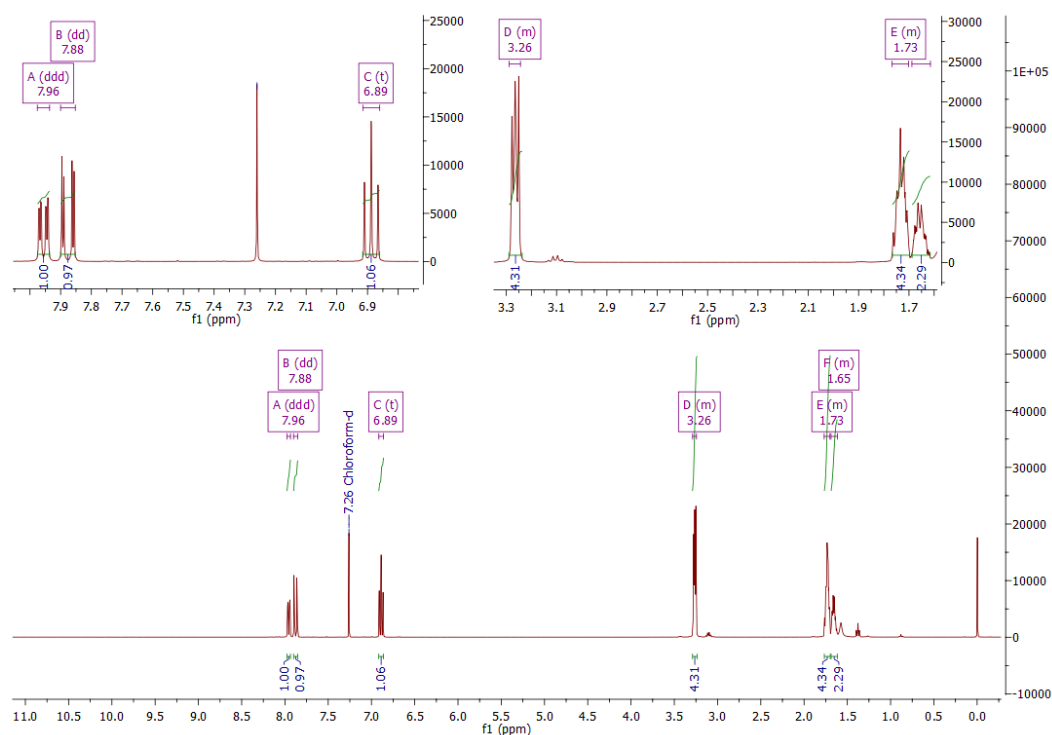
Espectro 8 - Espectro de RMN ^1H do composto **8** (400 MHz, DMSO- d_6).

Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 9 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8** (101 MHz, DMSO- d_6).

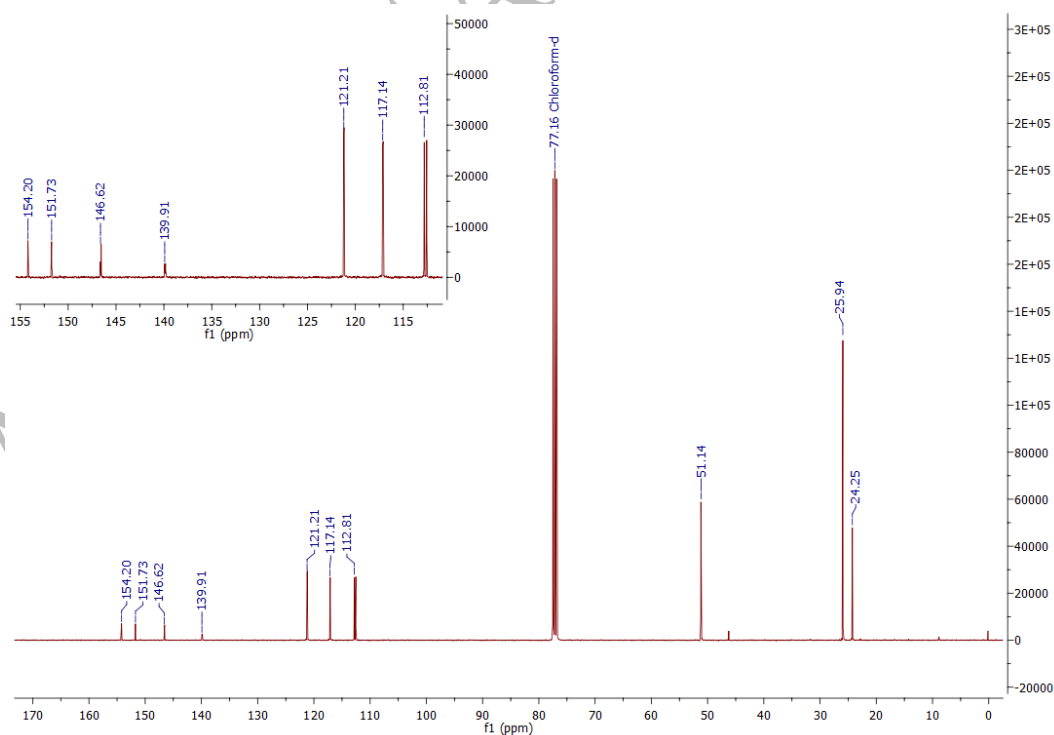
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 10 - Espectro de RMN ^1H do composto **9** (400 MHz, clorofórmio- d).



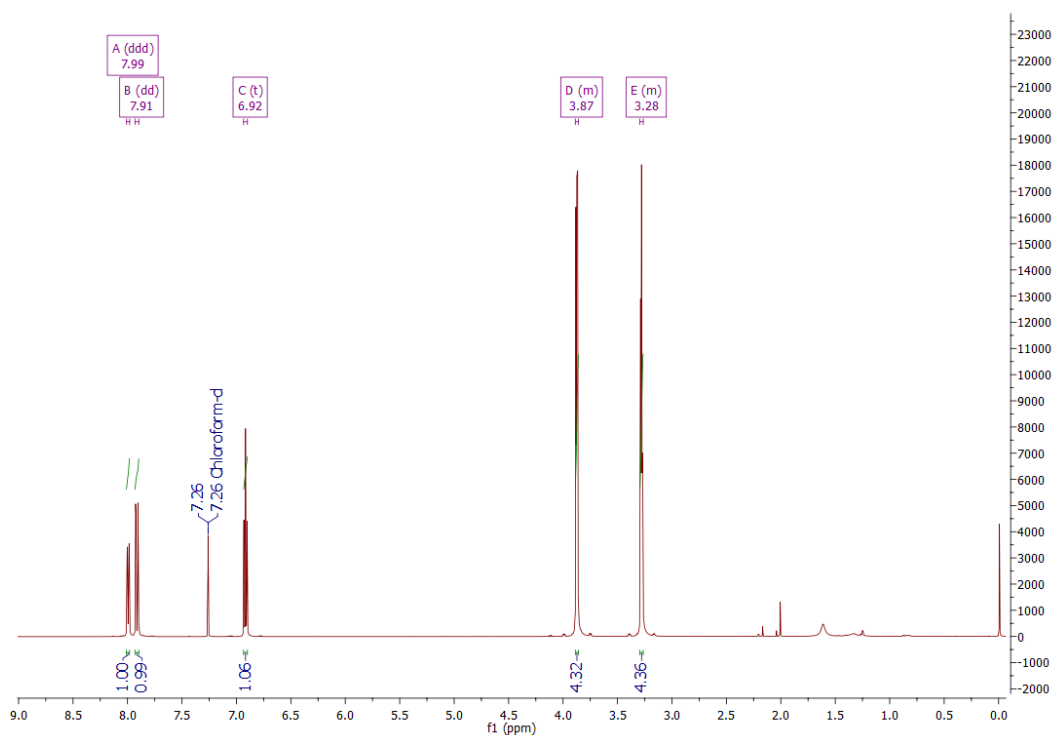
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 11 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9** (101 MHz, clorofórmio- d).



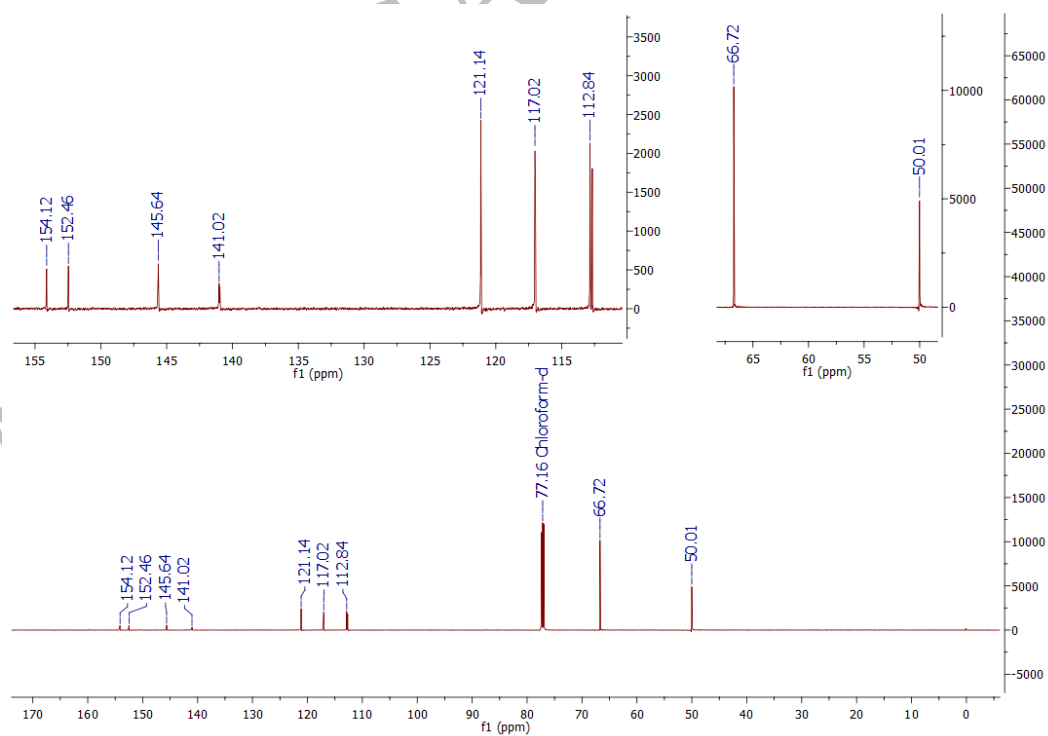
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 12 - Espectro de RMN ^1H do composto **10** (600 MHz, clorofórmio- d).



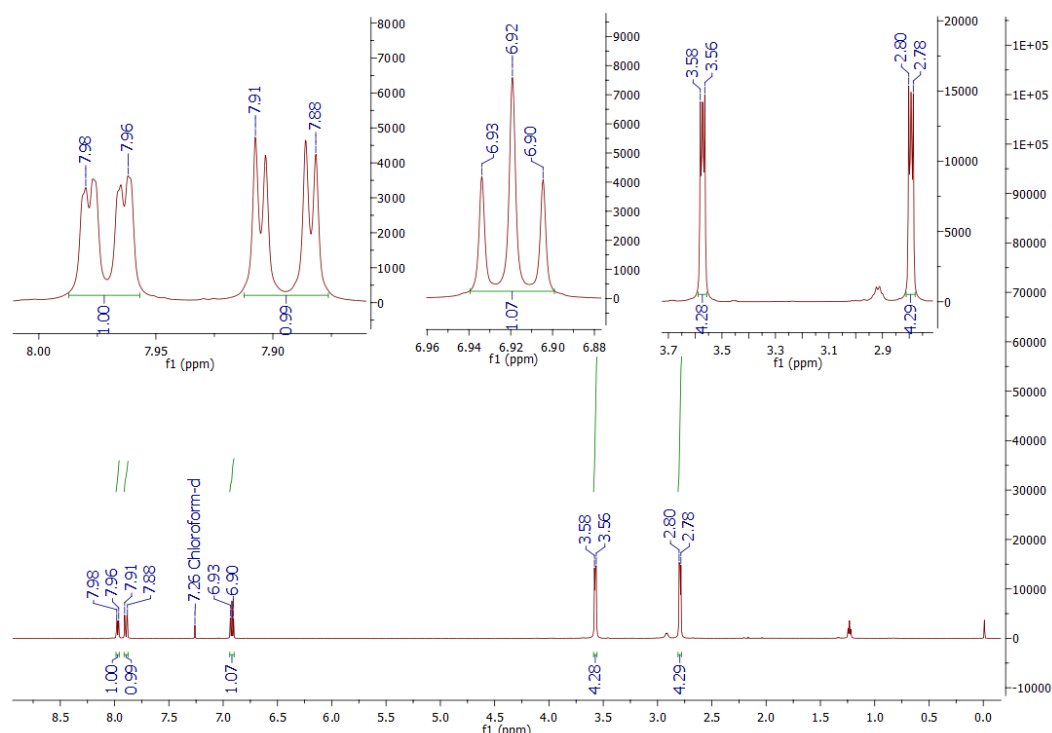
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 13 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **10** (151 MHz, clorofórmio- d).



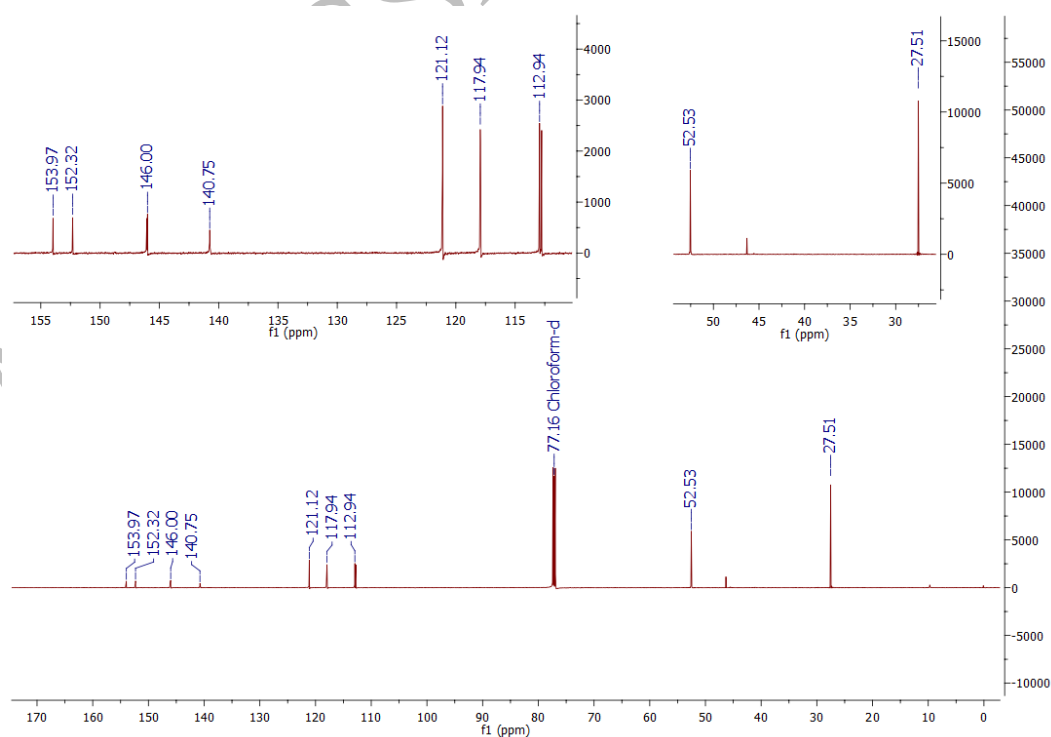
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 14 - Espectro de RMN ^1H do composto **11** (600 MHz, clorofórmio- d).



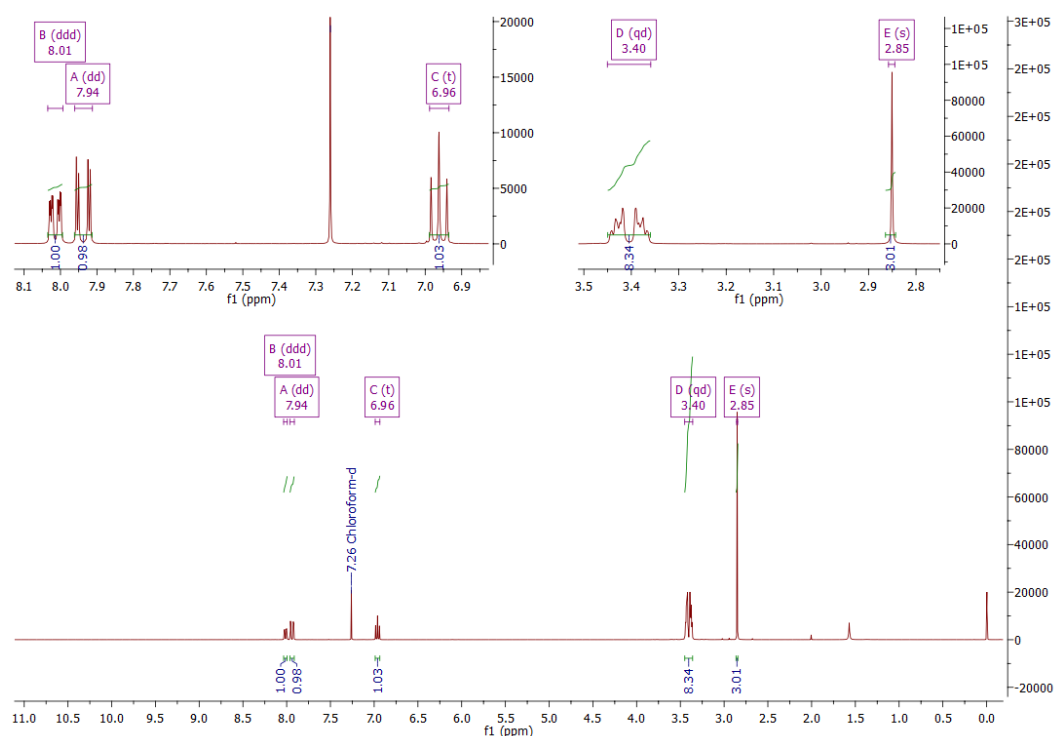
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 15 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **11** (151 MHz, clorofórmio- d).



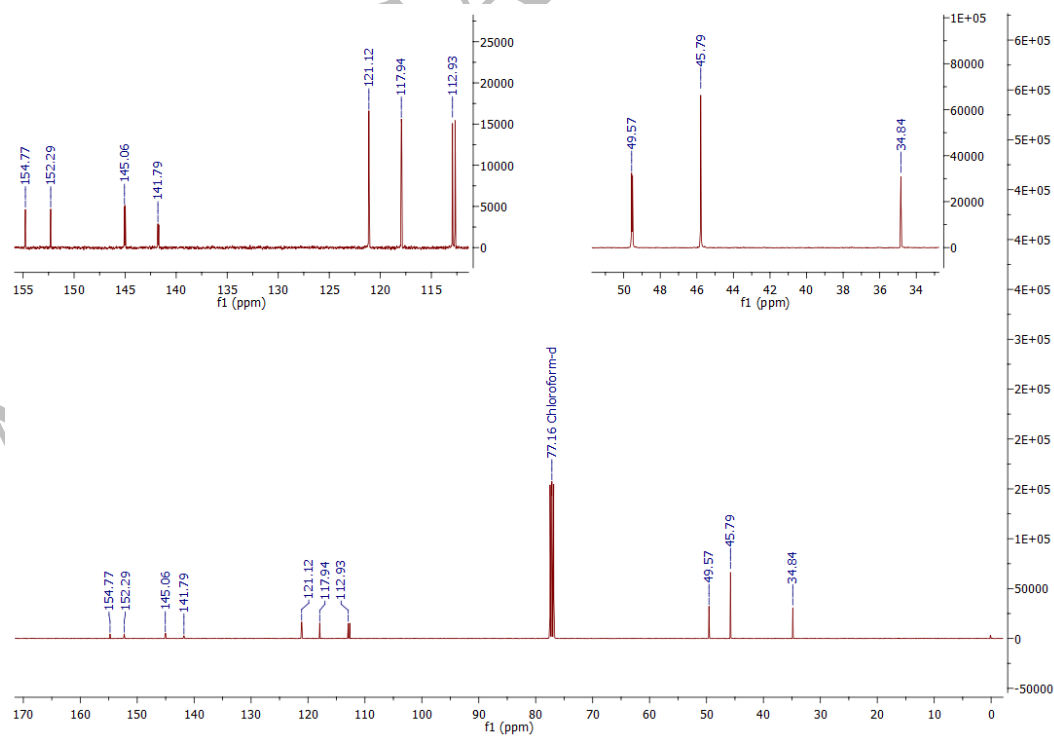
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 16 - Espectro de RMN ^1H do composto **12** (400 MHz, clorofórmio- d).



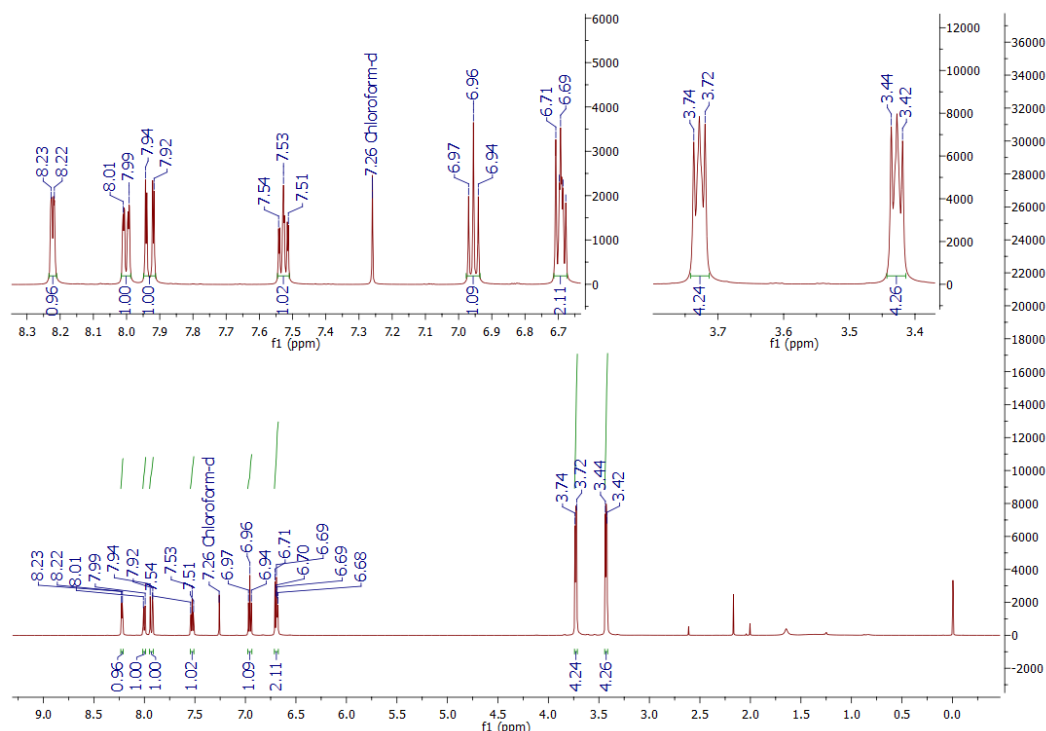
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 17 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **12** (101 MHz, clorofórmio- d).



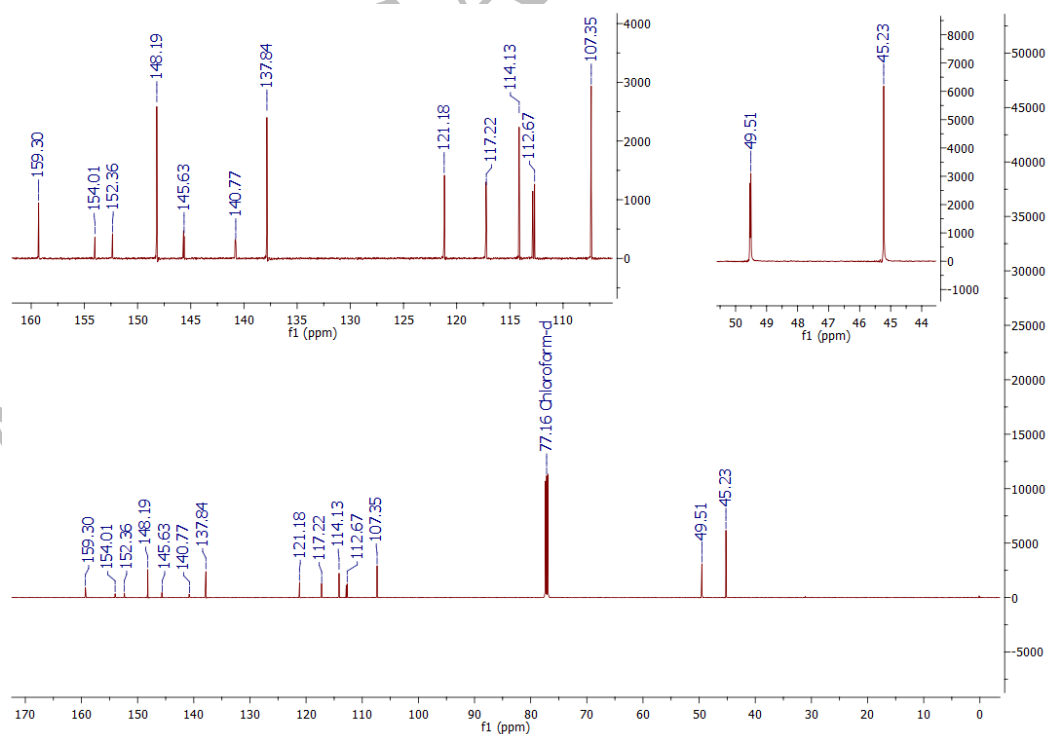
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 18 - Espectro de RMN ^1H do composto **13** (600 MHz, clorofórmio- d).



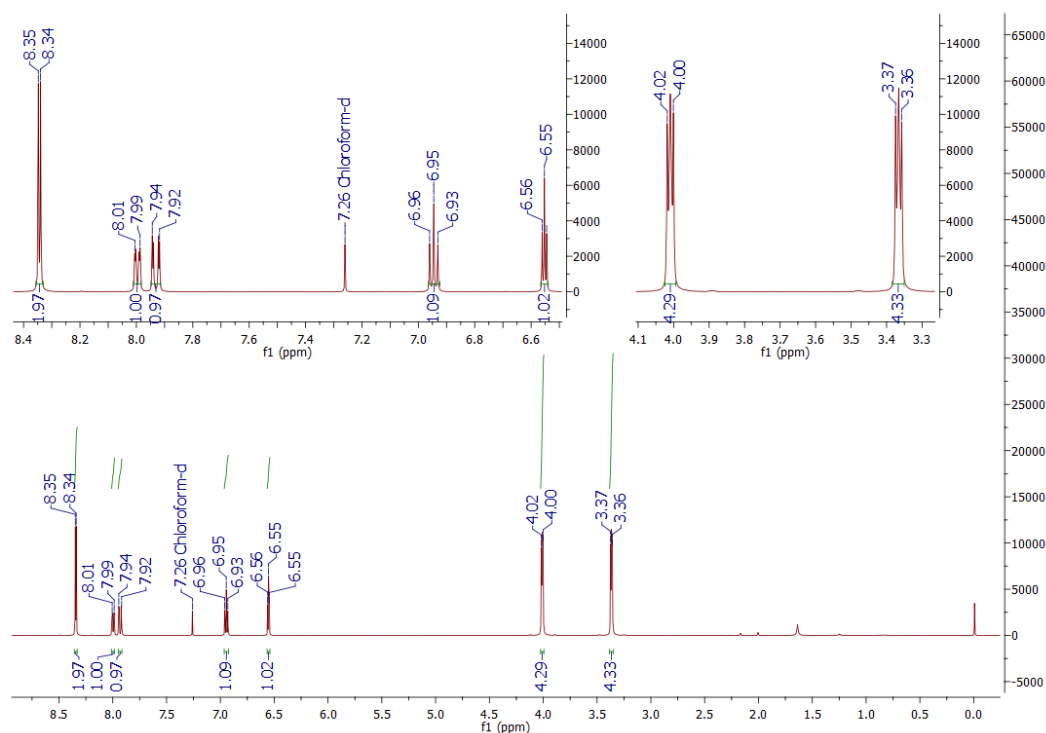
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 19 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **13** (151 MHz, clorofórmio- d).



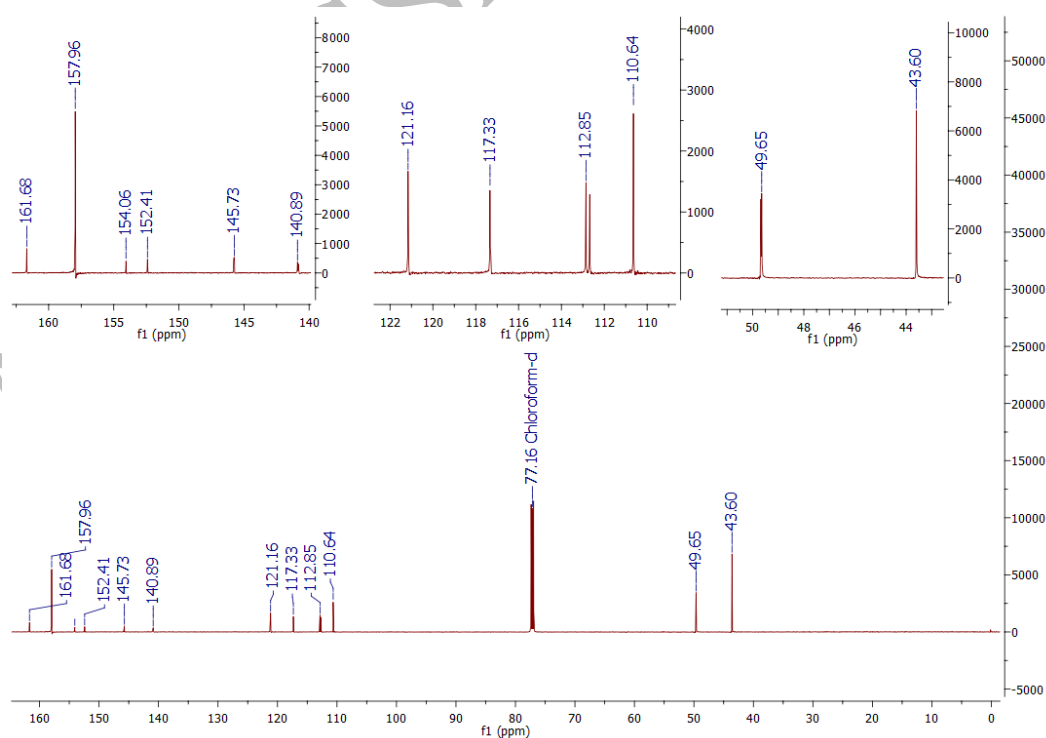
Fonte: dados da pesquisa

Espectro 20 - Espectro de RMN ^1H do composto **14** (600 MHz, clorofórmio- d).



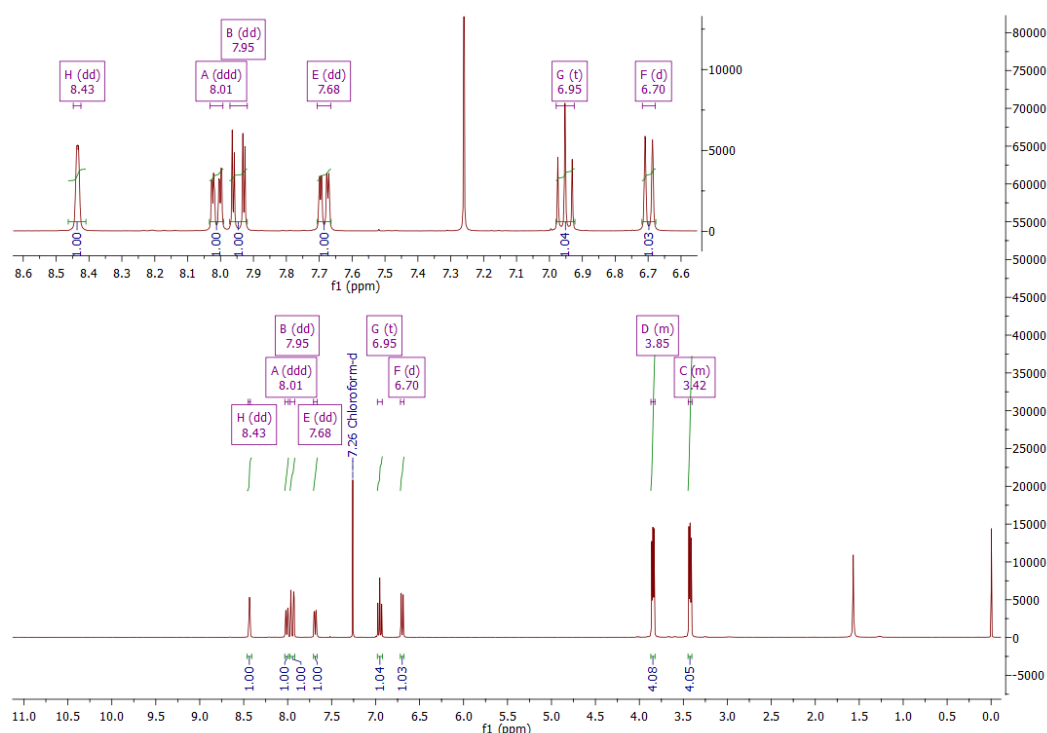
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 21 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **14** (151 MHz, clorofórmio- d).



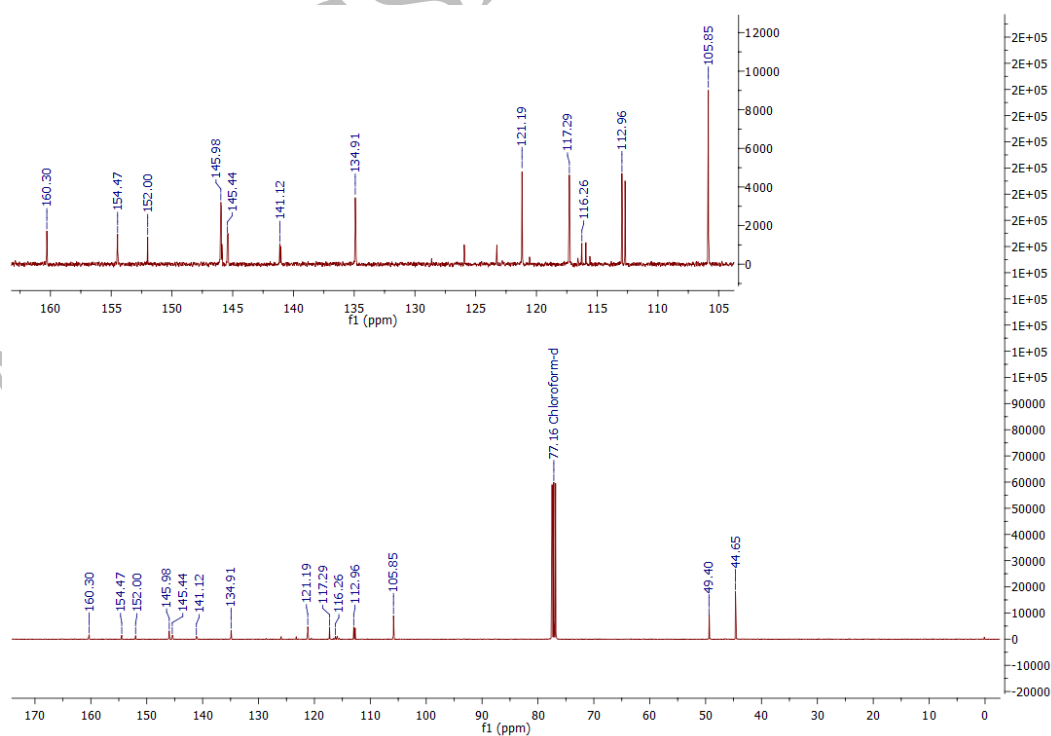
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 22 - Espectro de RMN ^1H do composto **15** (400 MHz, clorofórmio- d).



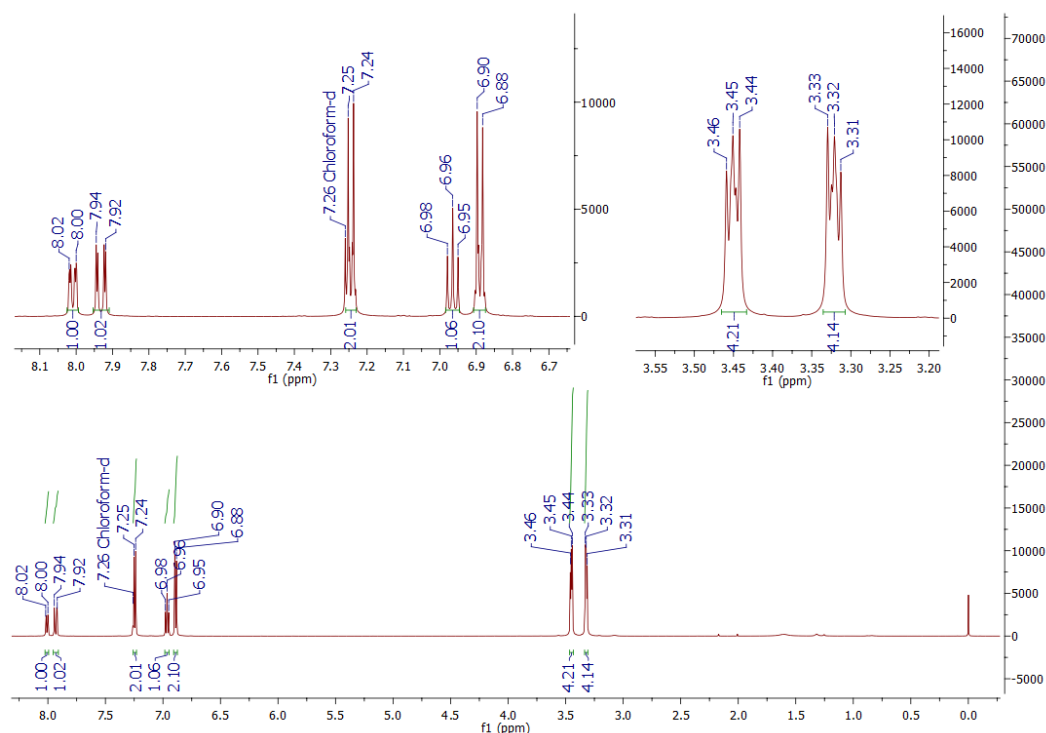
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 23 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **15** (101 MHz, clorofórmio- d).



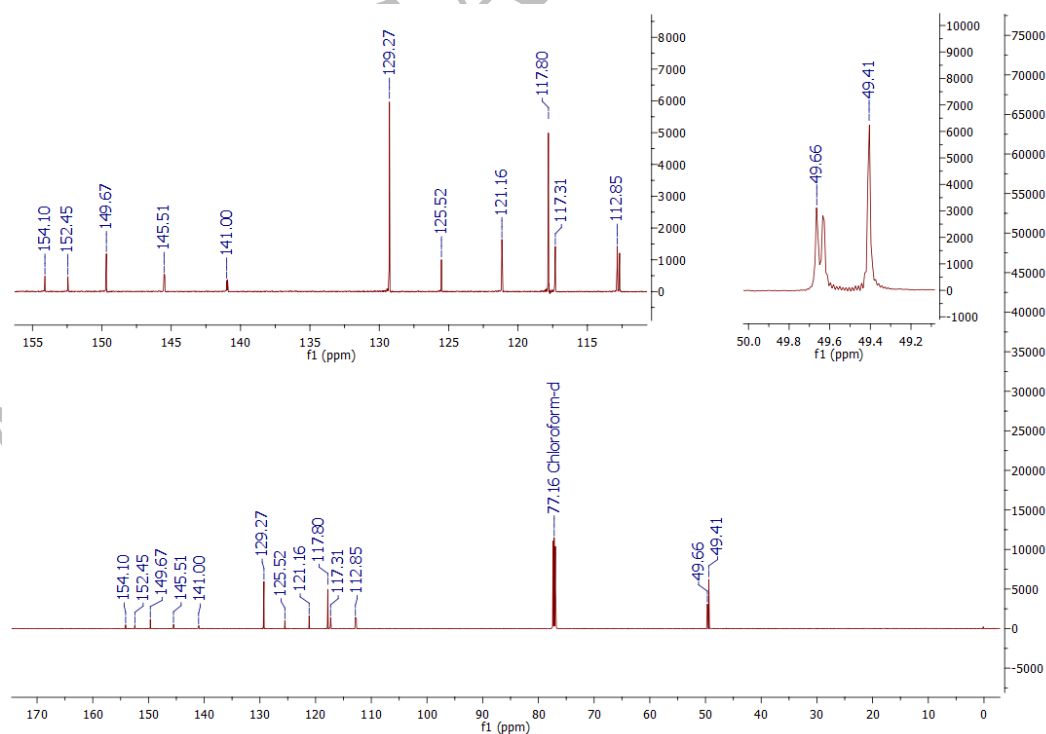
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 24 - Espectro de RMN ^1H do composto **16** (600 MHz, clorofórmio- d).



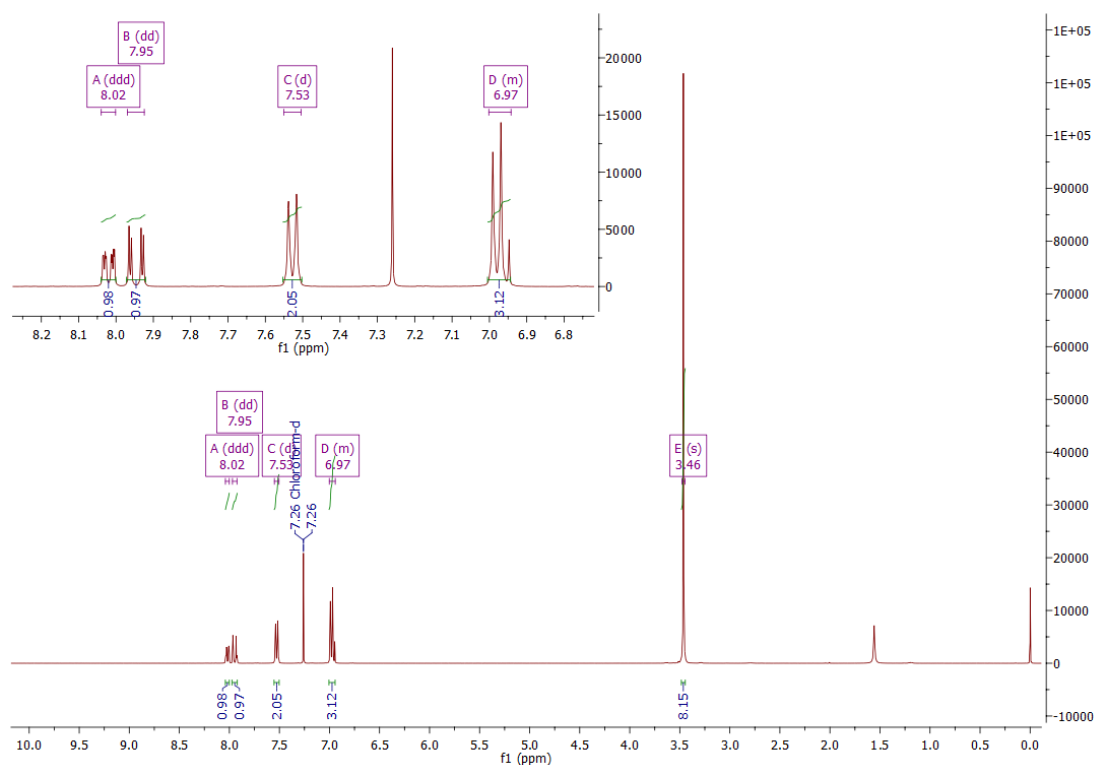
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 25 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **16** (151 MHz, clorofórmio- d).



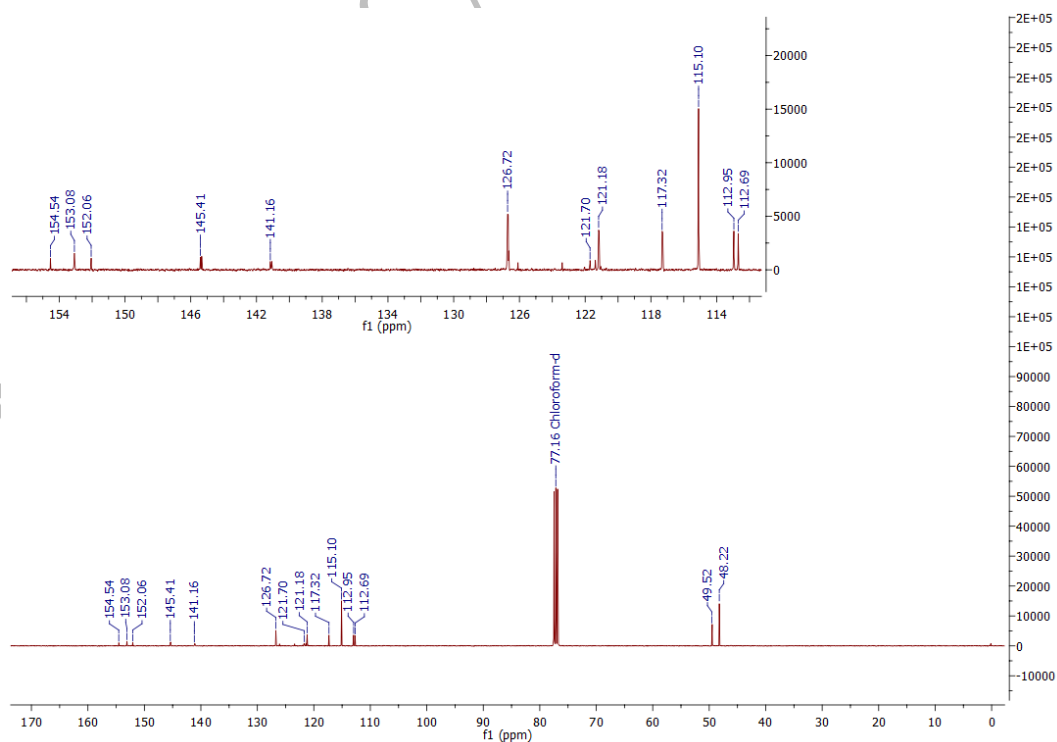
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 26 - Espectro de RMN ^1H do composto **17** (400 MHz, clorofórmio- d).



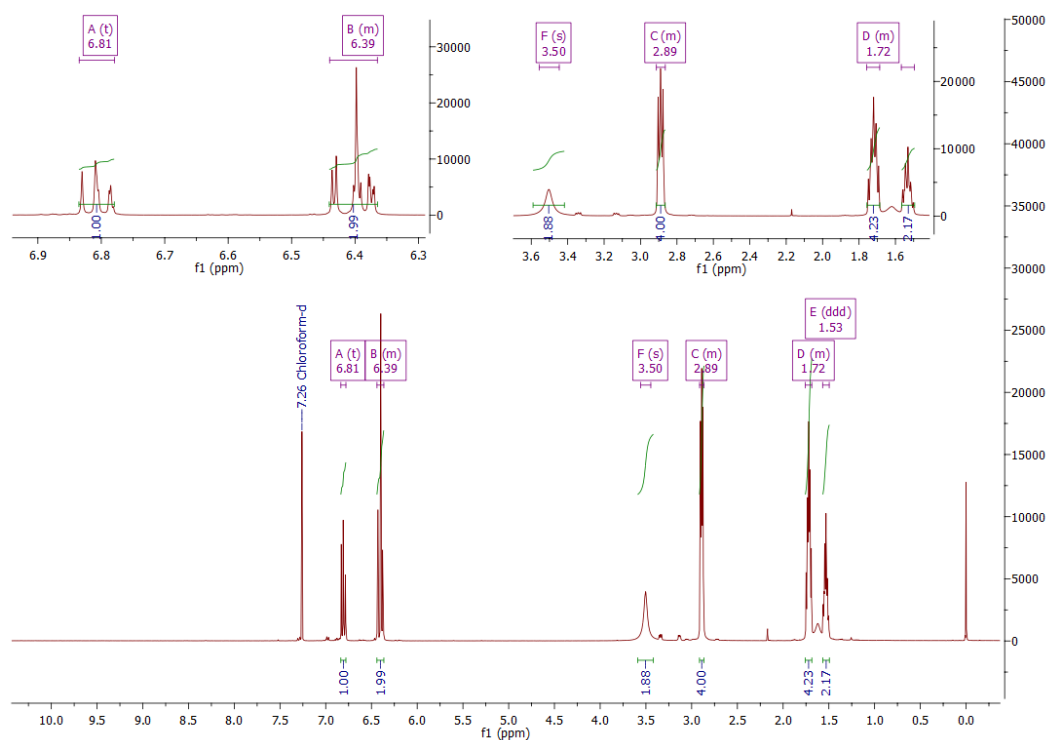
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 27 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **17** (101 MHz, clorofórmio- d).



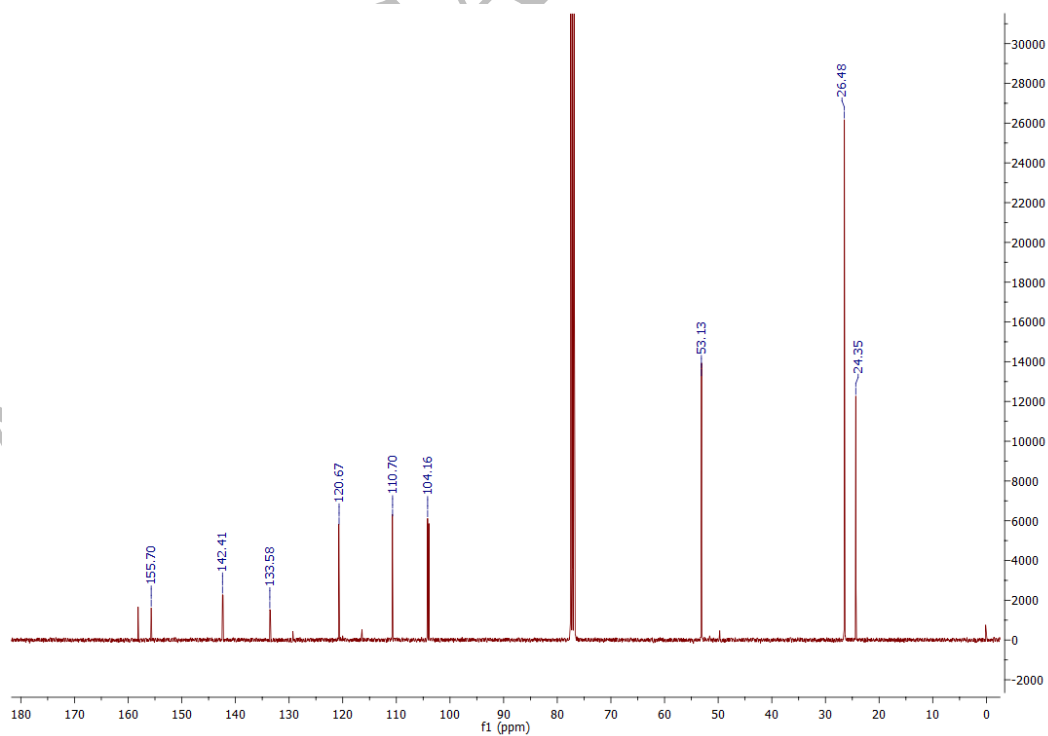
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 28 - Espectro de RMN ^1H do composto **18** (400 MHz, clorofórmio- d).

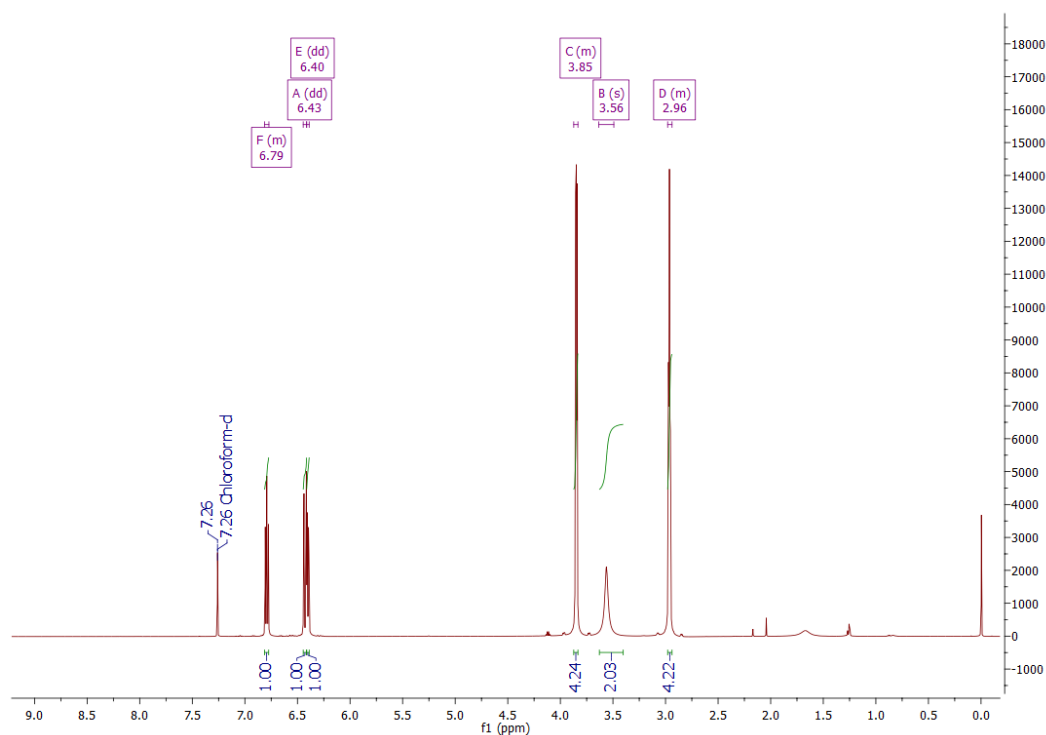


Fonte: dados da pesquisa.

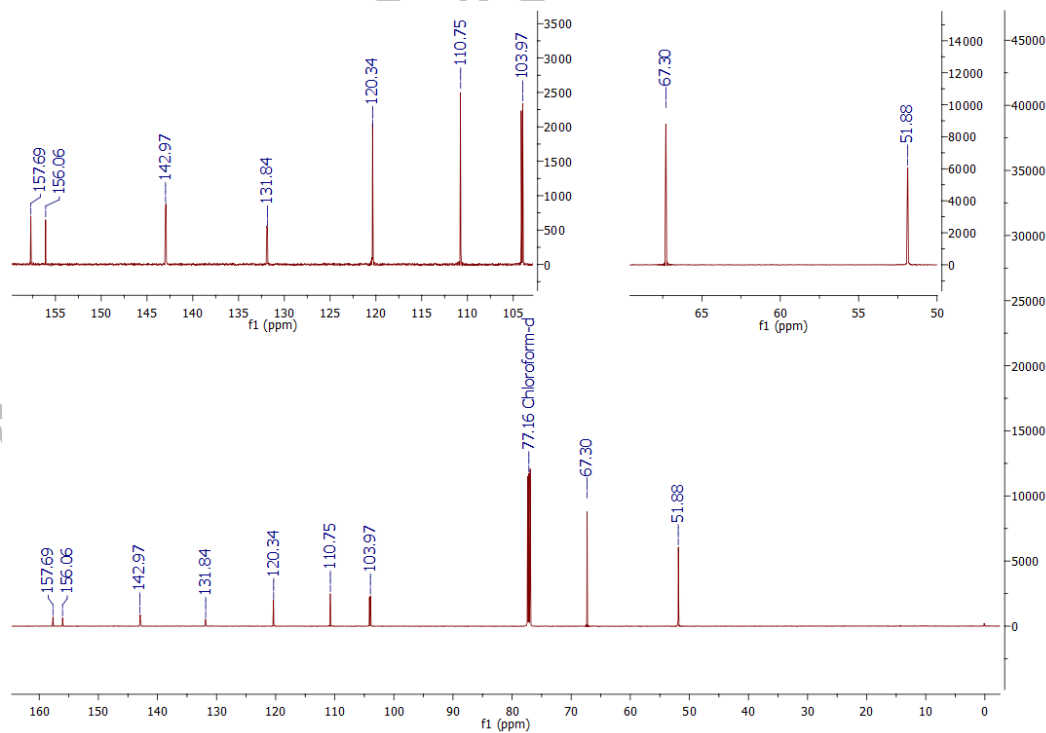
Espectro 29 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **18** (101 MHz, clorofórmio- d).



Fonte: dados da pesquisa.

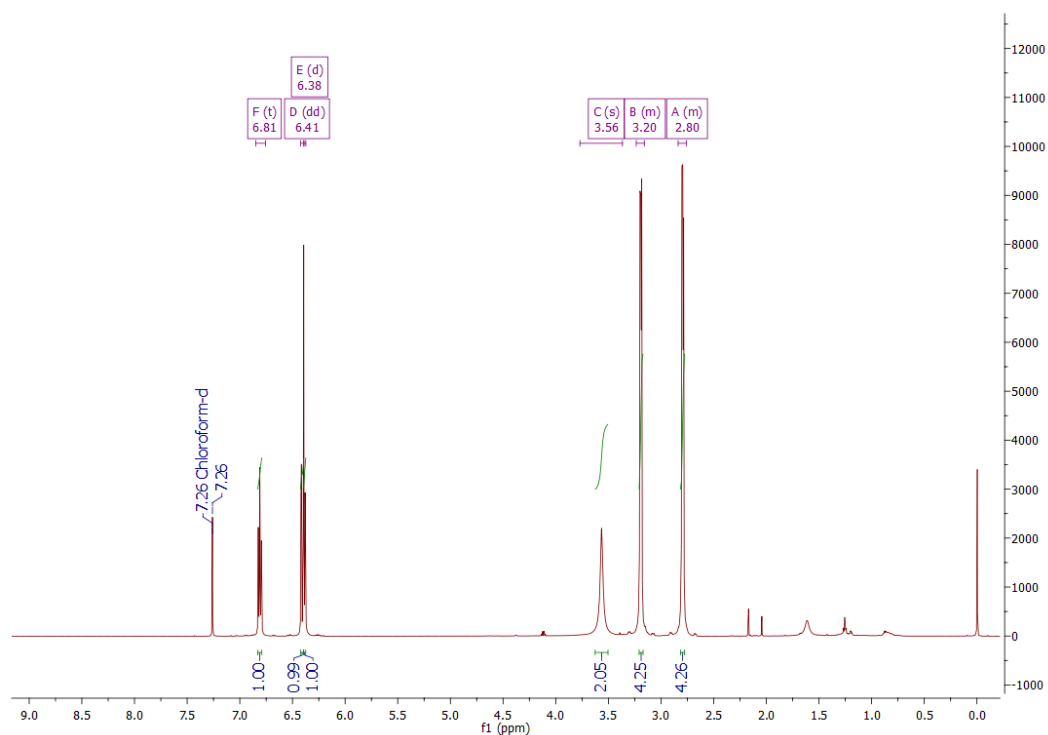
Espectro 30 - Espectro de RMN ^1H do composto **19** (600 MHz, clorofórmio- d).

Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 31 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **19** (151 MHz, clorofórmio- d).

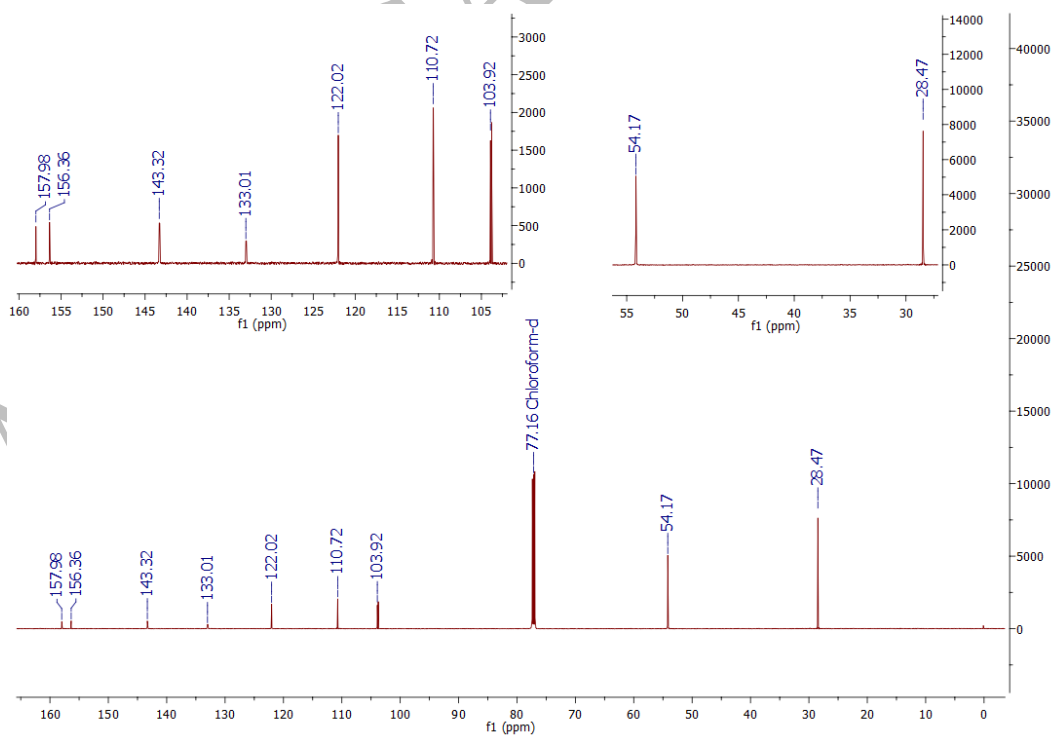
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 32 - Espectro de RMN ^1H do composto **20** (600 MHz, clorofórmio- d).



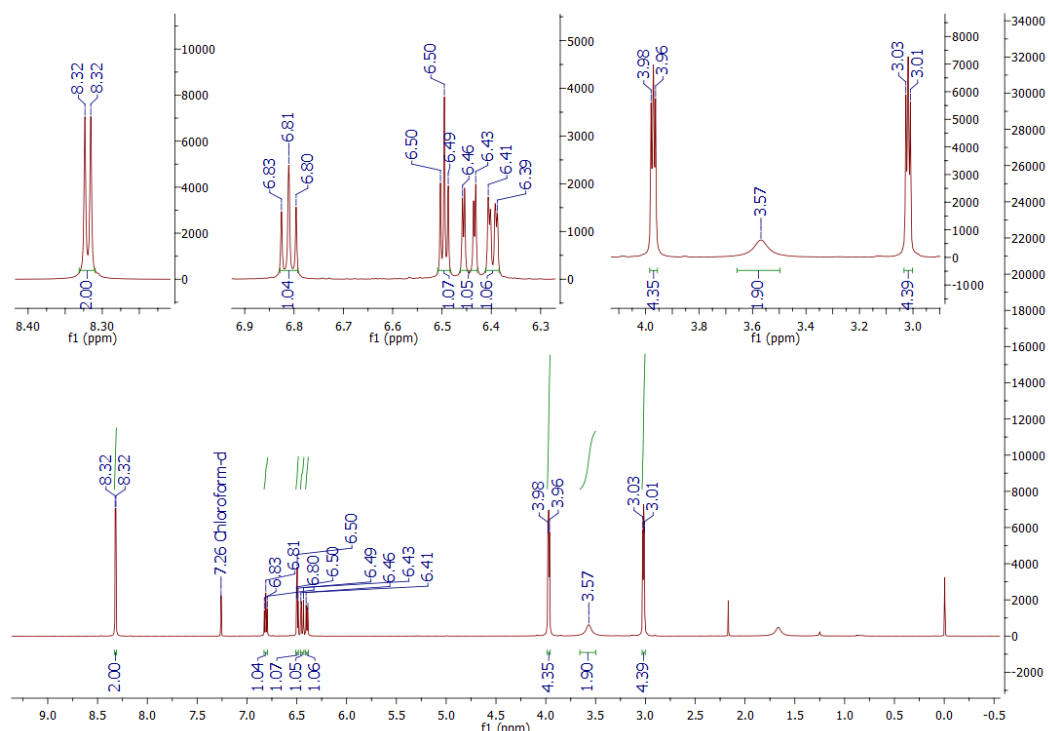
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 33 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **20** (151 MHz, clorofórmio- d).



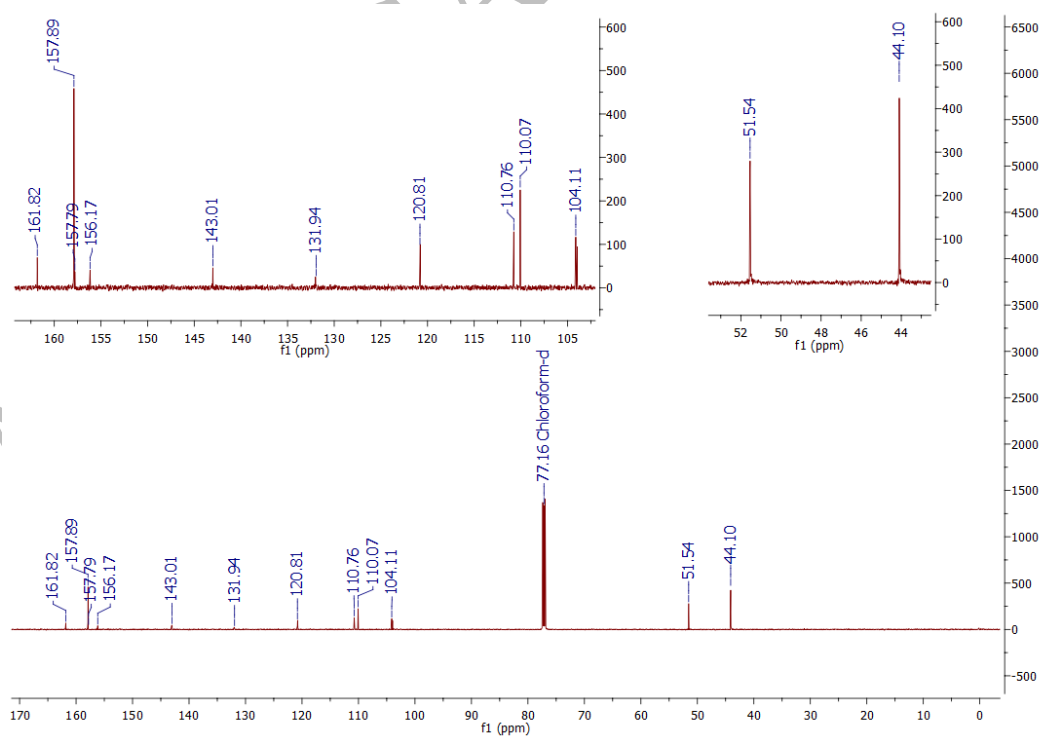
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 34 - Espectro de RMN ^1H do composto **22** (600 MHz, clorofórmio- d).



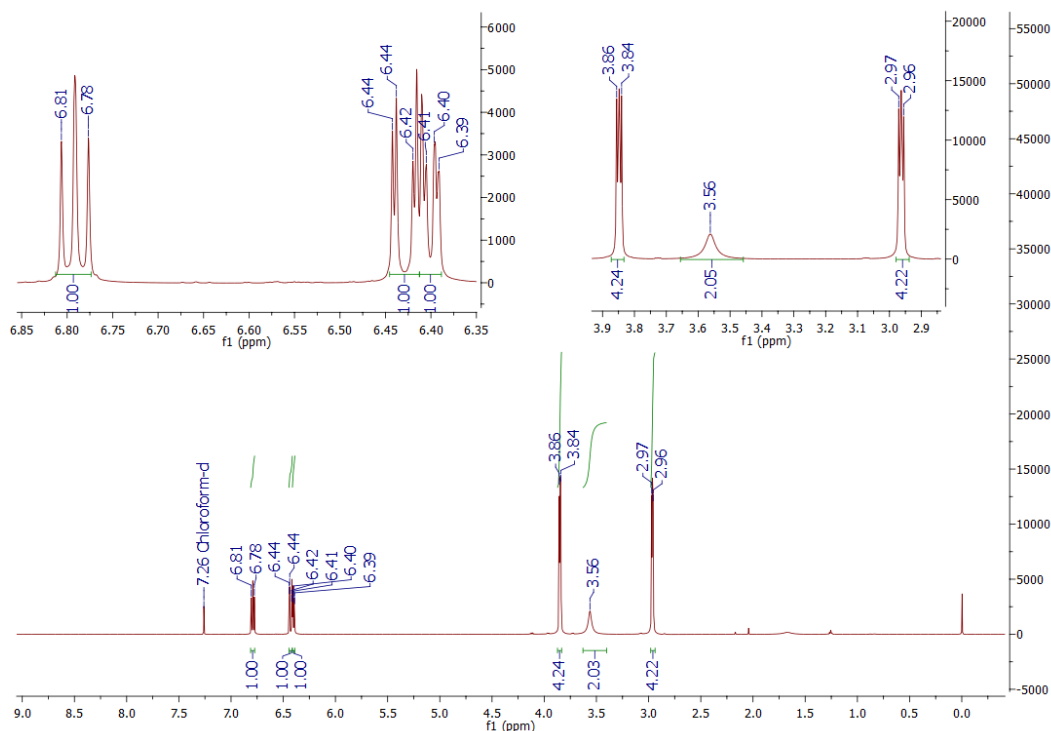
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 35 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **22** (151 MHz, clorofórmio- d).



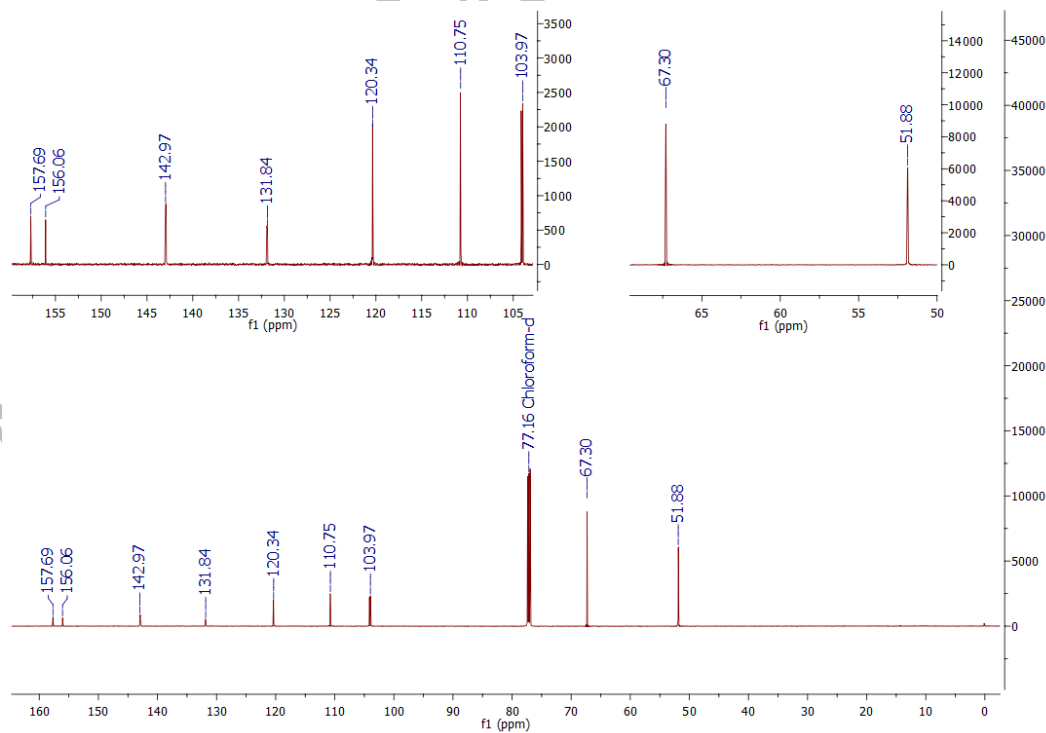
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 36 - Espectro de RMN ^1H do composto **23** (600 MHz, clorofórmio- d).



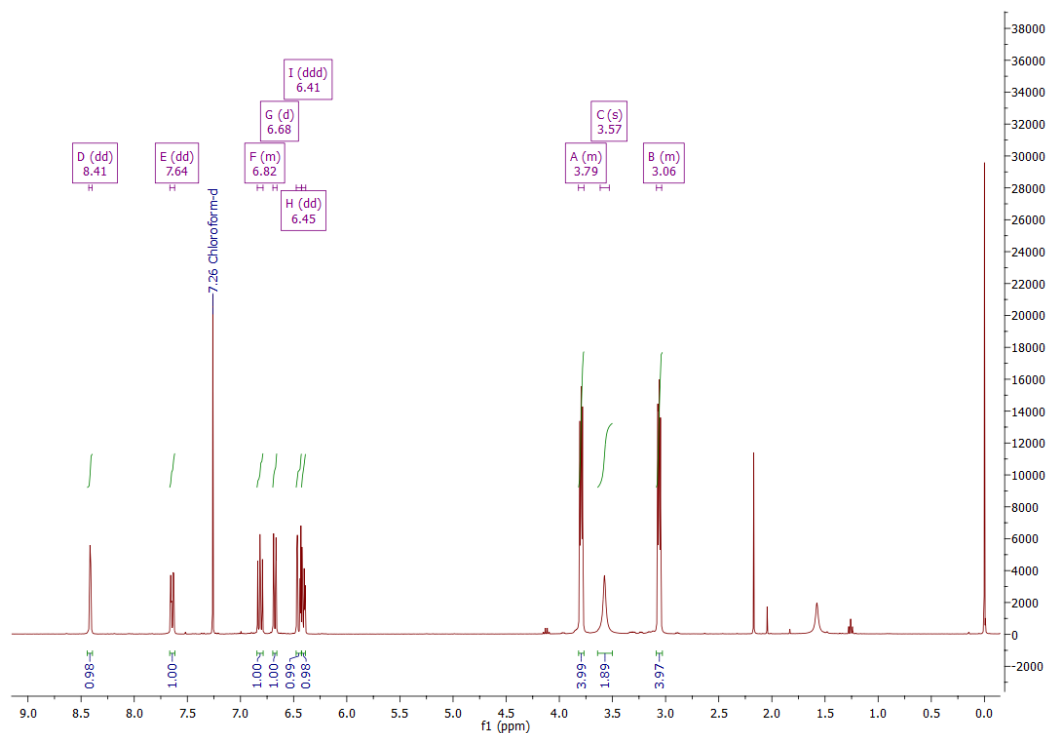
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 37 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **23** (151 MHz, clorofórmio- d).



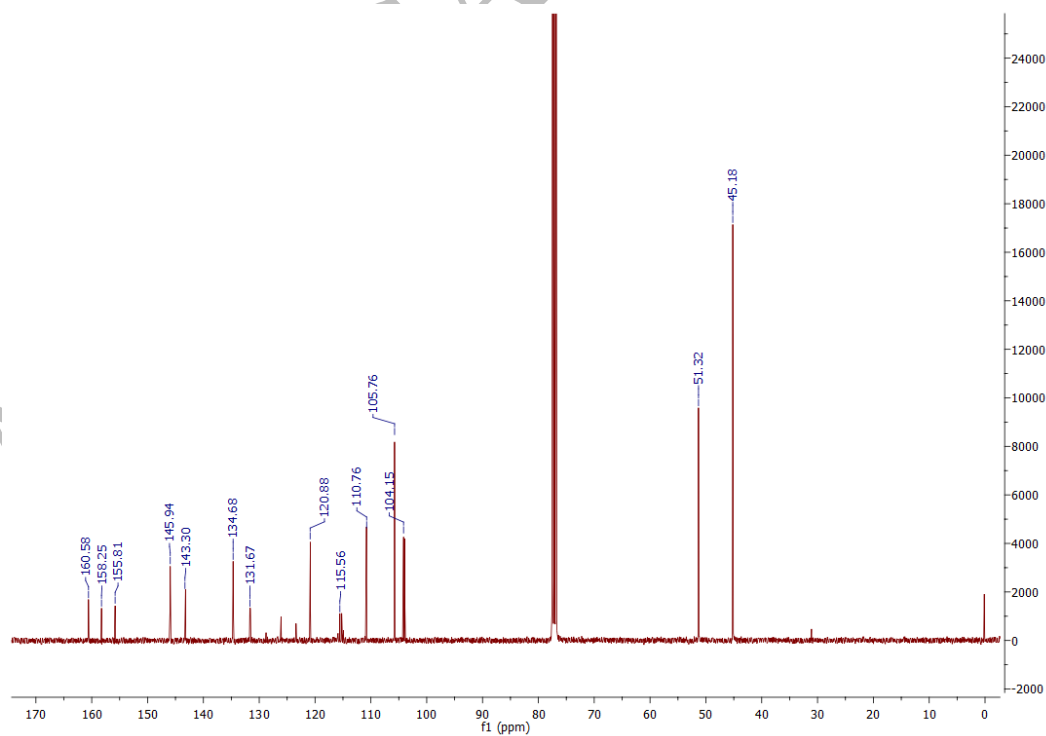
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 38 - Espectro de RMN ^1H do composto **24** (400 MHz, clorofórmio- d).



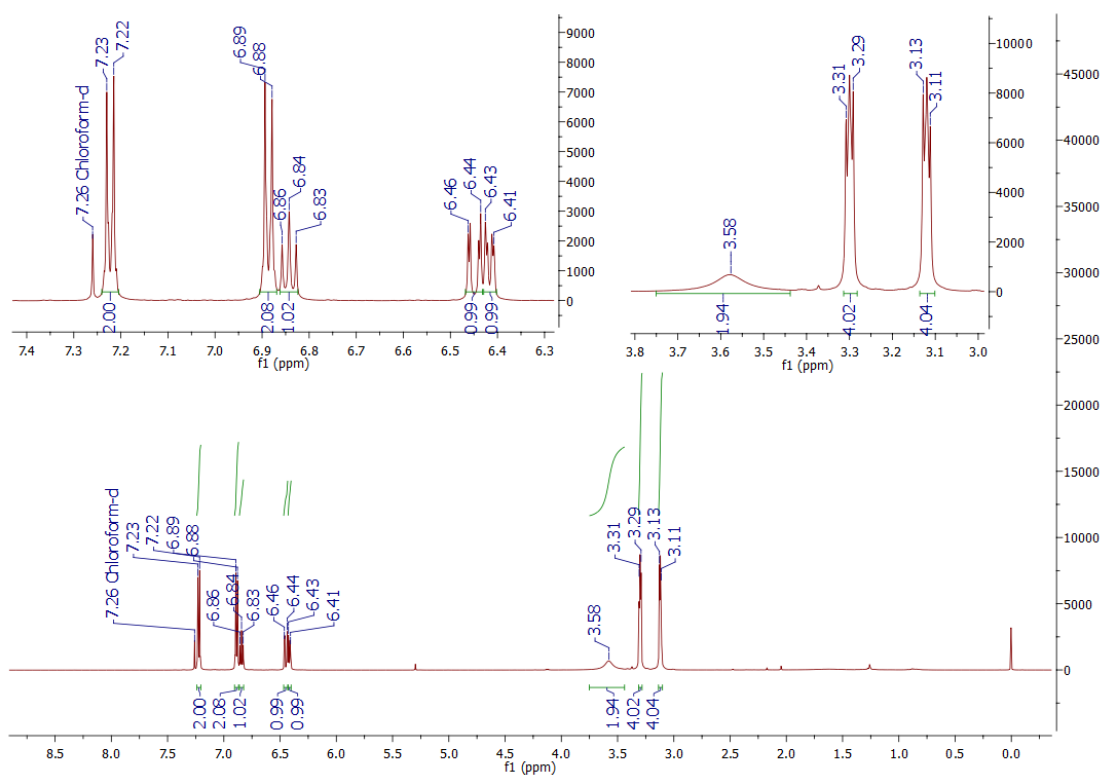
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 39 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **24** (101 MHz, clorofórmio- d).



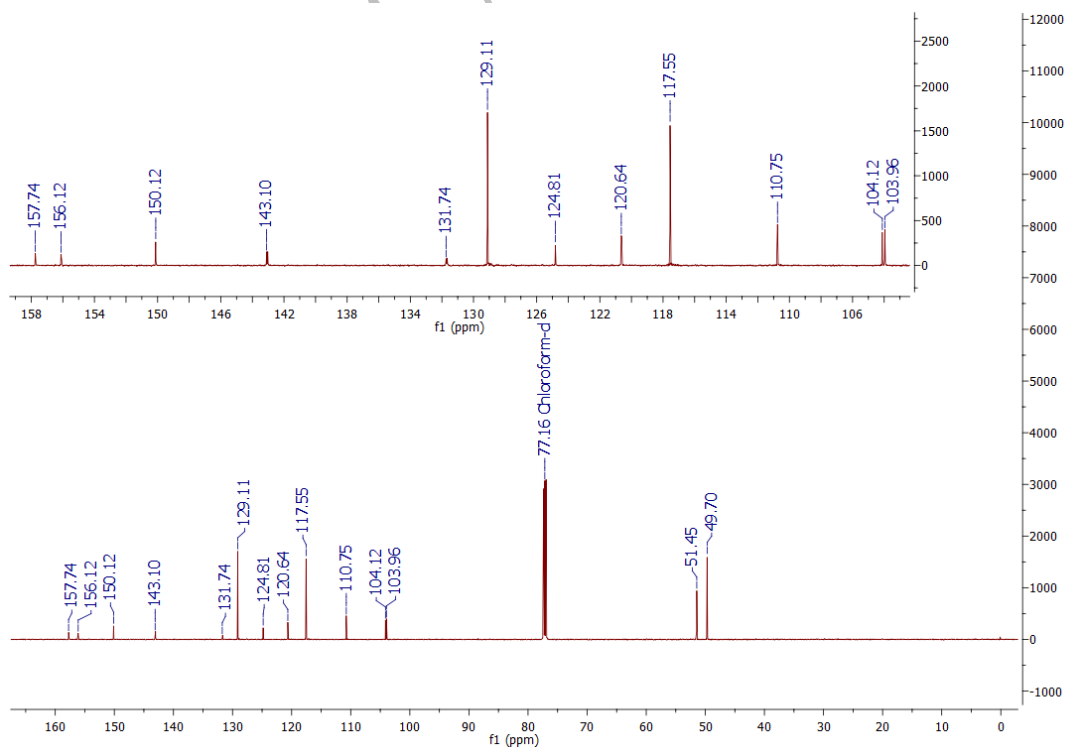
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 40 - Espectro de RMN ^1H do composto **25** (600 MHz, clorofórmio- d).



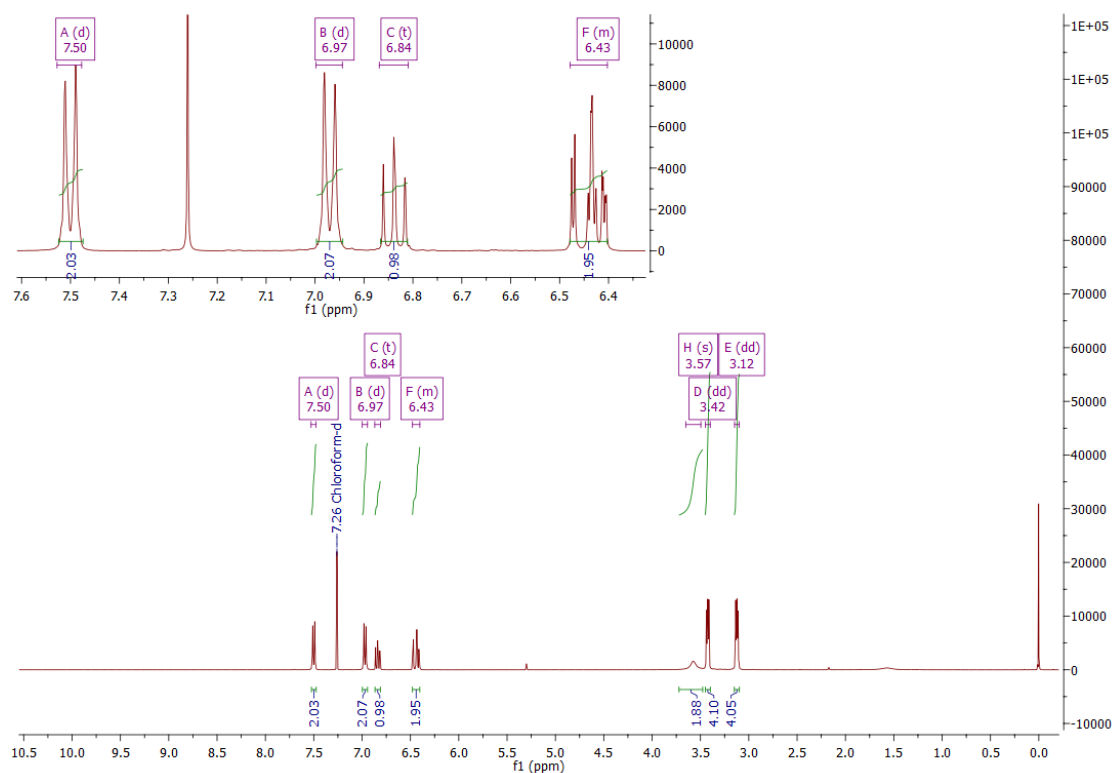
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 41 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **25** (151 MHz, clorofórmio- d).



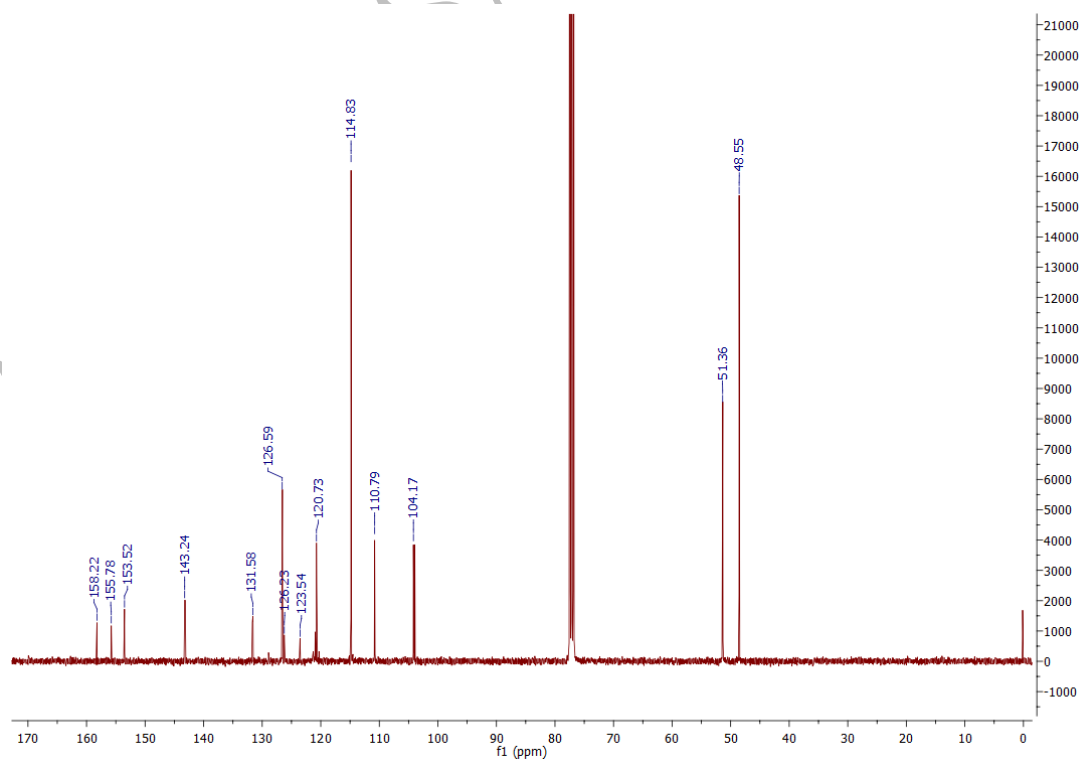
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 42 - Espectro de RMN ^1H do composto **26** (400 MHz, clorofórmio- d).



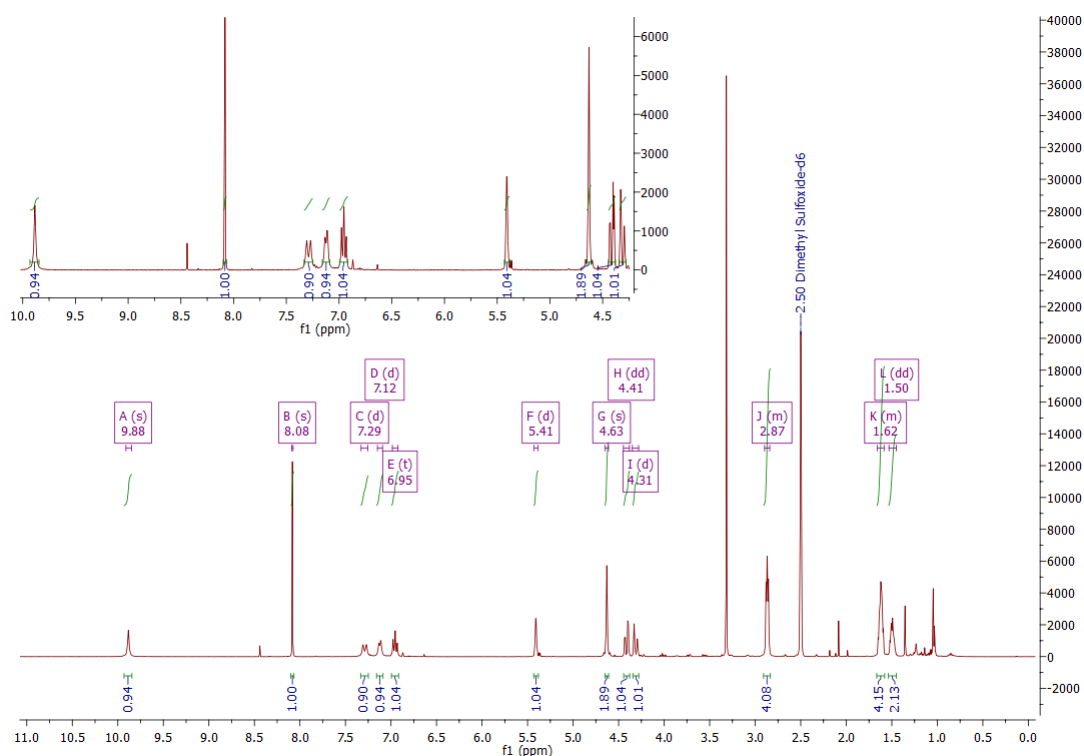
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 43 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **26** (101 MHz, clorofórmio- d).



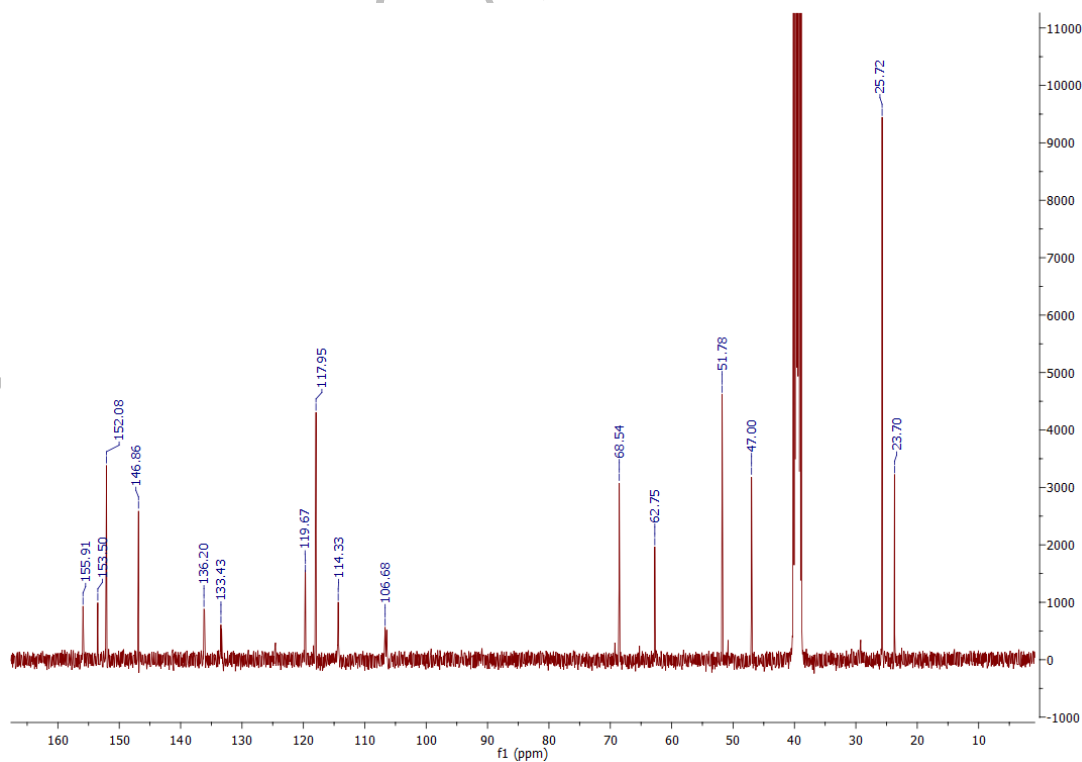
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 44 - Espectro de RMN ^1H do composto 27 (400 MHz, DMSO- d_6).



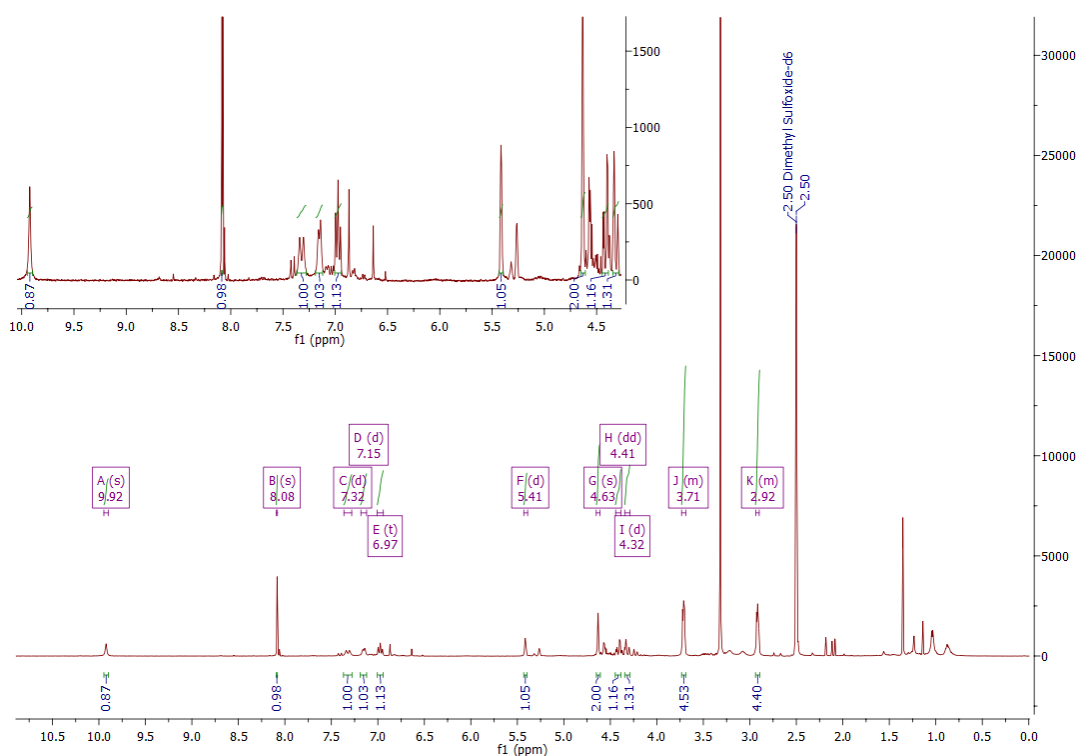
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 45 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 27 (101 MHz, DMSO- d_6).



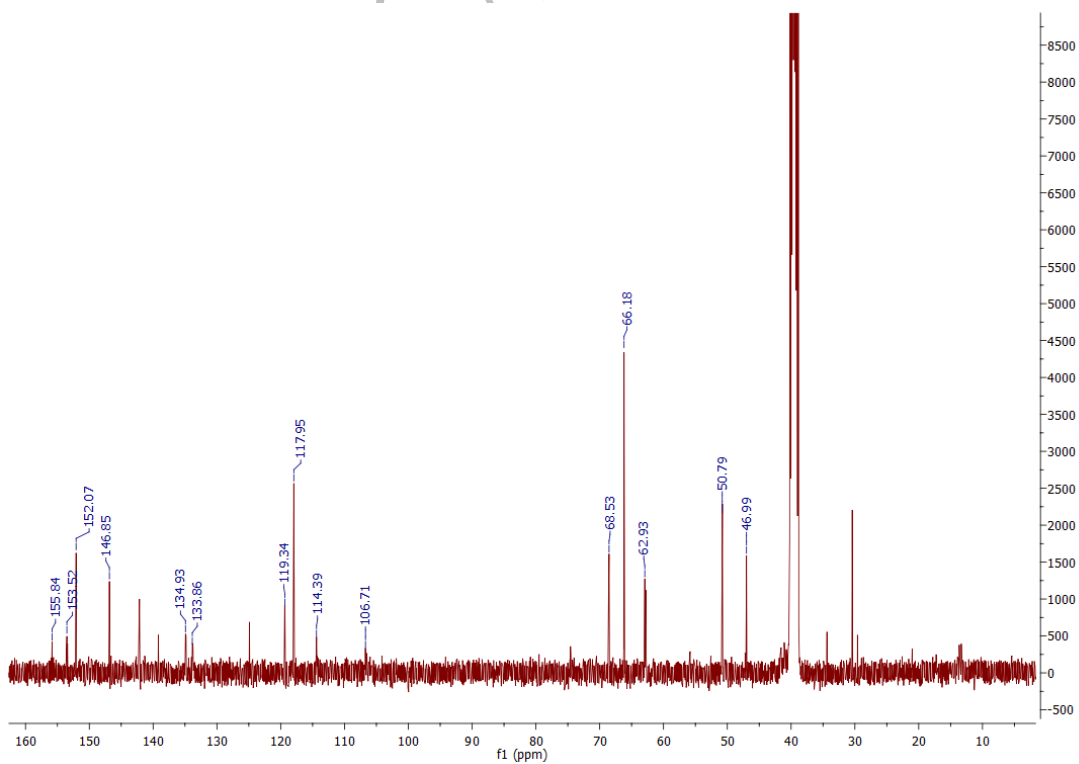
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 46 - Espectro de RMN ^1H do composto **28** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



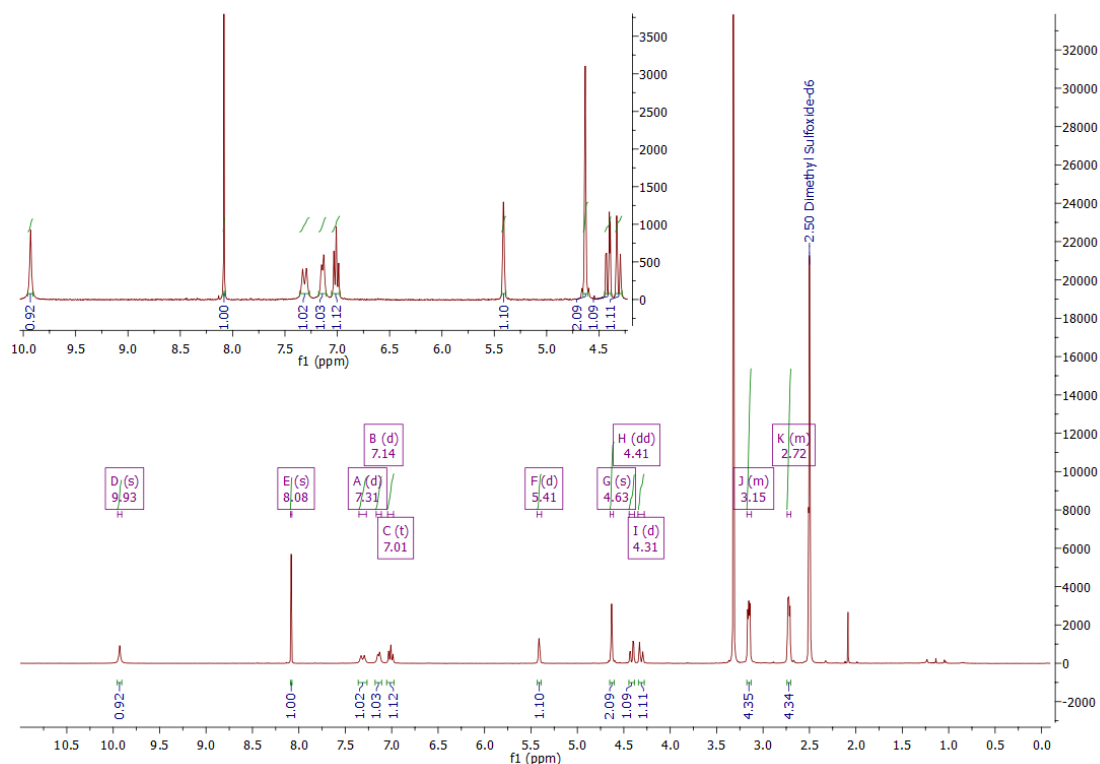
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 47 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **28** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



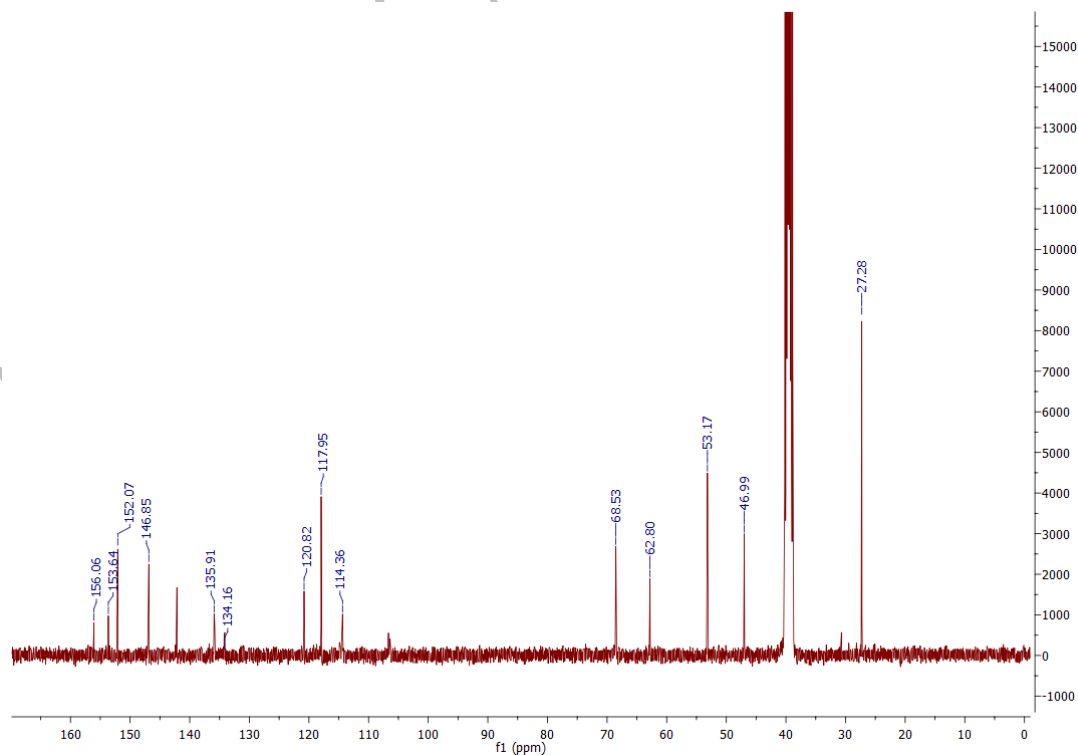
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 48 - Espectro de RMN ^1H do composto **29** (400 MHz, DMSO- d_6).



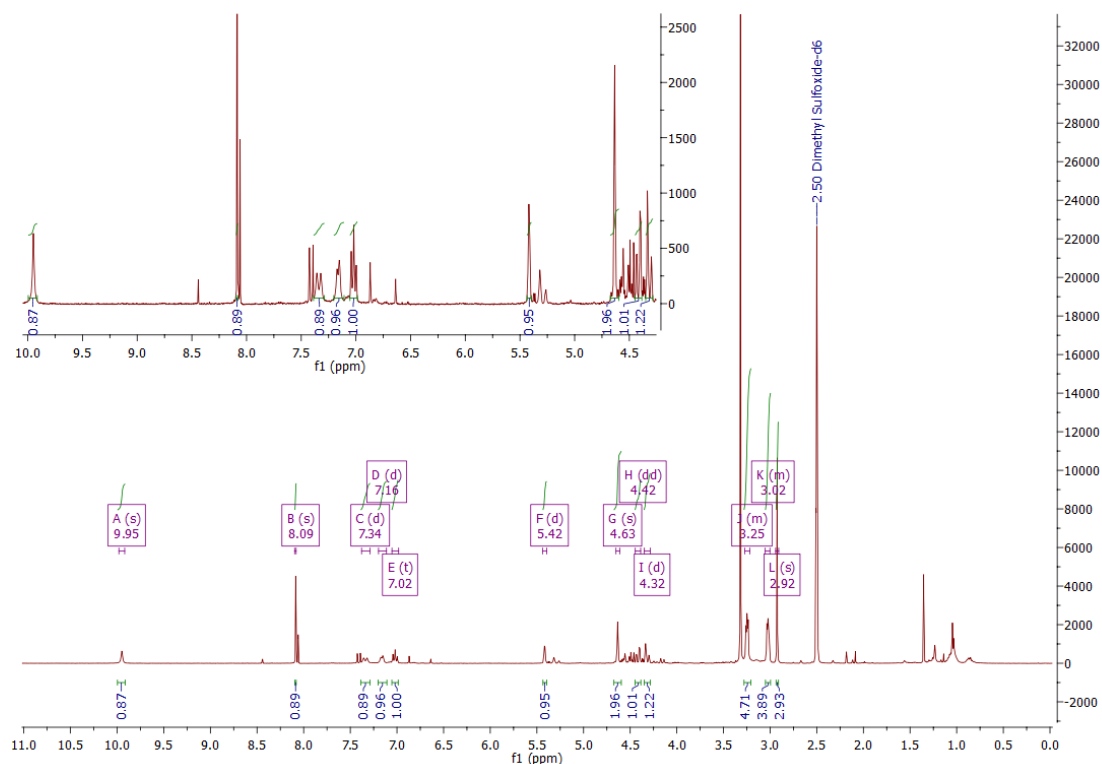
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 49 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **29** (101 MHz, DMSO- d_6).

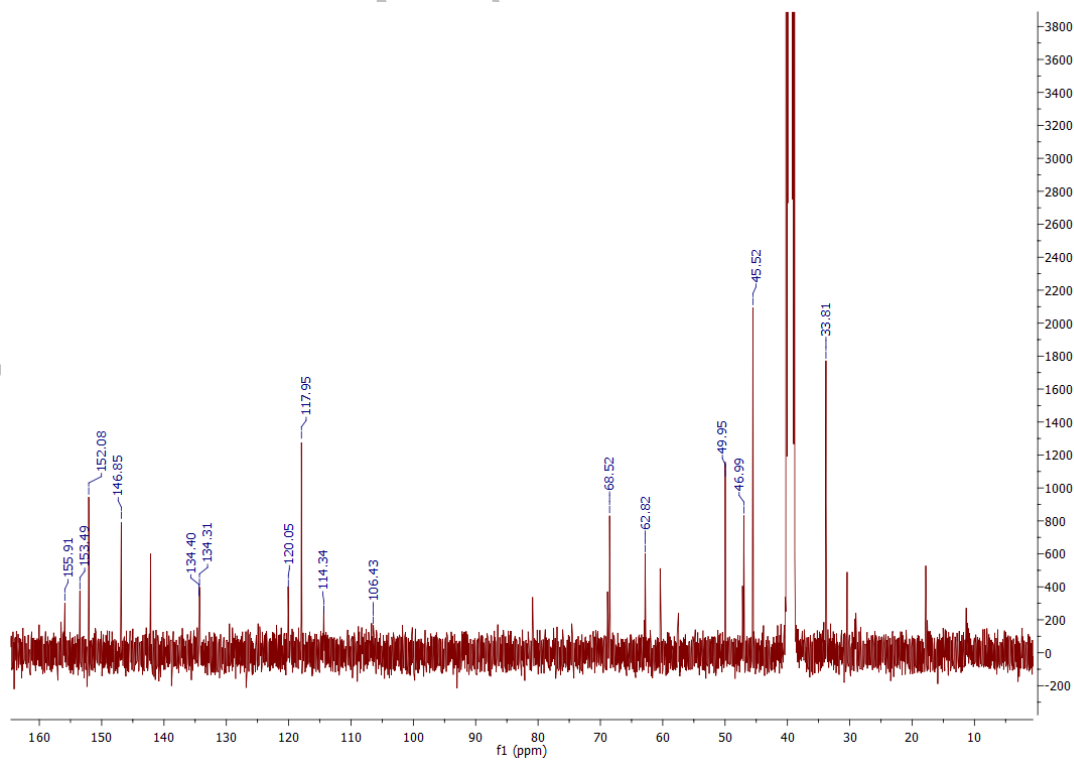


Fonte: dados da pesquisa.

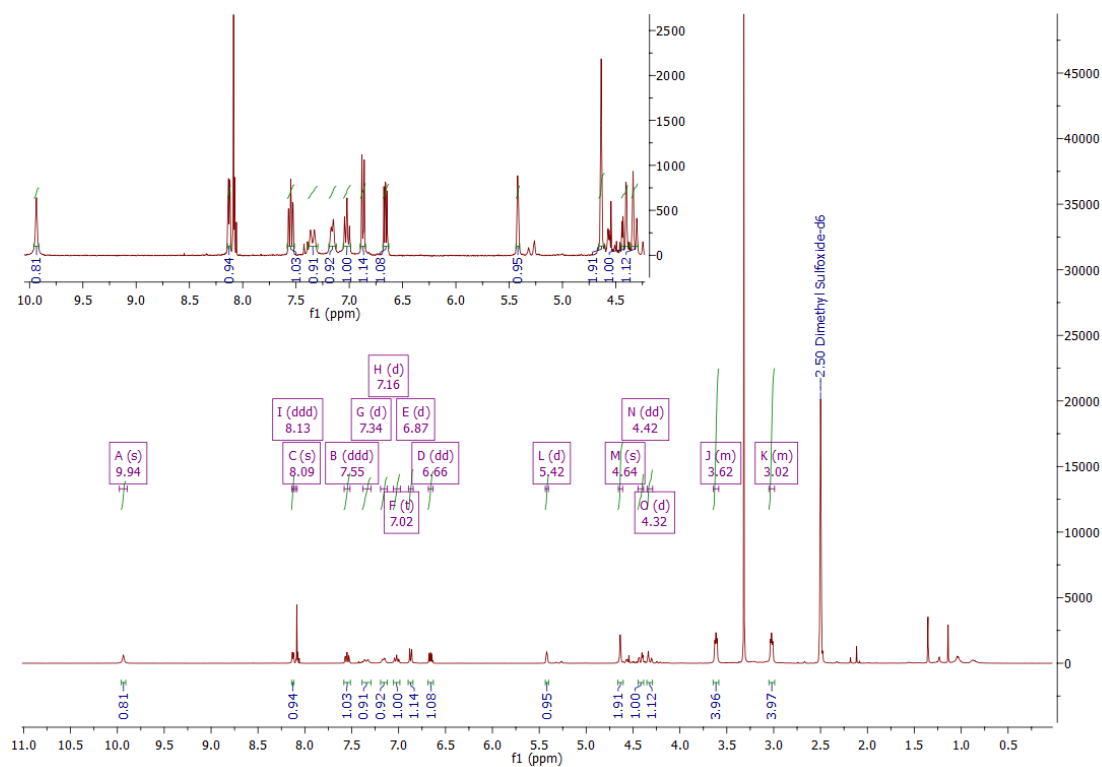
Espectro 50 - Espectro de RMN ^1H do composto **30** (400 MHz, DMSO- d_6).



Espectro 51 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **30** (101 MHz, DMSO- d_6).

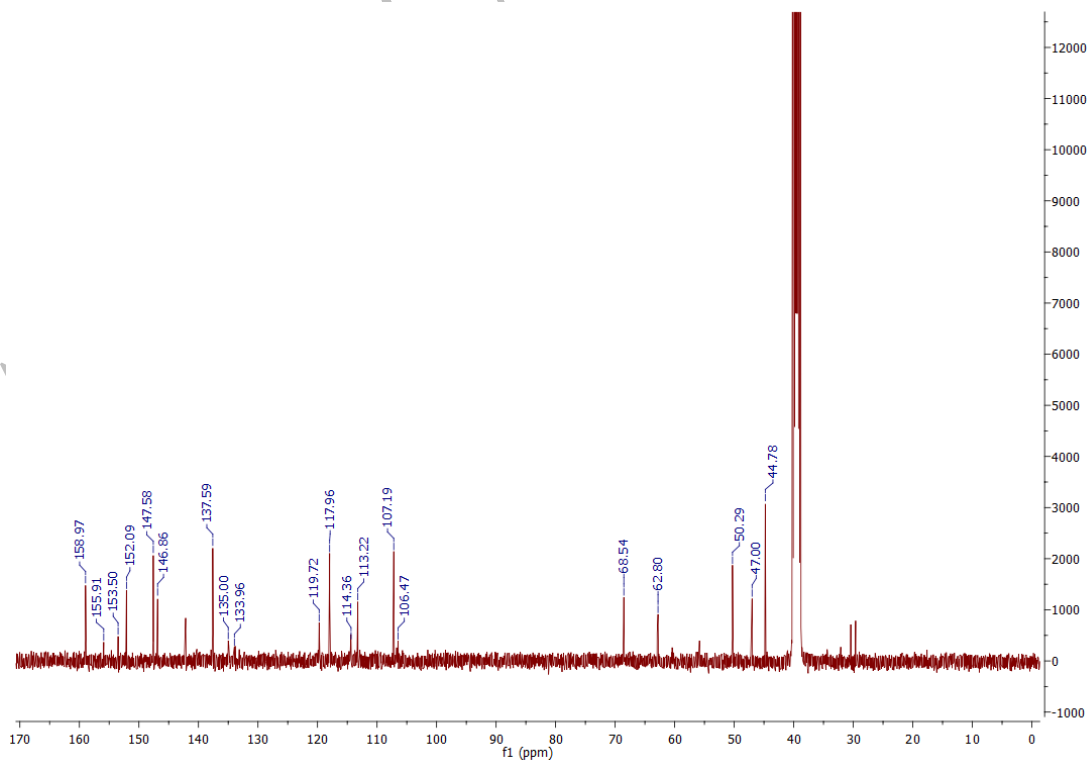


Espectro 52 - Espectro de RMN ^1H do composto **31** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



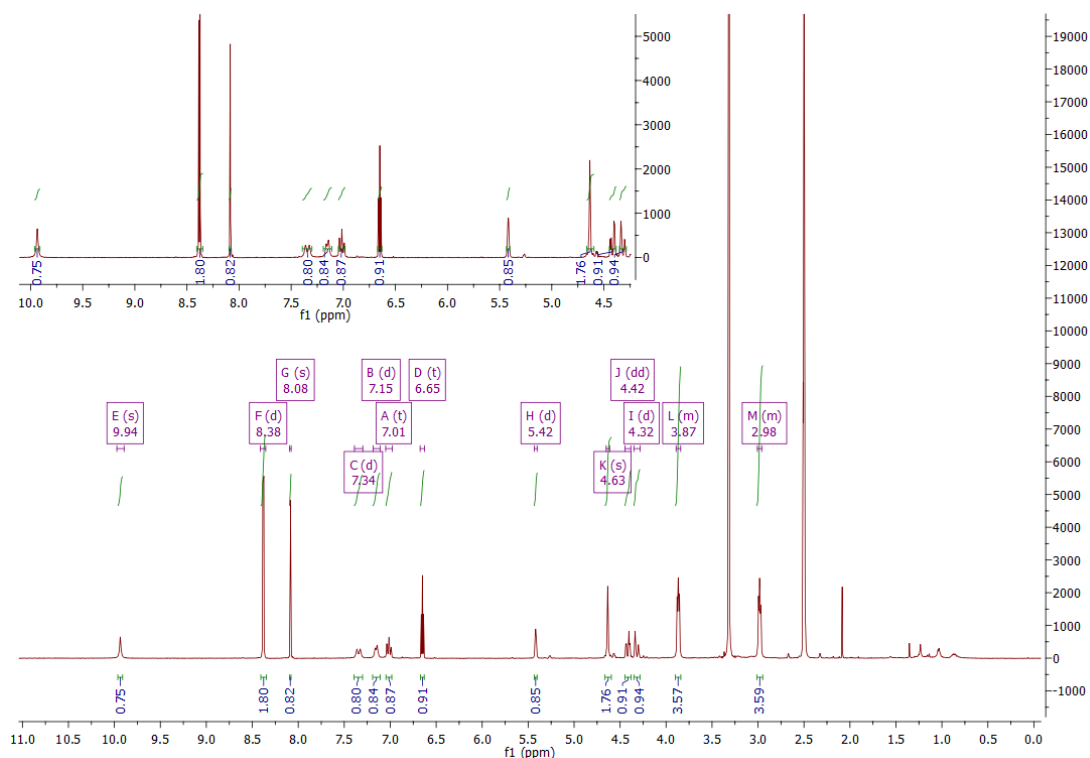
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 53 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **31** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



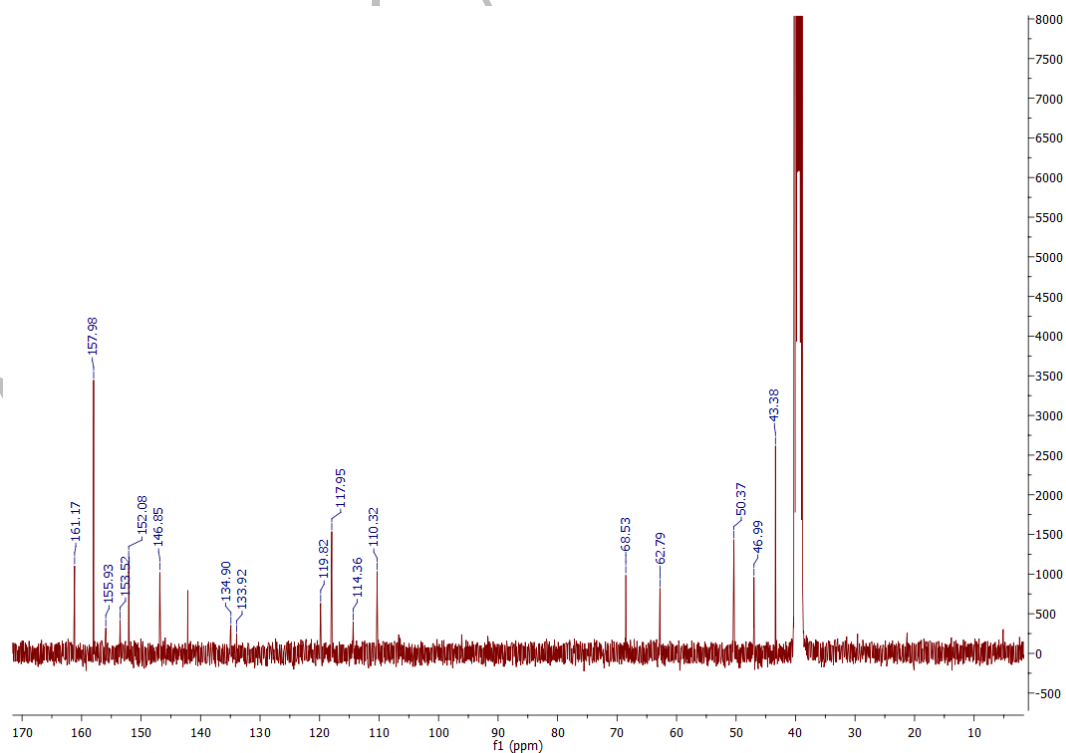
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 54 - Espectro de RMN ^1H do composto **32** (400 MHz, DMSO- d_6).



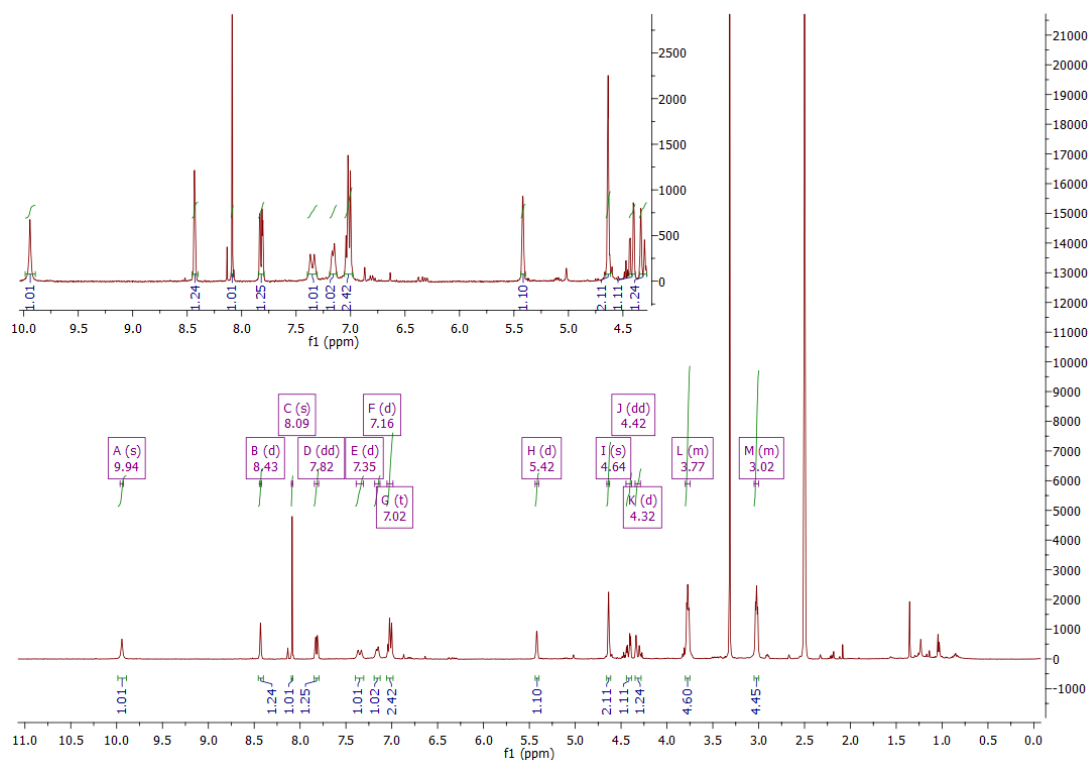
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 55 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **32** (101 MHz, DMSO- d_6).



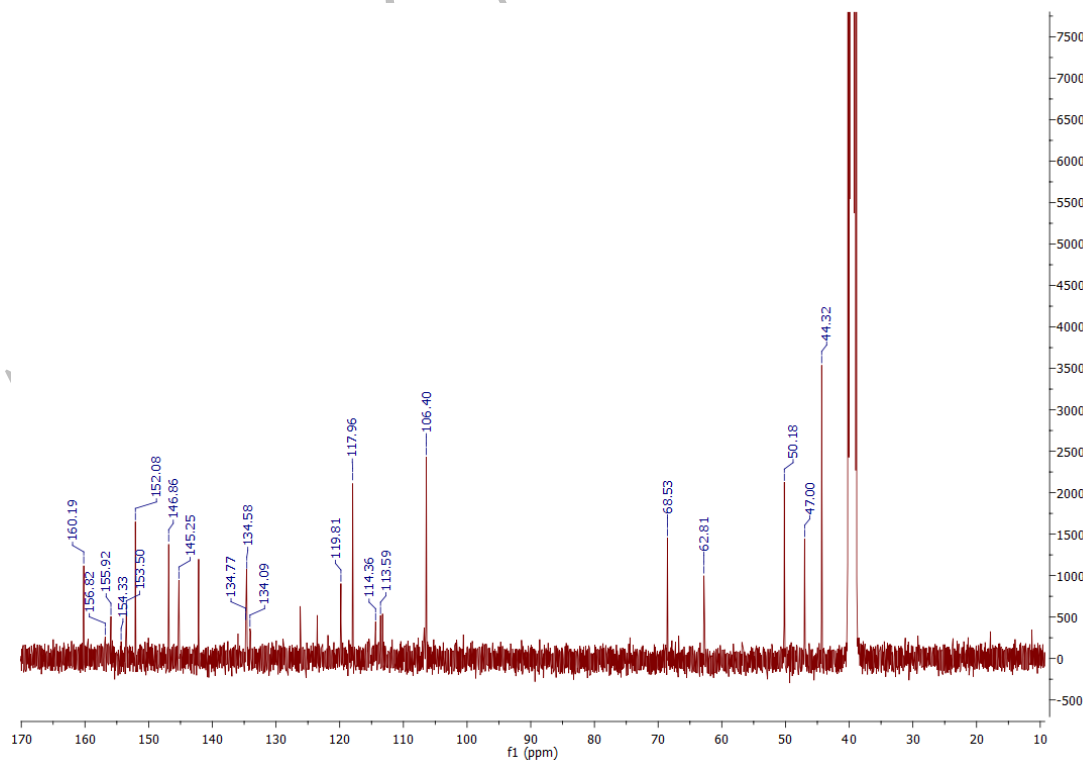
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 56 - Espectro de RMN ^1H do composto **33** (400 MHz, DMSO- d_6).



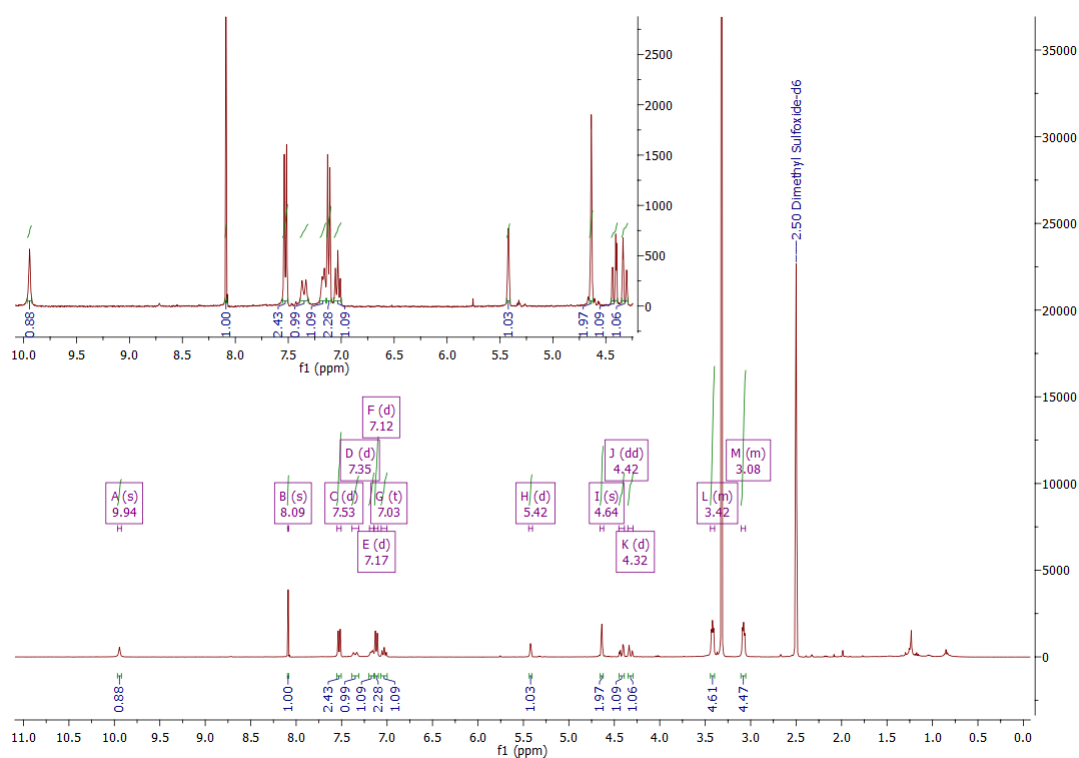
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 57 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **33** (101 MHz, DMSO- d_6).

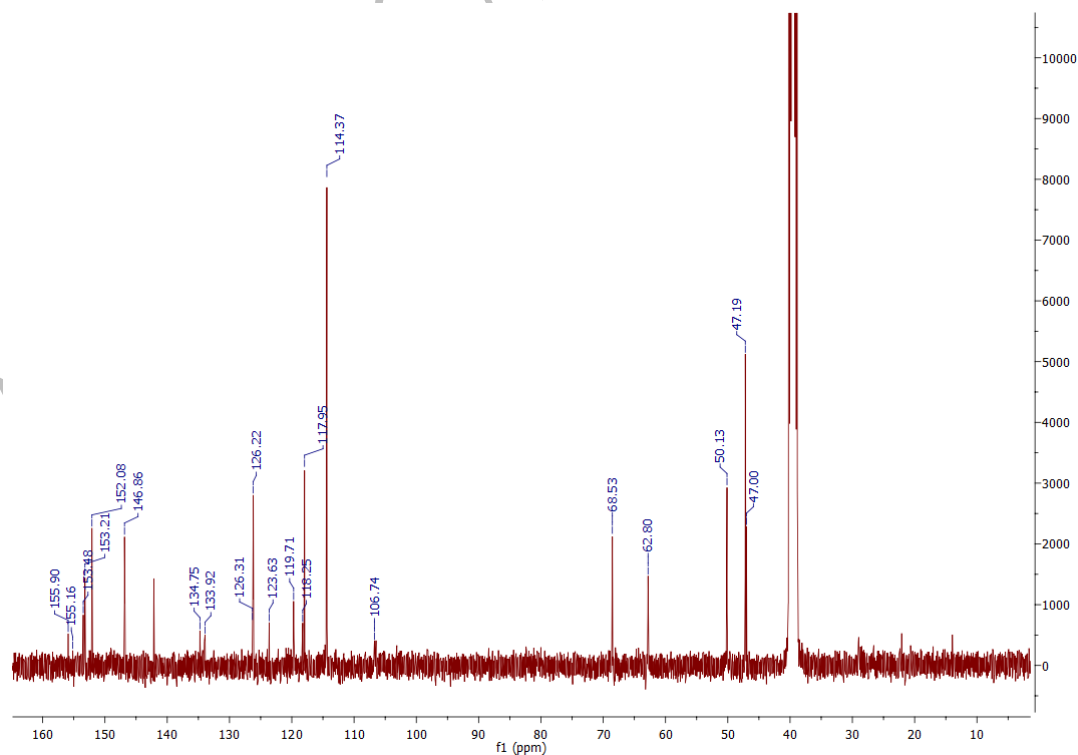


Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 58 - Espectro de RMN ^1H do composto **35** (400 MHz, DMSO- d_6).

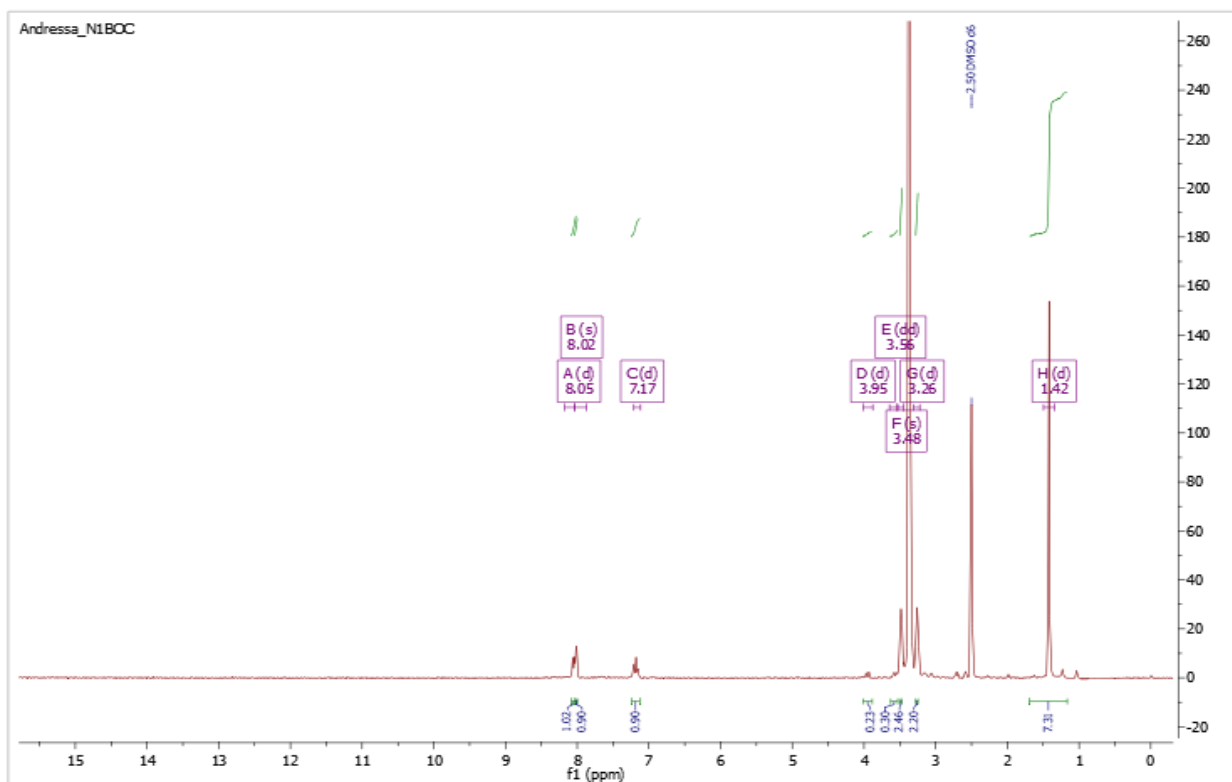


Espectro 59 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **35** (101 MHz, DMSO- d_6).



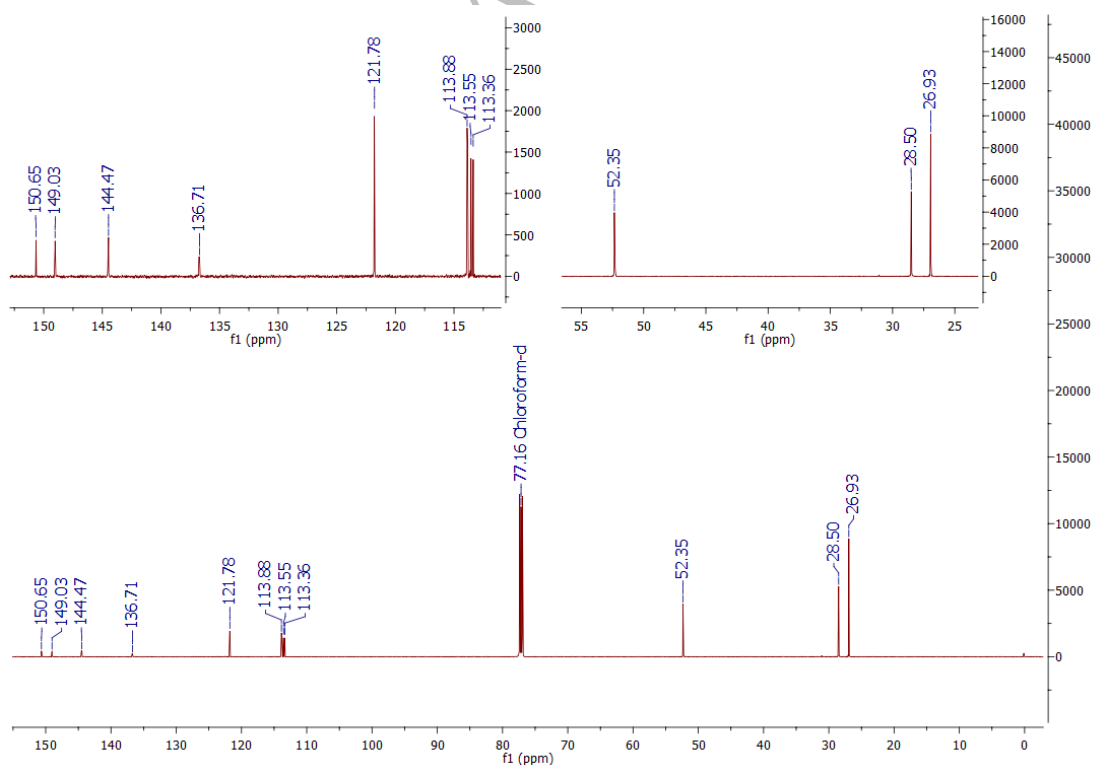
ANDRESSA BONJORNO

Espectro 60. Espectro de RMN ^1H do composto **37** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).



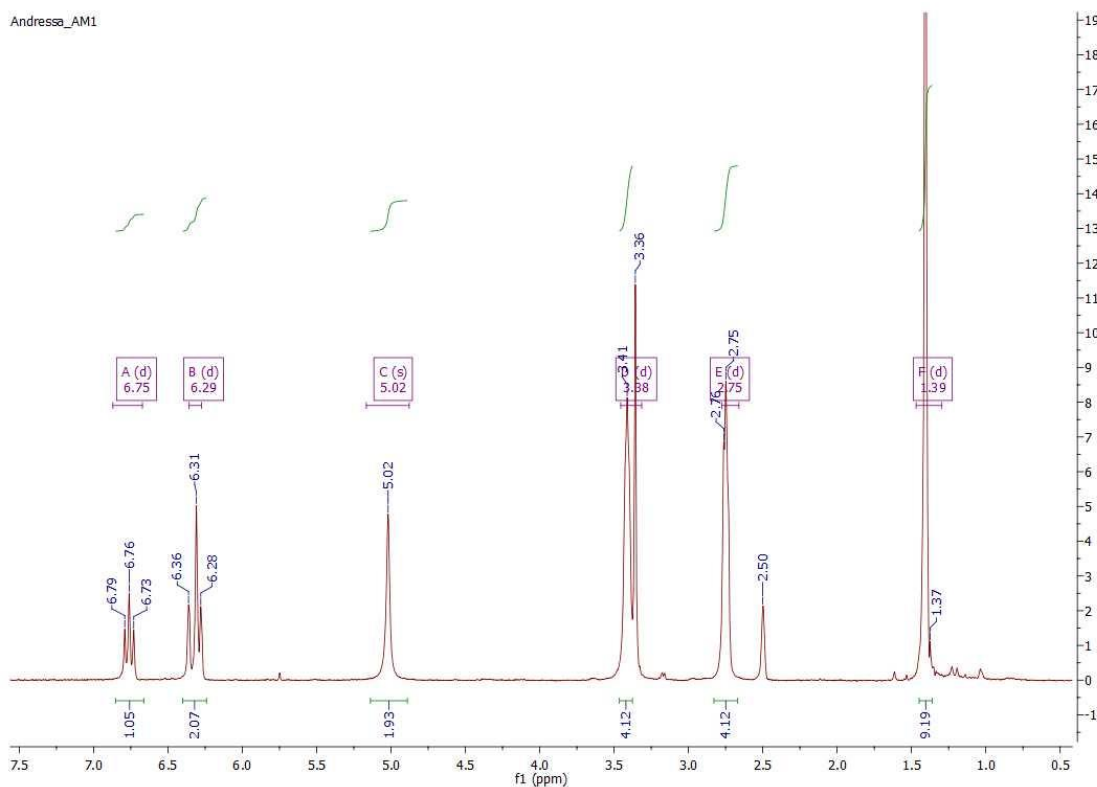
Fonte: Dados da pesquisa.

Espectro 61 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **64** (600 MHz, CDCl_3).



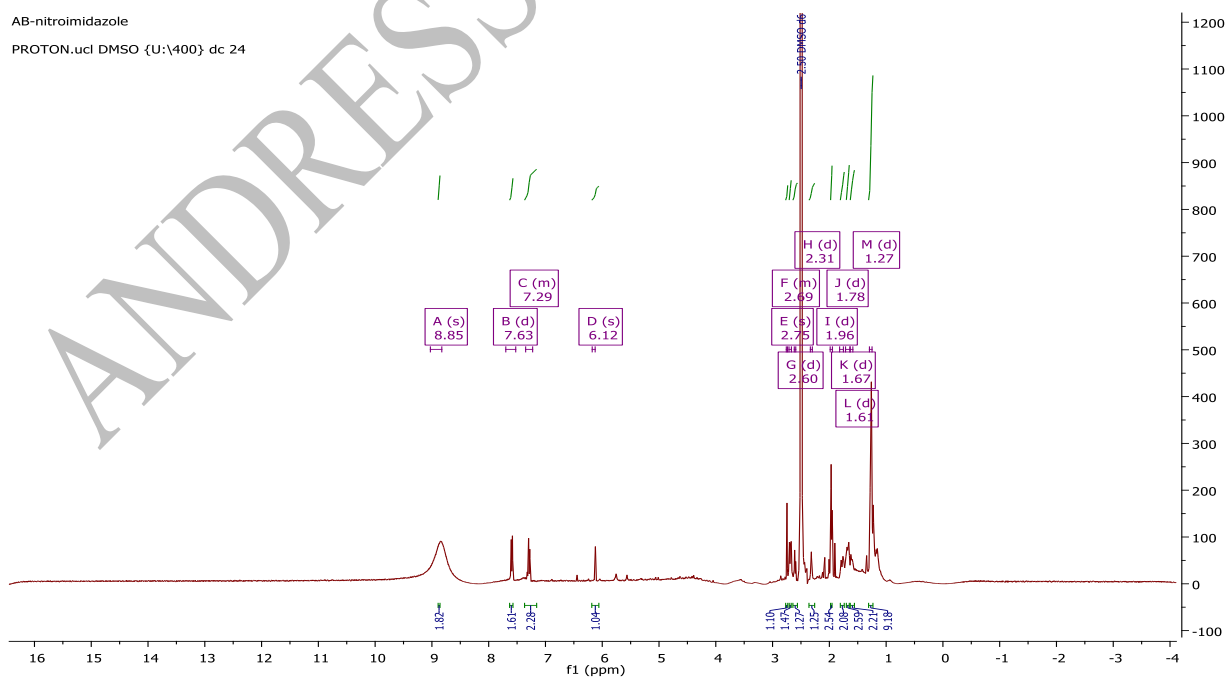
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 63. Espectro de RMN ^1H do composto **38** (400 MHz, DMSO- d_6)

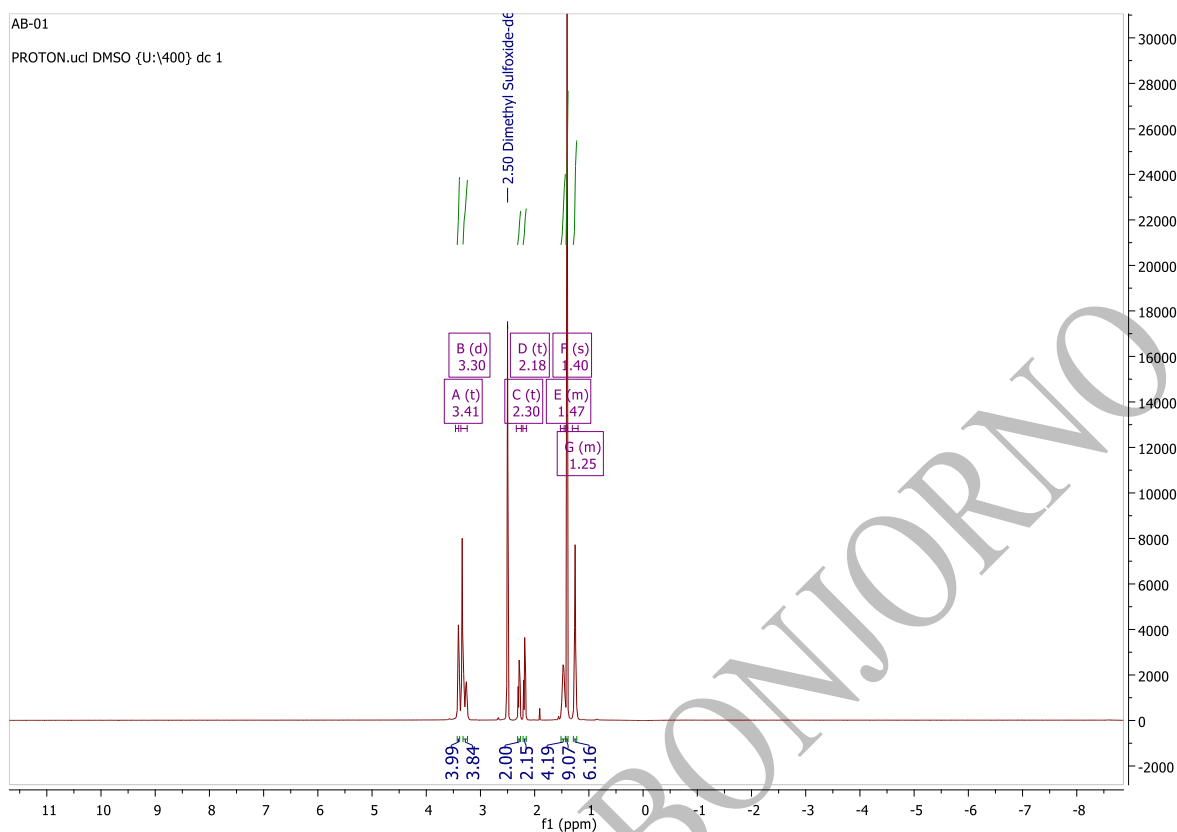


Fonte: dados da pesquisa.

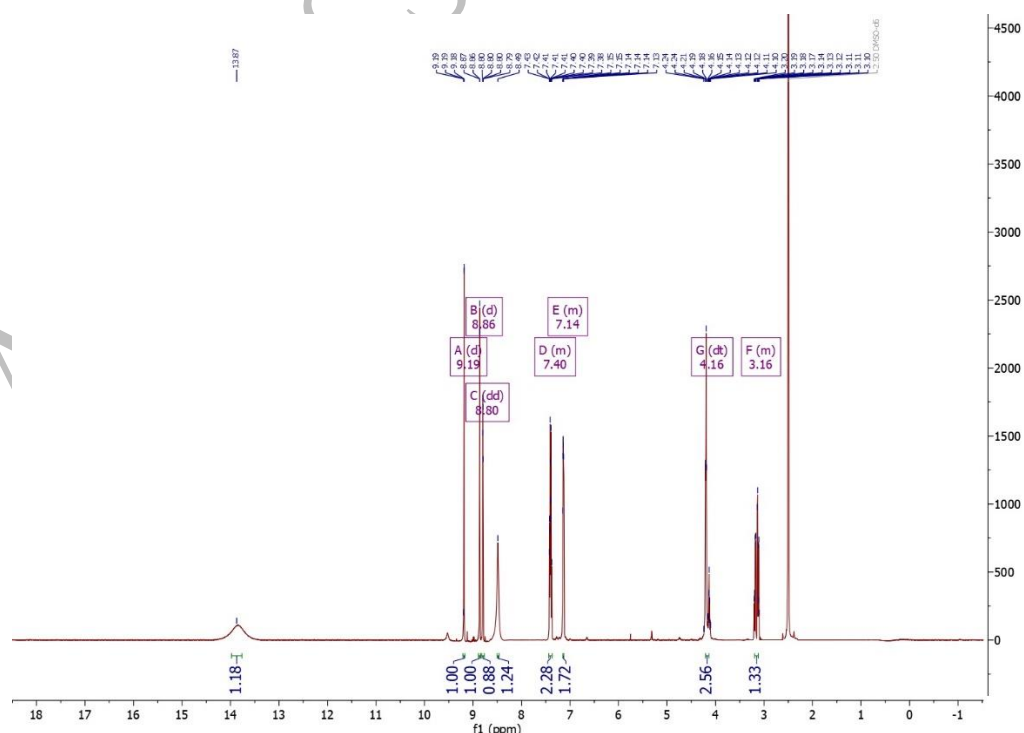
Espectro 64. Espectro de RMN ^1H do composto **39** (400 MHz, DMSO- d_6)



Fonte: dados da pesquisa.

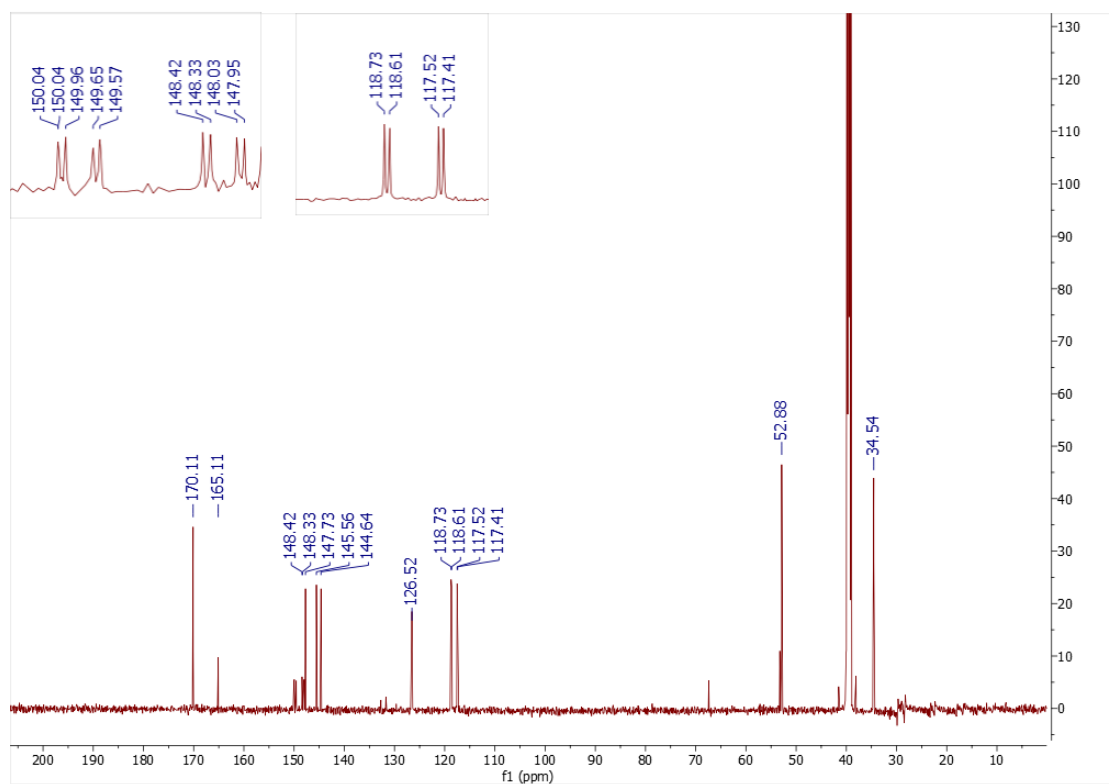
Espectro 65. Espectro de RMN ^1H do composto **41** (400 MHz, DMSO- d_6)

Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 66. Espectro de RMN ^1H do composto **44** (400 MHz, DMSO- d_6).

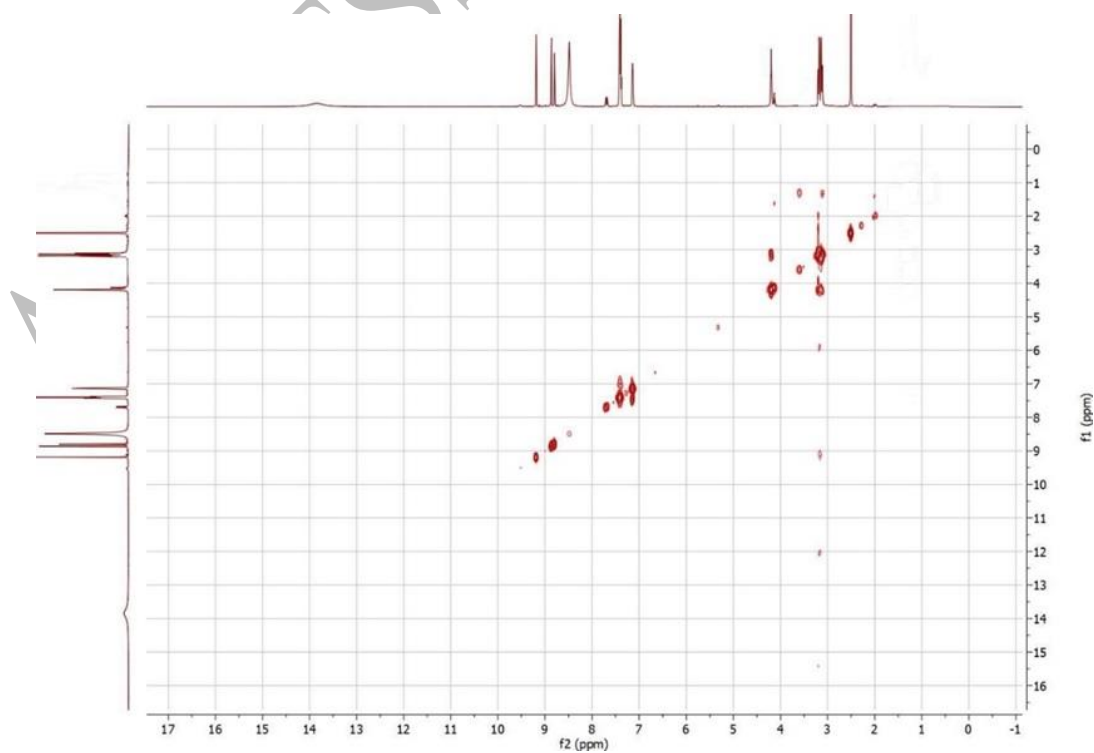
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 67. Espectro de RMN ^{13}C do composto 44



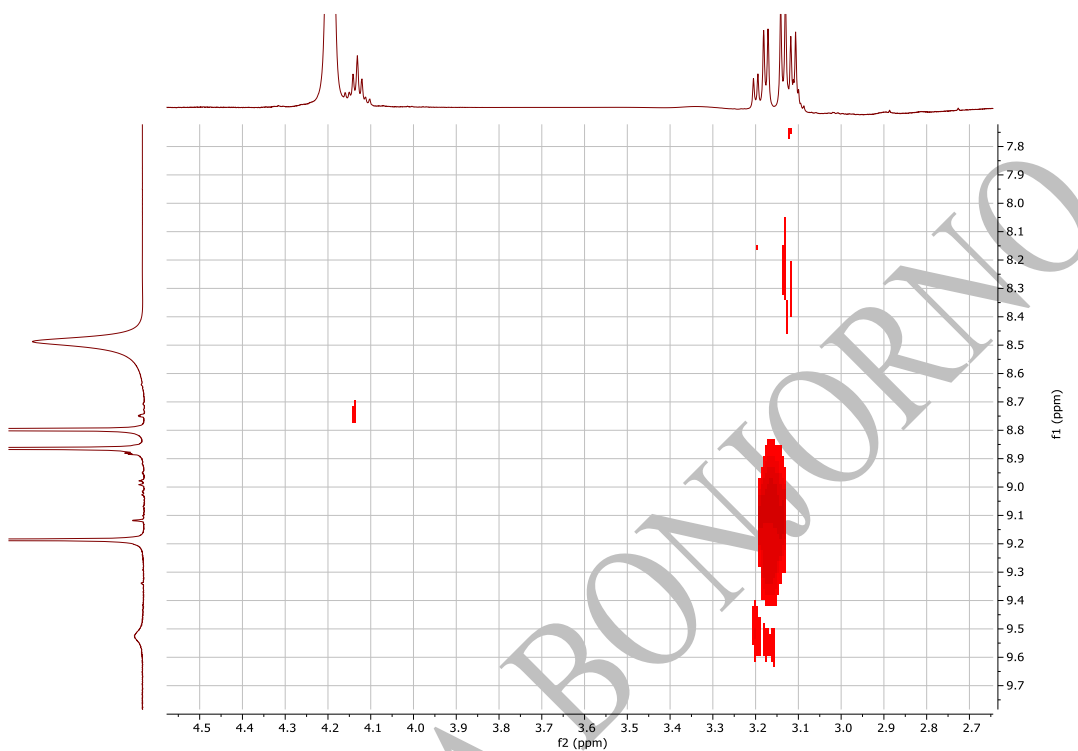
Fonte: Dados da pesquisa.

Espectro 68. Espectro de RMN COSY do composto 44



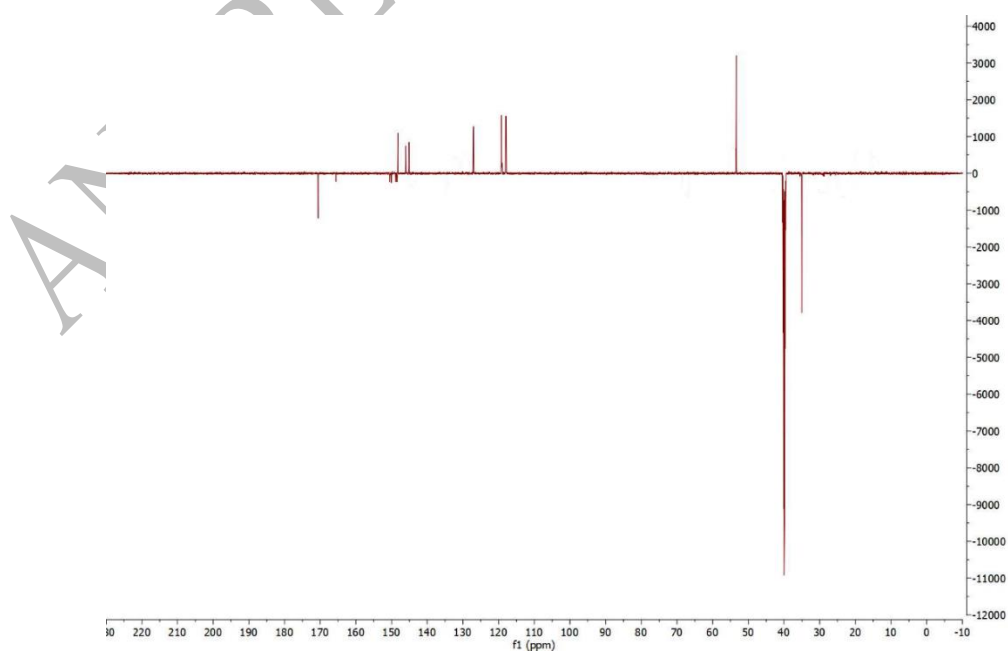
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 69. Ampliação do Espectro COSY H-H do composto 44.



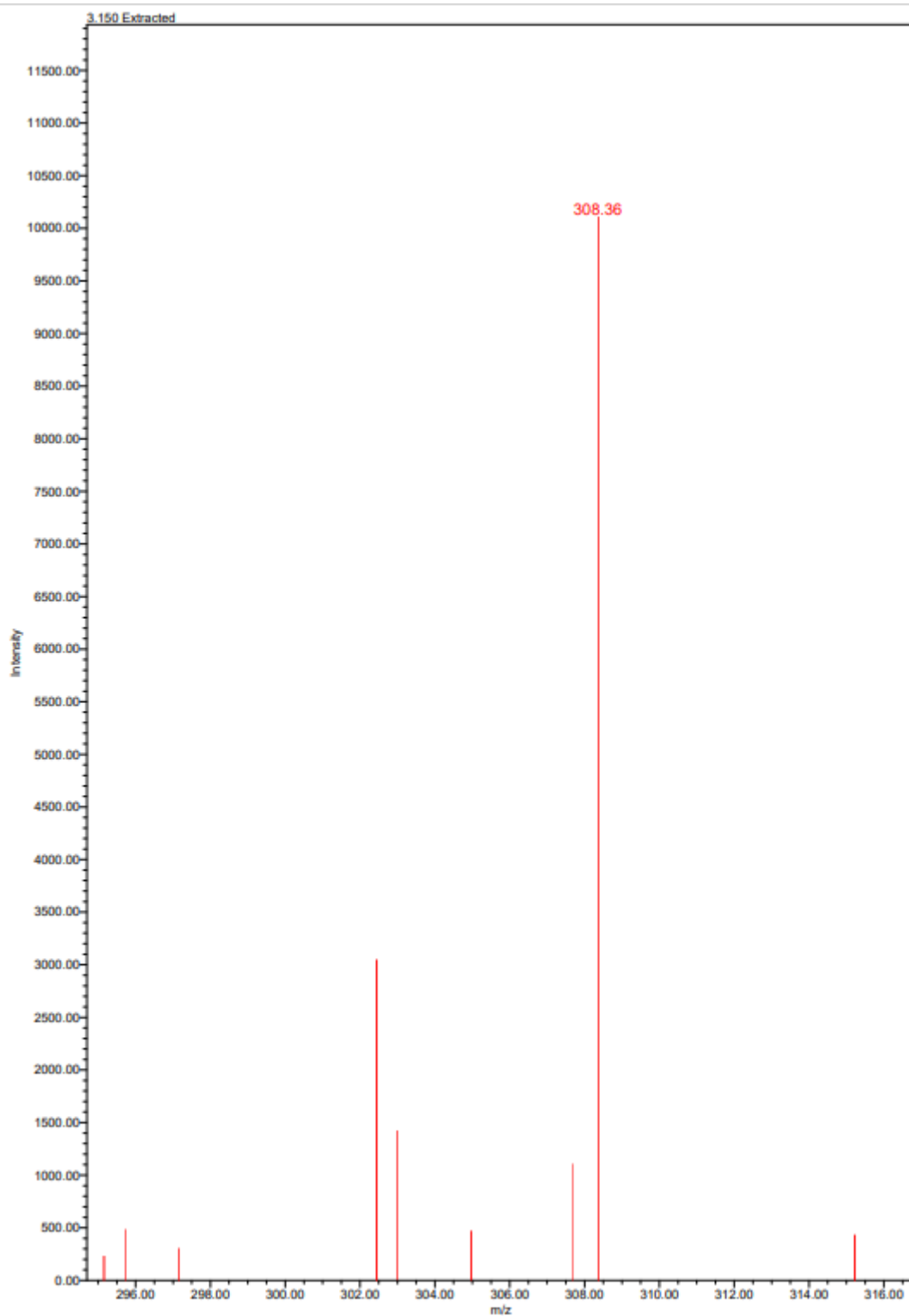
Fonte: dados da pesquisa.

Espectro 70. DEPTQ do composto 44



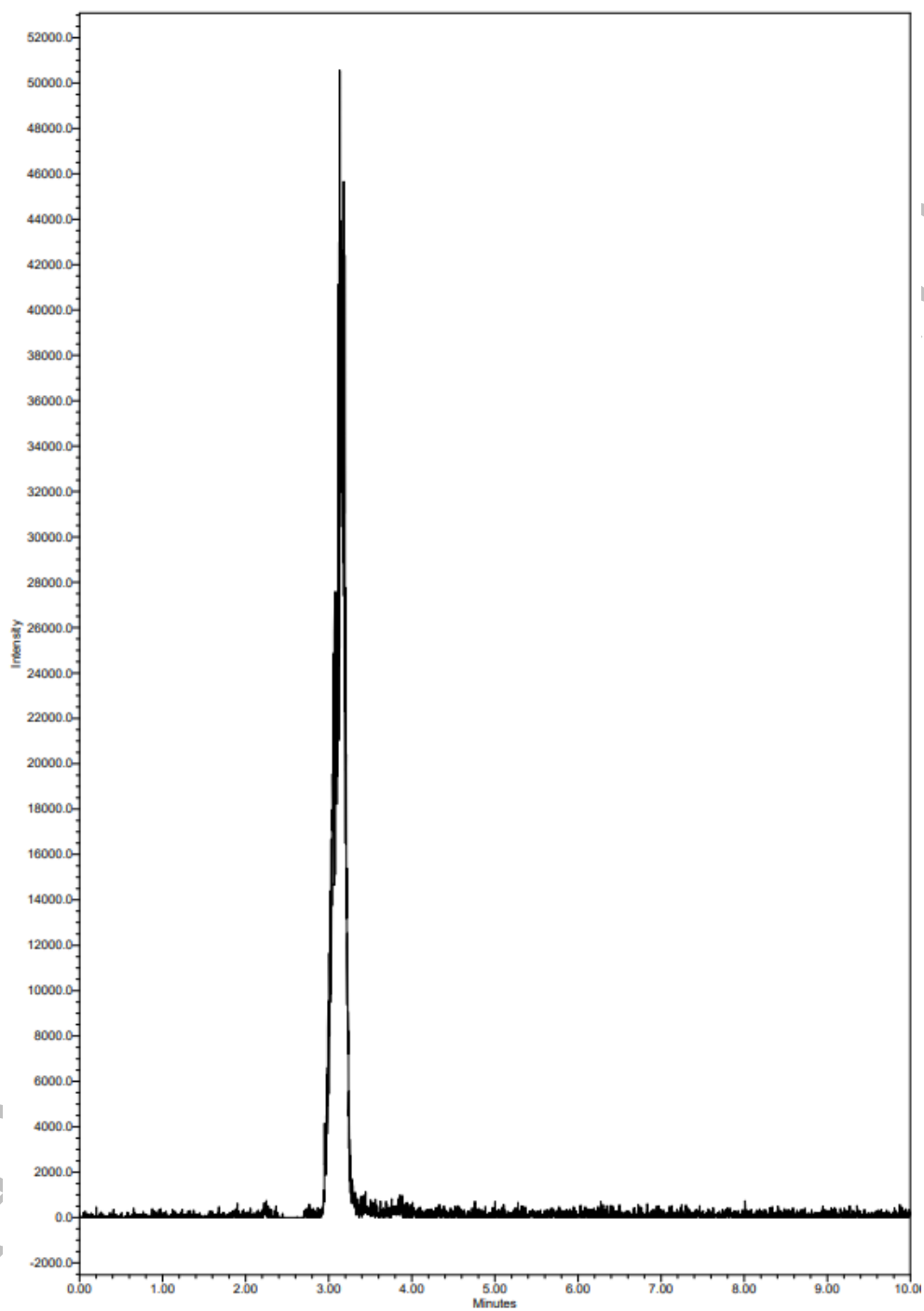
Fonte: Dados da pesquisa.

ANDRESSA BONJORNO

Espectro 71. Espectro de Massas Composto 44

Fonte: dados da Pesquisa.

Figura 3. Cromatograma acoplado ao massas Composto 44



Fonte: Dados da Pesquisa.

ANDRESSA BONJORNO

APÊNDICES II – Relatórios dos Cromatogramas dos Produtos Finais

Relatório 1. Cromatograma Composto AB028.

23/11/2022 15:20:41 Page 1 / 1



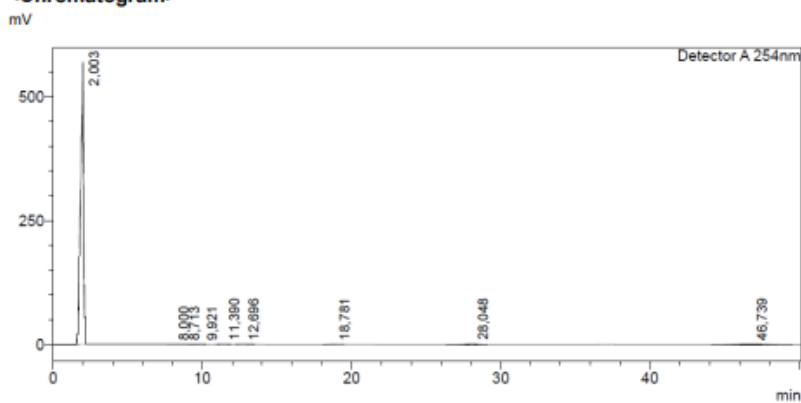
Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : AB028
 Sample ID : AB028
 Data Filename : AB028_1.lcd
 Method Filename : 70-30.lcm Batch
 Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 20 µL
 Date Acquired : 23/11/2022 12:46:14
 Date Processed : 23/11/2022 13:36:23

Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<Peak Table>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	2.003	8062823	568125	0.000		V	
2	8.000	9687	523	0.000		V	
3	8.713	13441	347	0.000		V	
4	9.921	4002	180	0.000		V	
5	11.390	4892	178	0.000			
6	12.696	15066	525	0.000			
7	18.781	26049	822	0.000			
8	28.048	97896	1691	0.000			
9	46.739	218171	1442	0.000			
Total		8452027	573833				

C:\LabSolutions\Data\Project1\Andressa\11-23\AB028.lcd

Fonte: dados da pesquisa.

Relatório 2. Relatório Cromatograma AB029.

18/08/2022 16:12:37 Page 1 / 2



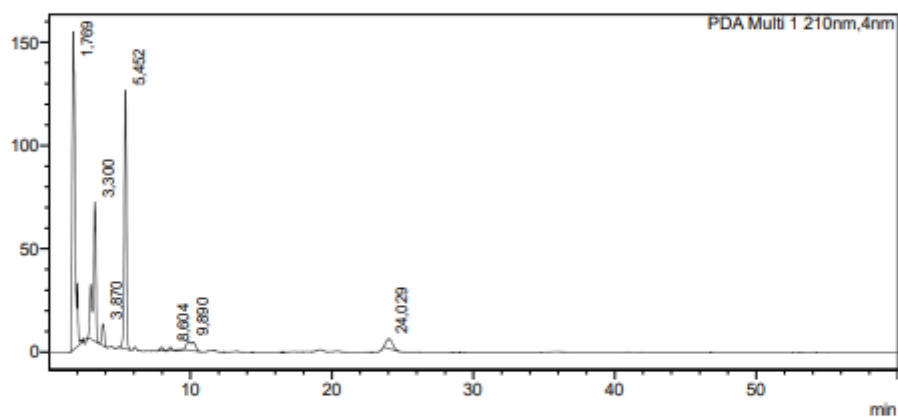
Analysis Report

<Sample Information>

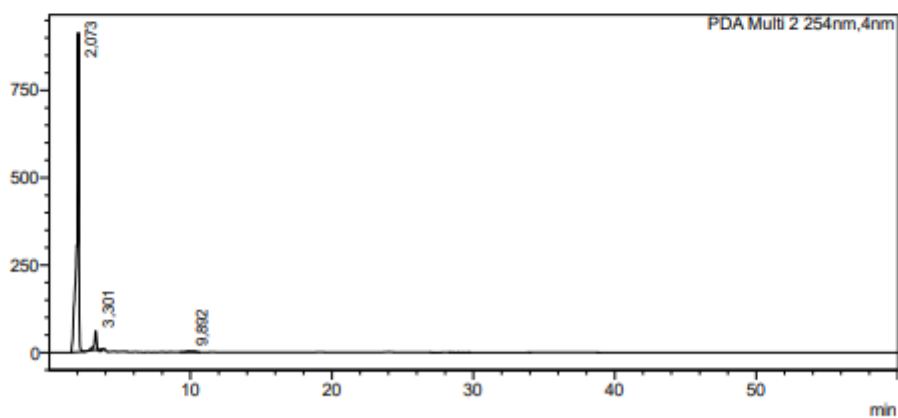
Sample Name	: AB029	Sample Type	: Unknown
Sample ID	: AB029	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: AB029.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: sampl.lcm		
Batch Filename	: batch17-08.lcb		
Vial #	: 1-32		
Injection Volume	: 20 uL		
Date Acquired	: 18/08/2022 13:31:24		
Date Processed	: 18/08/2022 16:12:27		

<Chromatogram>

mAU



mAU



<Peak Table>

PDA Ch1 210nm

C:\LabSolutions\Data\Jean\17-08\AB029.lcd

18/08/2022 16:12:37 Page 2 / 2

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	1,769	2208670	153382	0,000		M	
2	3,300	933756	67177	0,000		M	
3	3,870	128408	10533	0,000		M	
4	5,452	1280270	124533	0,000		M	
5	8,604	20093	1397	0,000		M	
6	9,890	175719	4455	0,000		M	
7	24,029	148592	4667	0,000		M	
Total		4895509	366145				

PDA Ch2 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	2,073	8379878	913193	0,000		M	
2	3,301	493546	53757	0,000		M	
3	9,892	139611	3413	0,000		M	
Total		9013035	970363				

C:\LabSolutions\Data\Jean\17-08\AB029.lcd

Fonte: Dados da pesquisa.

Relatório 3. Cromatograma composto AB030.

21/11/2022 15:19:34 Page 1 / 1

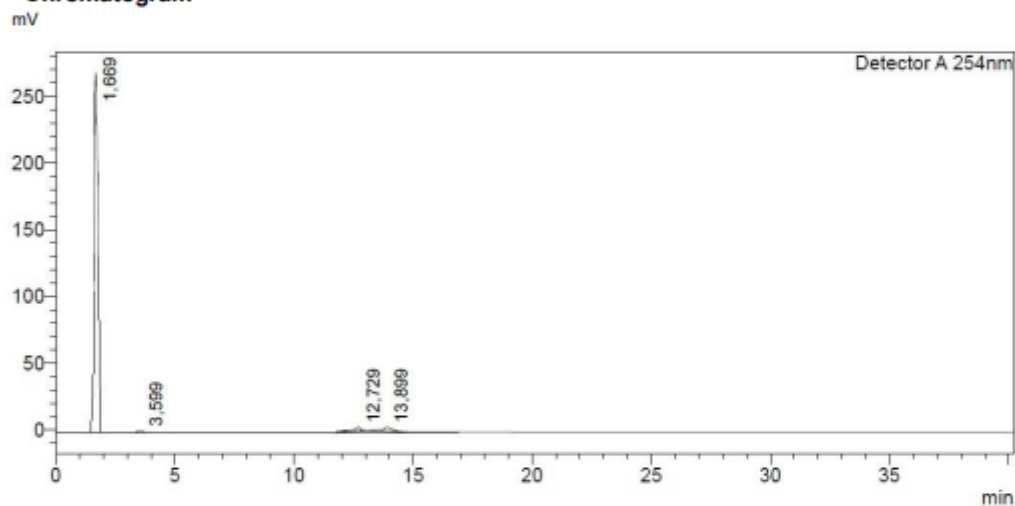


Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name	: AB030	Sample Type	: Unknown
Sample ID	: AB030		
Data Filename	: AB030_1.lcd	Acquired by	: System Administrator
Method Filename	: 70:30.lcm	Processed by	: System Administrator
Batch Filename	:		
Vial #	: 1-1		
Injection Volume	: 20 uL		
Date Acquired	: 21/11/2022 14:36:04		
Date Processed	: 21/11/2022 15:16:18		

<Chromatogram>



<Peak Table>

Detector A 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	1.669	3240395	26975	0,000		V	
2	3.599	18518	1158	0,000		V	
3	12.729	57022	2646	0,000		V	
4	13.899	73741	2932	0,000		V	
Total		3389676	33711				

C:\LabSolutions\Data\Project1\Andressa\11-09\ AB030_3.lcd

Fonte: Dados da Pesquisa.

Relatório 4. Cromatograma composto AB031

18/08/2022 09:22:50 Page 1 / 2



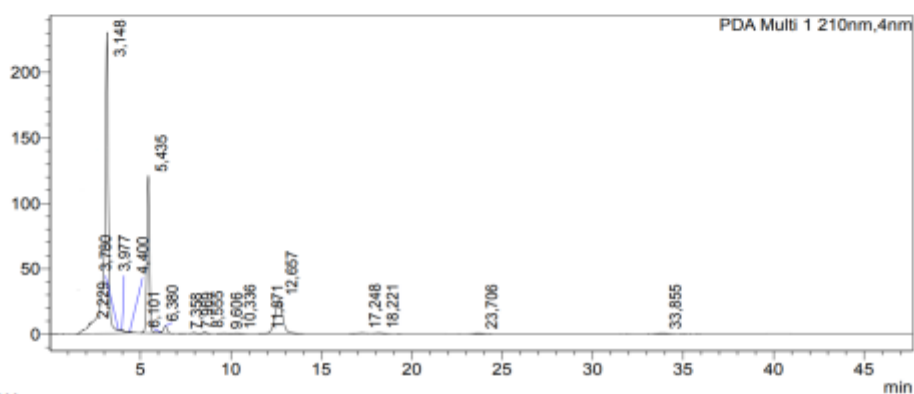
Analysis Report

<Sample Information>

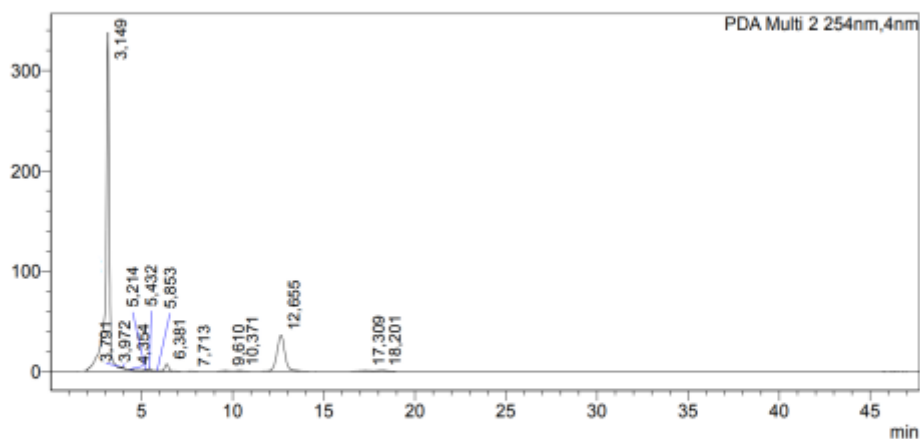
Sample Name	: AB031	Sample Type	: Unknown
Sample ID	: AB031	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: AB031.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: sampl.lcm		
Batch Filename	: batch17-08.lcb		
Vial #	: 1-31		
Injection Volume	: 20 uL		
Date Acquired	: 18/08/2022 02:06:23		
Date Processed	: 18/08/2022 02:54:06		

<Chromatogram>

mAU



mAU



<Peak Table>

PDA Ch1 210nm

j31.lcd

18/08/2022 09:22:50 Page 2 / 2

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	2,229	3890	919	0,052		T	
2	3,148	3409677	230101	45,500		SV	
3	3,780	3618	422	0,048		T	
4	3,977	9057	1021	0,121		TV	
5	4,400	4993	416	0,067		T	
6	5,435	1232085	120085	16,441			
7	6,101	14648	975	0,195		V	
8	6,380	79337	5632	1,059		V	
9	7,358	1597	131	0,021			
10	7,969	7774	537	0,104			
11	8,555	14663	1070	0,196			
12	9,606	8248	307	0,110			
13	10,336	12330	431	0,165		V	
14	11,871	4420	298	0,059			
15	12,657	777164	25803	10,371		V	
16	17,248	12340	383	0,165			
17	18,221	15028	497	0,201			
18	23,706	21539	604	0,287			
19	33,855	24171	580	0,323			
Total		7493851	500601				

PDA Ch2 254nm

Peak #	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	3,149	4936902	337580	67,008		SV	
2	3,791	9705	1072	0,132		T	
3	3,972	15373	1755	0,209		TV	
4	4,354	7325	540	0,099		T	
5	5,214	10551	986	0,143		TV	
6	5,432	22904	2250	0,311		TV	
7	5,853	2080	204	0,028		T	
8	6,381	99824	7054	1,355		TV	
9	7,713	2093	141	0,028			
10	9,610	17233	640	0,234			
11	10,371	20094	762	0,273		V	
12	12,655	1093031	35958	14,835			
13	17,309	33915	755	0,460			
14	18,201	45059	1121	0,612		V	
Total		7367675	458901				

C:\LabSolutions\Data\Jean\17-08\AB031.lcd

Fonte: dados da pesquisa.

Relatório 5. Relatório Cromatograma AB032

19/08/2022 08:33:12 Page 1 / 2



Analysis Report

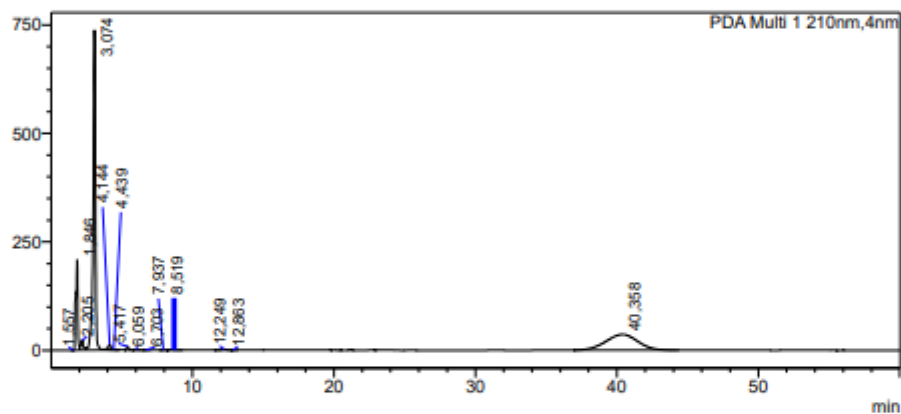
<Sample Information>

Sample Name : AB032
 Sample ID : AB032
 Data Filename : AB032.lcd
 Method Filename : logP.lcm
 Batch Filename : batch17-08.lcb
 Vial # : 1-37
 Injection Volume : 20 uL
 Date Acquired : 19/08/2022 02:45:31
 Date Processed : 19/08/2022 03:45:34

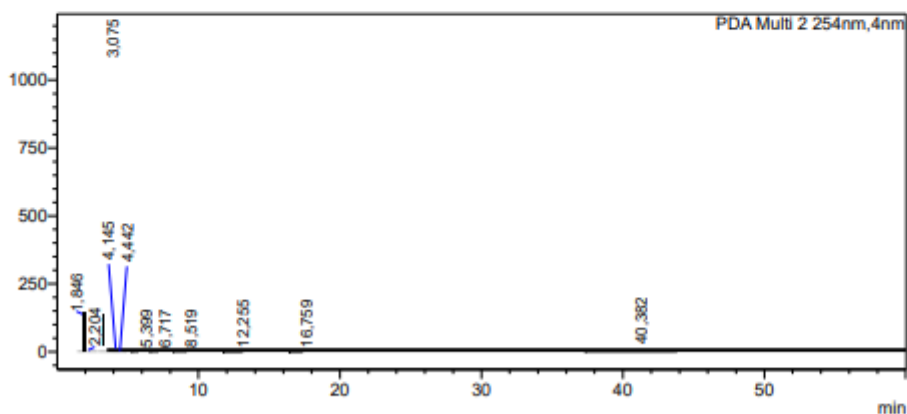
Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>

mAU



mAU



<Peak Table>

PDA Ch1 210nm

C:\LabSolutions\Data\Jean\17-08\AB032-1.lcd

19/08/2022 08:33:12 Page 2 / 2

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	1,557	1114	173	0,007			
2	1,846	2115813	208021	12,624		V	
3	2,205	266992	23391	1,593		V	
4	3,074	8356716	736984	49,862		SV	
5	4,144	153507	12113	0,916		TV	
6	4,439	10441	1184	0,062		TV	
7	5,417	73804	7665	0,440			
8	6,059	10408	688	0,062			
9	6,703	1937	175	0,012			
10	7,937	4298	311	0,026			
11	8,519	21988	1164	0,131		V	
12	12,249	42715	1585	0,255			
13	12,863	1948	137	0,012		V	
14	40,358	5697934	36114	33,998			
Total		16759615	1029703				

PDA Ch2 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	1,846	1337605	136594	7,973			
2	2,204	70186	6033	0,418		V	
3	3,075	13145055	1177721	78,354		V	
4	4,145	159788	10821	0,952		V	
5	4,442	16146	1482	0,096		V	
6	5,399	1764	181	0,011			
7	6,717	2902	231	0,017			
8	8,519	10138	463	0,060			
9	12,255	63683	2481	0,380			
10	16,759	6634	257	0,040			
11	40,382	1962533	12647	11,698			
Total		16776434	1348913				

C:\LabSolutions\Data\Jean\17-08\AB032-1.lcd

Fonte: dados da pesquisa.

Relatório 6. Cromatograma do Composto AB033.

23/11/2022 16:34:00 Page 1 / 1



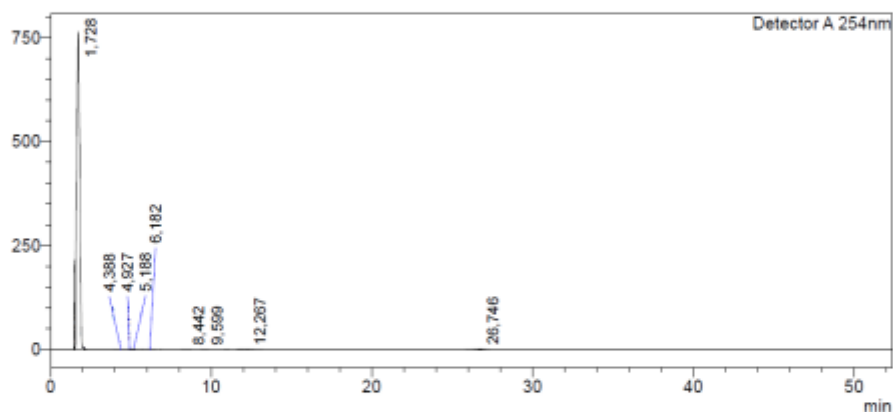
Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name	: AB033	Sample Type	: Unknown
Sample ID	: AB033	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: AB033_2.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: 70-30.lcm		
Batch Filename	:		
Vial #	: 1-1		
Injection Volume	: 20 uL		
Date Acquired	: 23/11/2022 15:26:17		
Date Processed	: 23/11/2022 16:18:40		

<Chromatogram>

mV



<Peak Table>

Detector A 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	1.728	10224767	764278	0.000		SV	
2	4.388	1927	188	0.000		T	
3	4.927	5564	501	0.000		TV	
4	5.188	20376	1604	0.000		TV	
5	6.182	3342	206	0.000		TV	
12	8.442	4186	132	0.000			
13	9.599	3760	188	0.000			
14	12.267	20810	672	0.000			
15	26.746	92091	1545	0.000			
Total		10376823	769314				

C:\LabSolutions\Data\Project1\Andressa\11-23\AB033.lcd

Fonte: Dados da pesquisa.

Relatório 7. Cromatograma do Composto AB034.

23/11/2022 15:21:00 Page 1 / 2

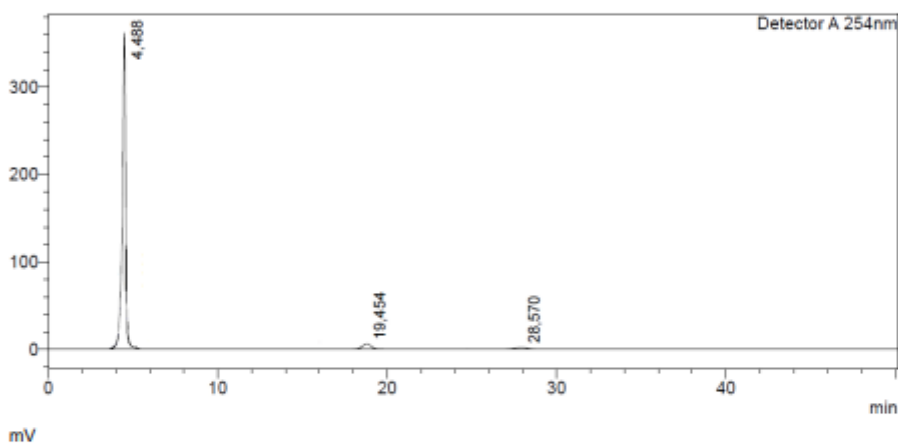


Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name	: AB034		
Sample ID	: AB034		
Data Filename	: AB034_1.lcd		
Method Filename	: sample.Tcm		
Batch Filename	:		
Vial #	: 1-1	Sample Type	: Unknown
Injection Volume	: 20 uL		
Date Acquired	: 23/11/2022 11:54:42	Acquired by	: System Administrator
Date Processed	: 23/11/2022 12:44:51	Processed by	: System Administrator

<Chromatogram>



<Peak Table>

Detector A 254n

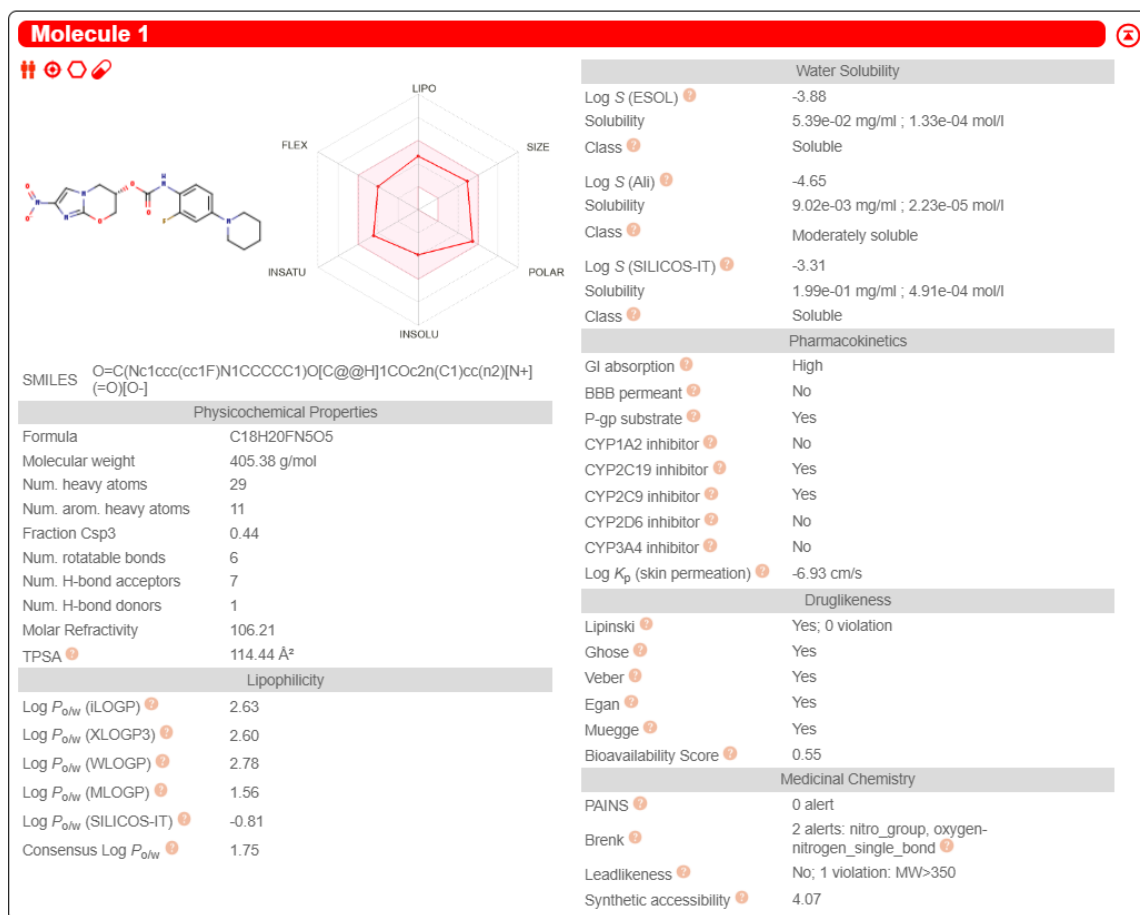
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	4.488	5658839	363489	0.000		V	
2	19.454	244158	6340	0.000			
3	28.570	113552	2002	0.000			
Total		6016549	371831				

C:\LabSolutions\Data\Project1\Andressa\11-23\AB034_1.lcd

Fonte: dados da pesquisa.

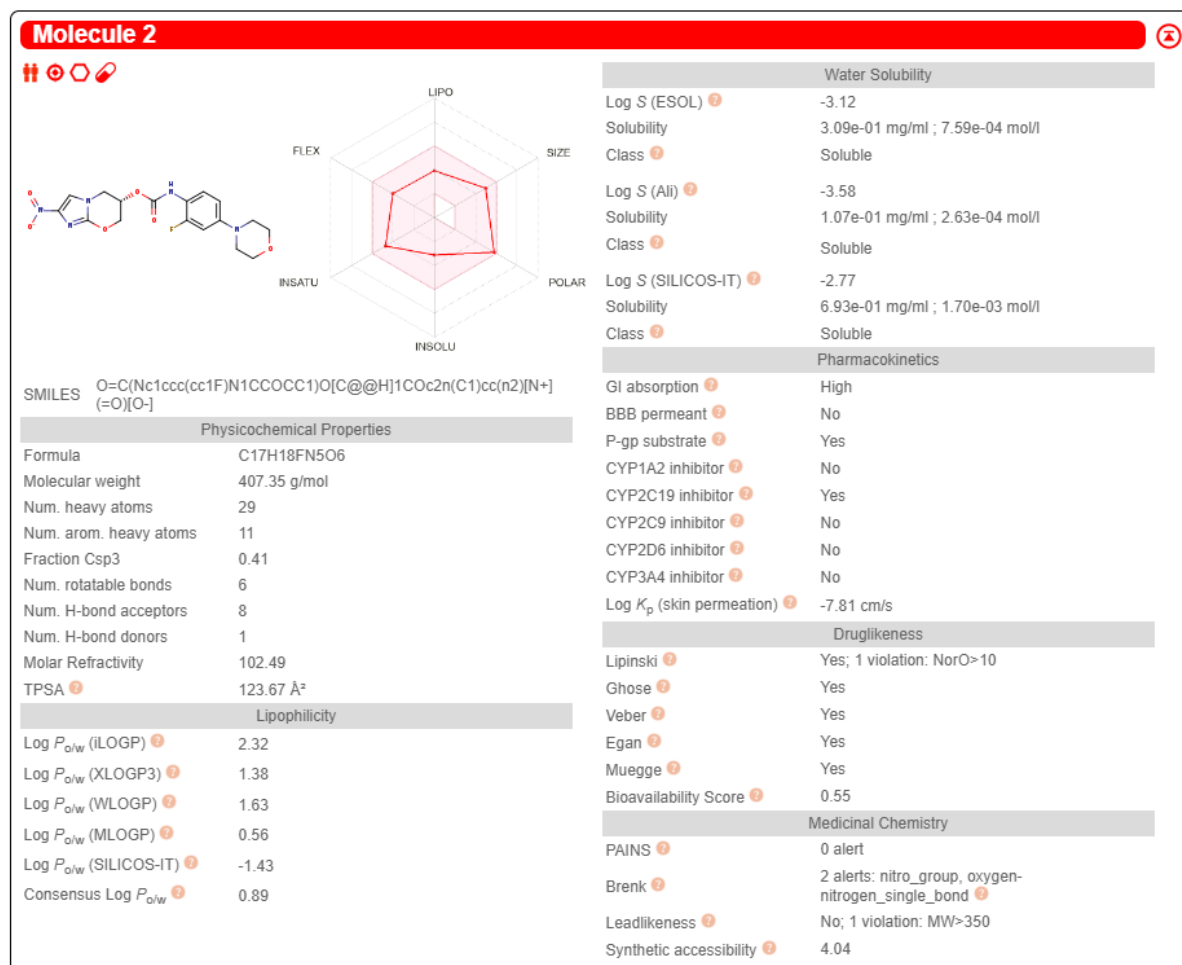
APÊNDICES III – Propriedades ADME dos compostos, segundo Swiss ADME

Imagem 1. Propriedades preditivas composto AB027



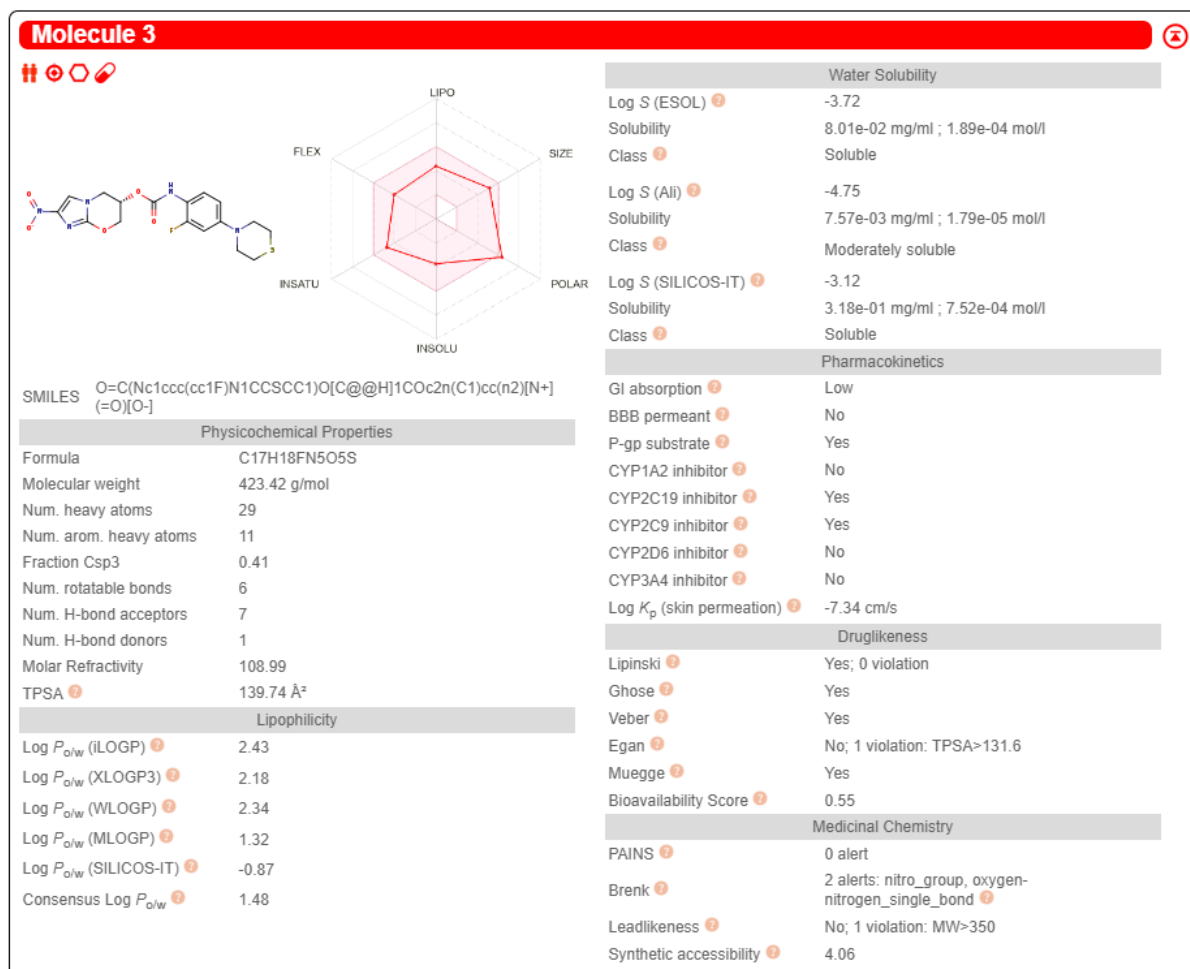
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 2. Propriedades preditivas composto AB028.



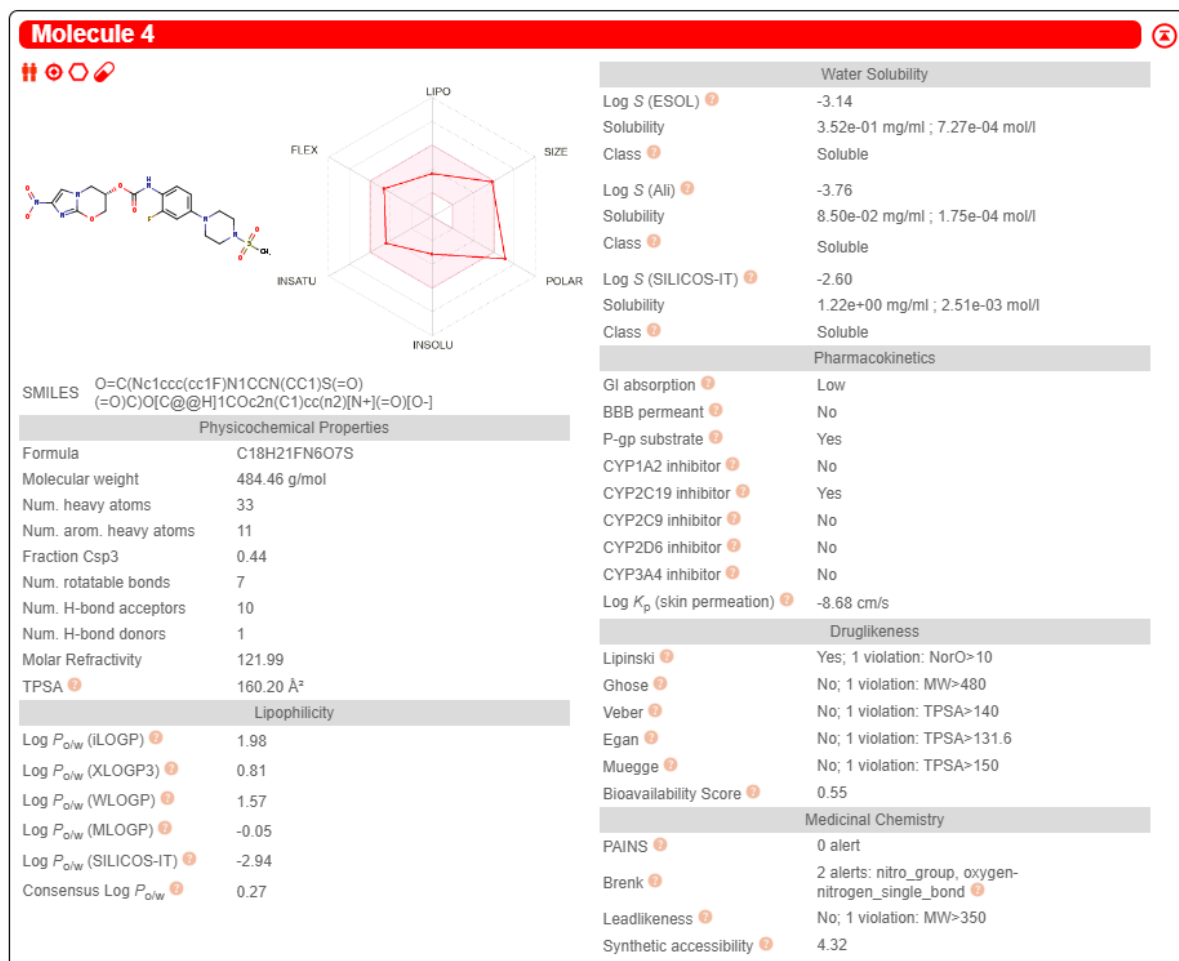
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 3. Propriedades preditivas composto AB029.



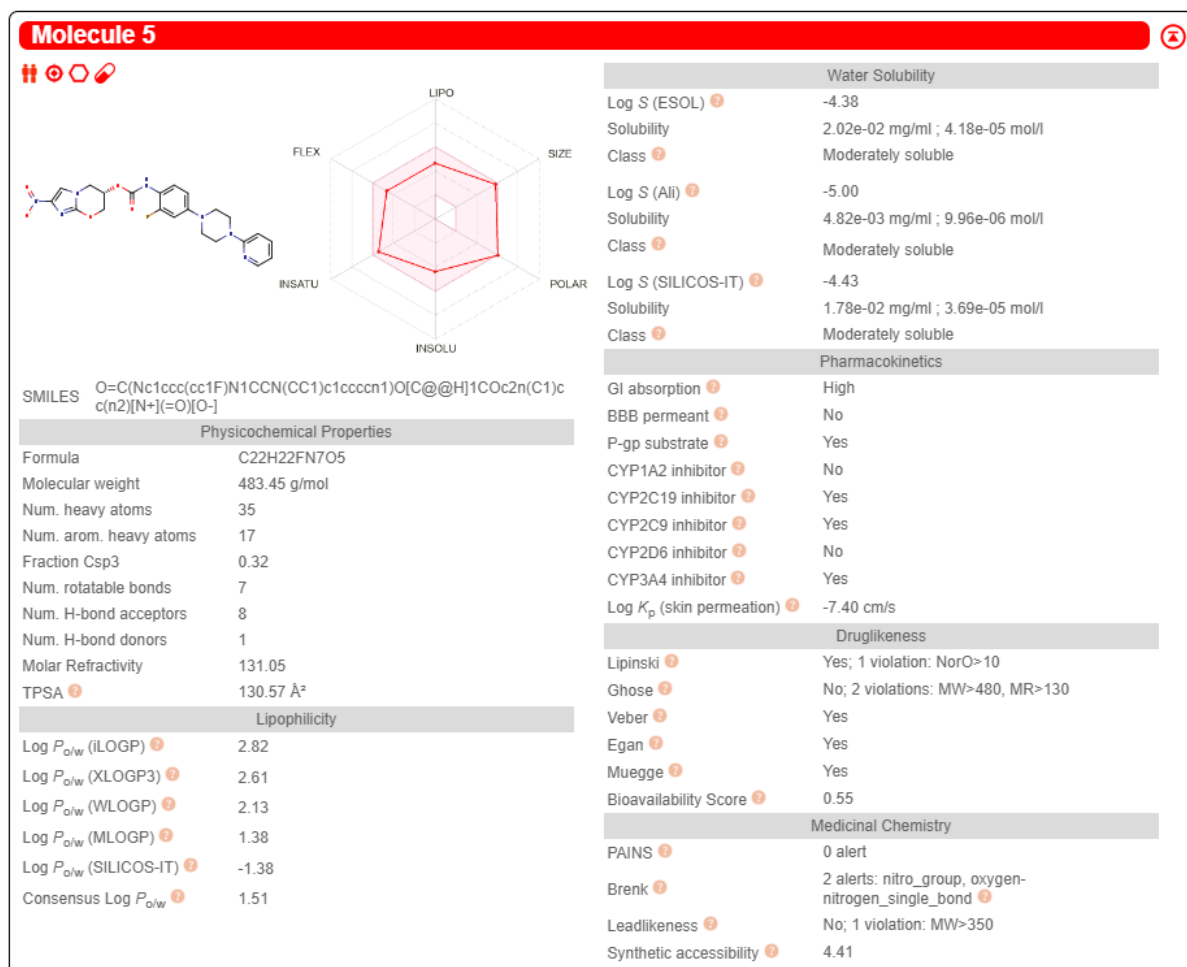
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 4. Propriedades preditivas composto AB030.



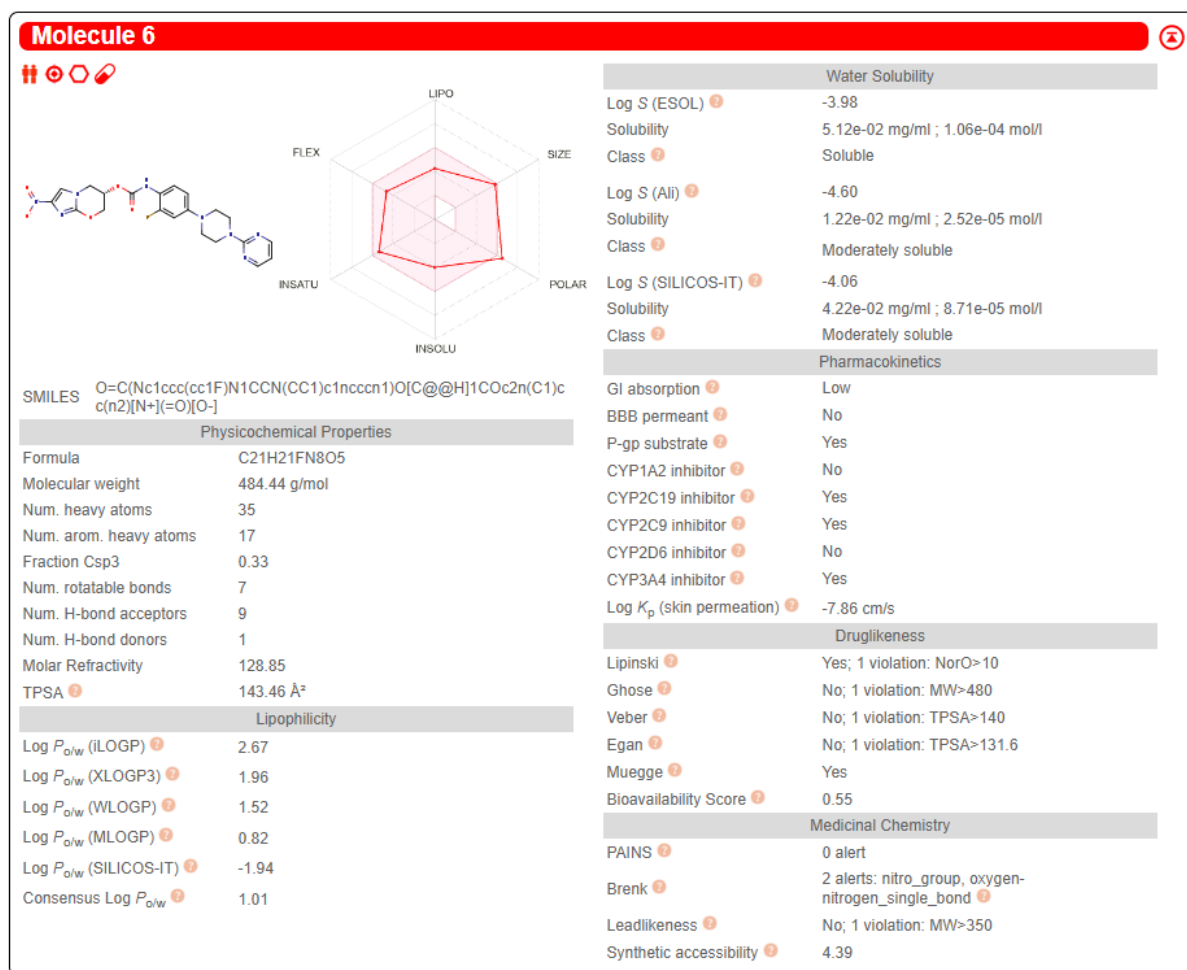
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 5. Propriedades preditivas composto AB031.



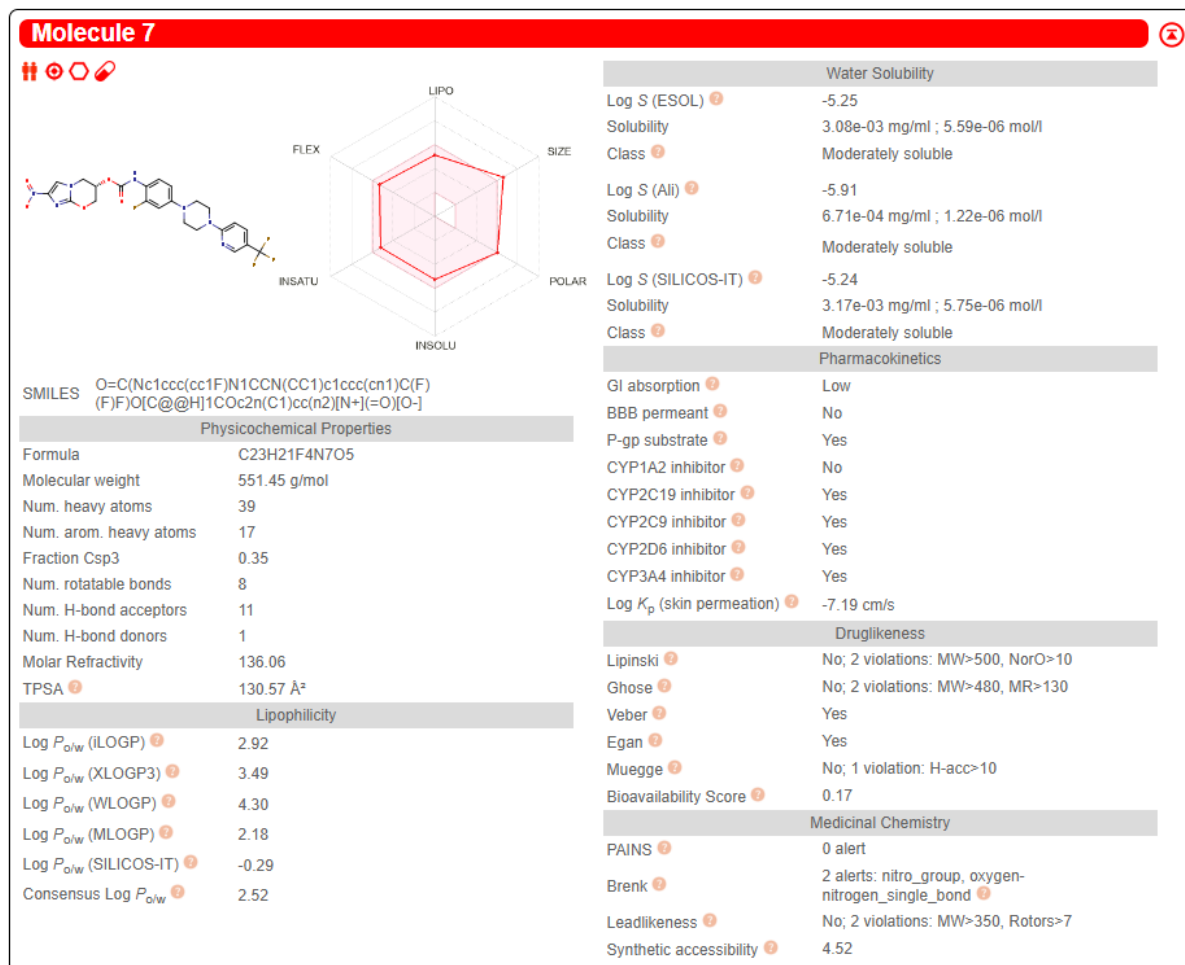
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 6. Propriedades preditivas composto AB032.



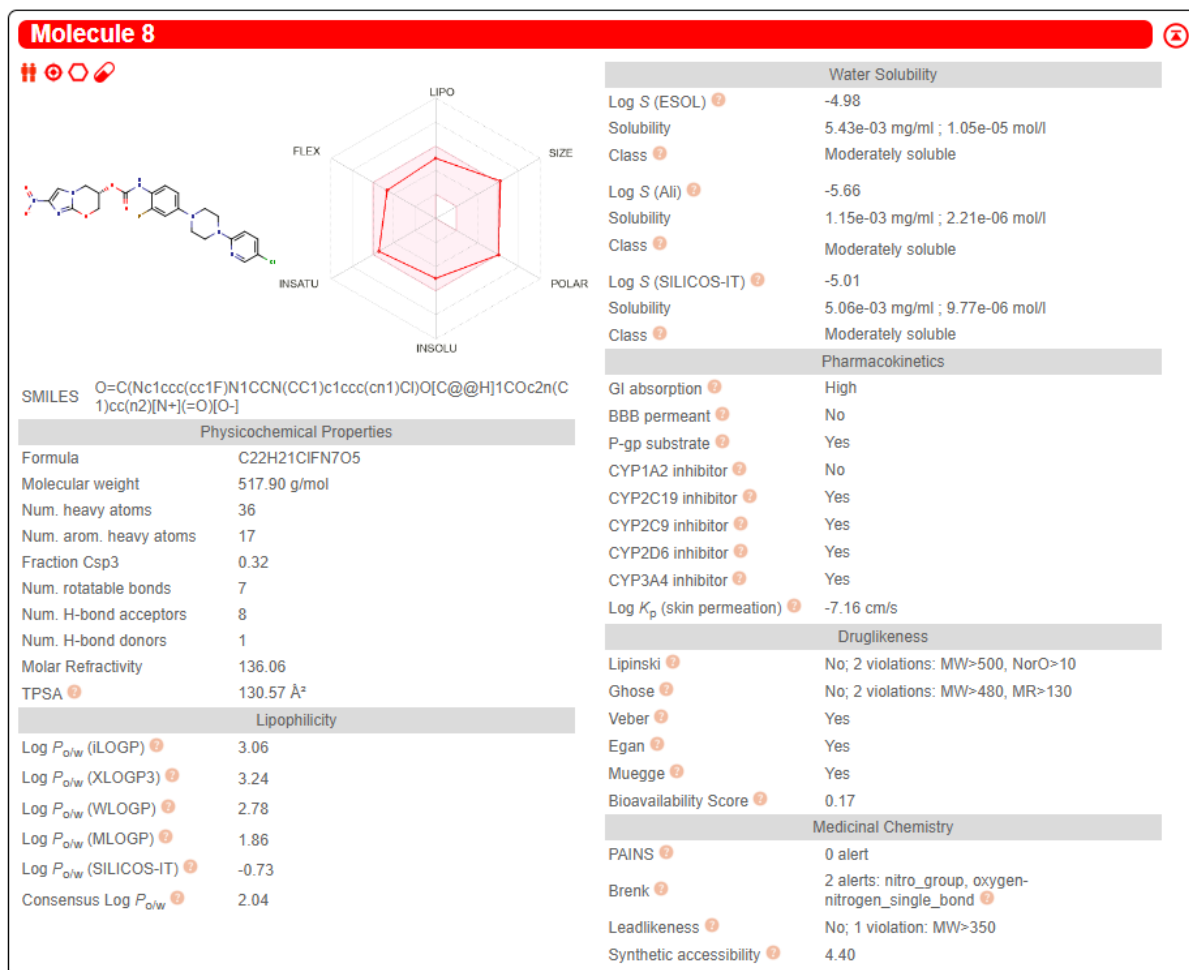
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 7. Propriedades preditivas composto AB033.



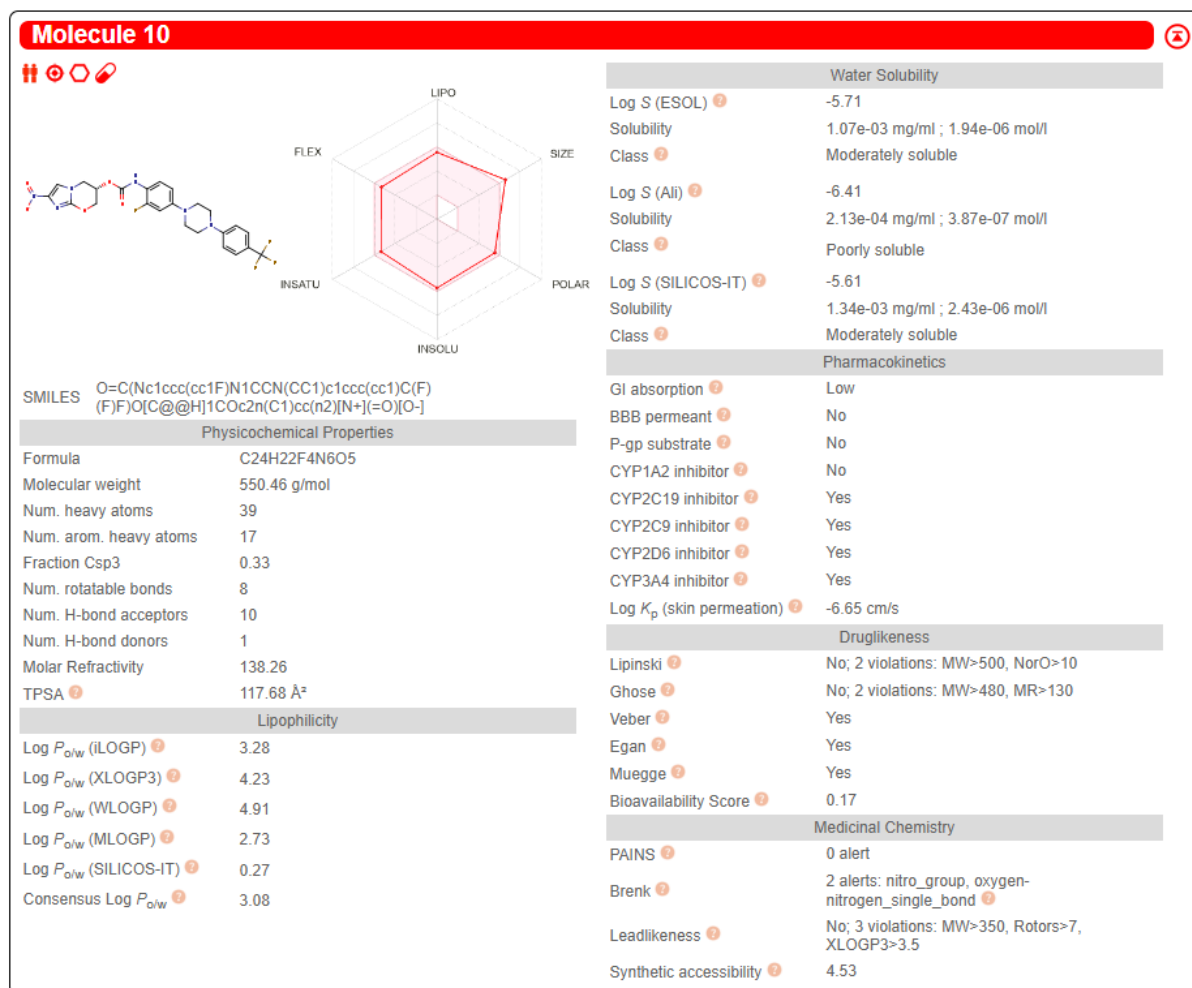
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 8. Propriedades preditivas composto AB034.



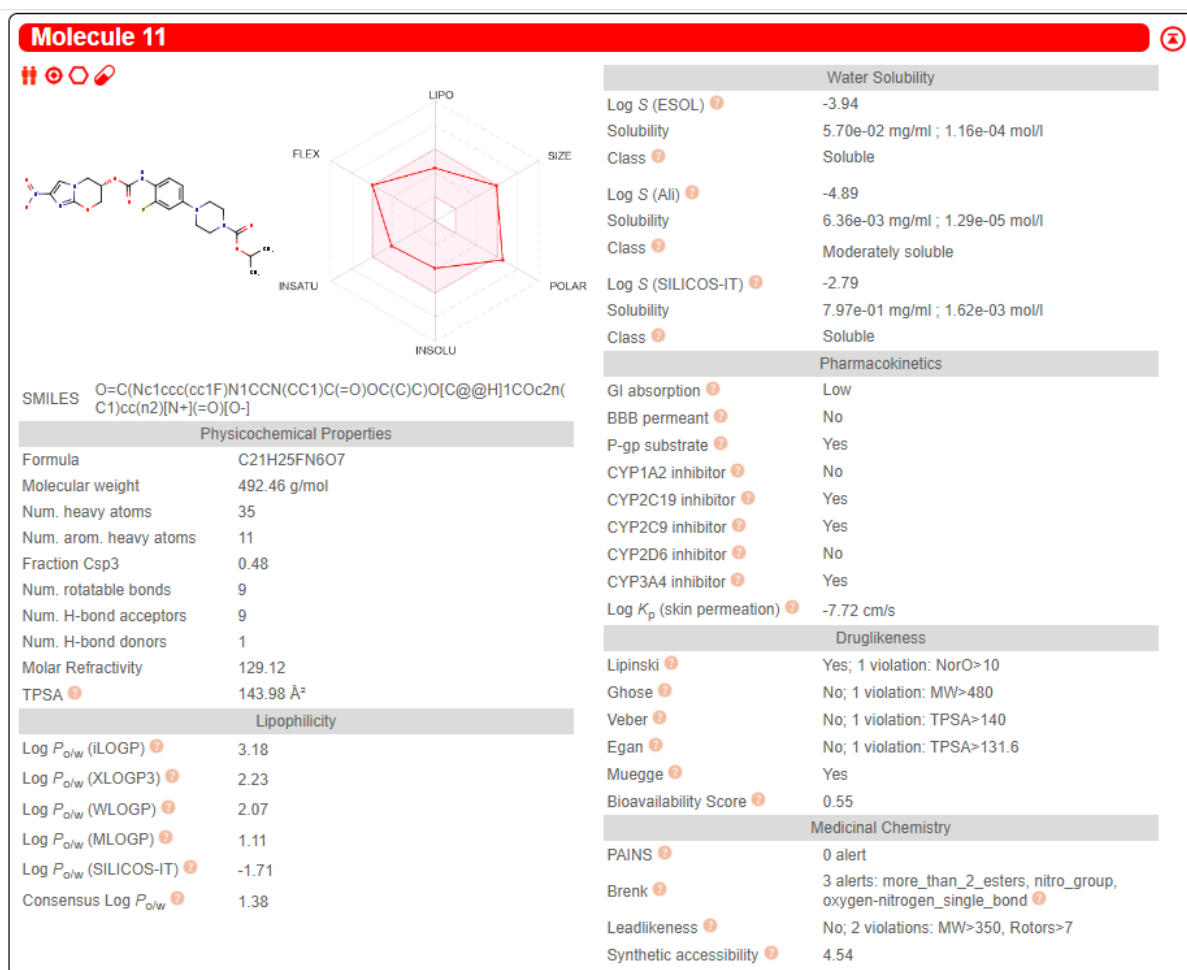
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 9. Propriedades preditivas composto AB035.



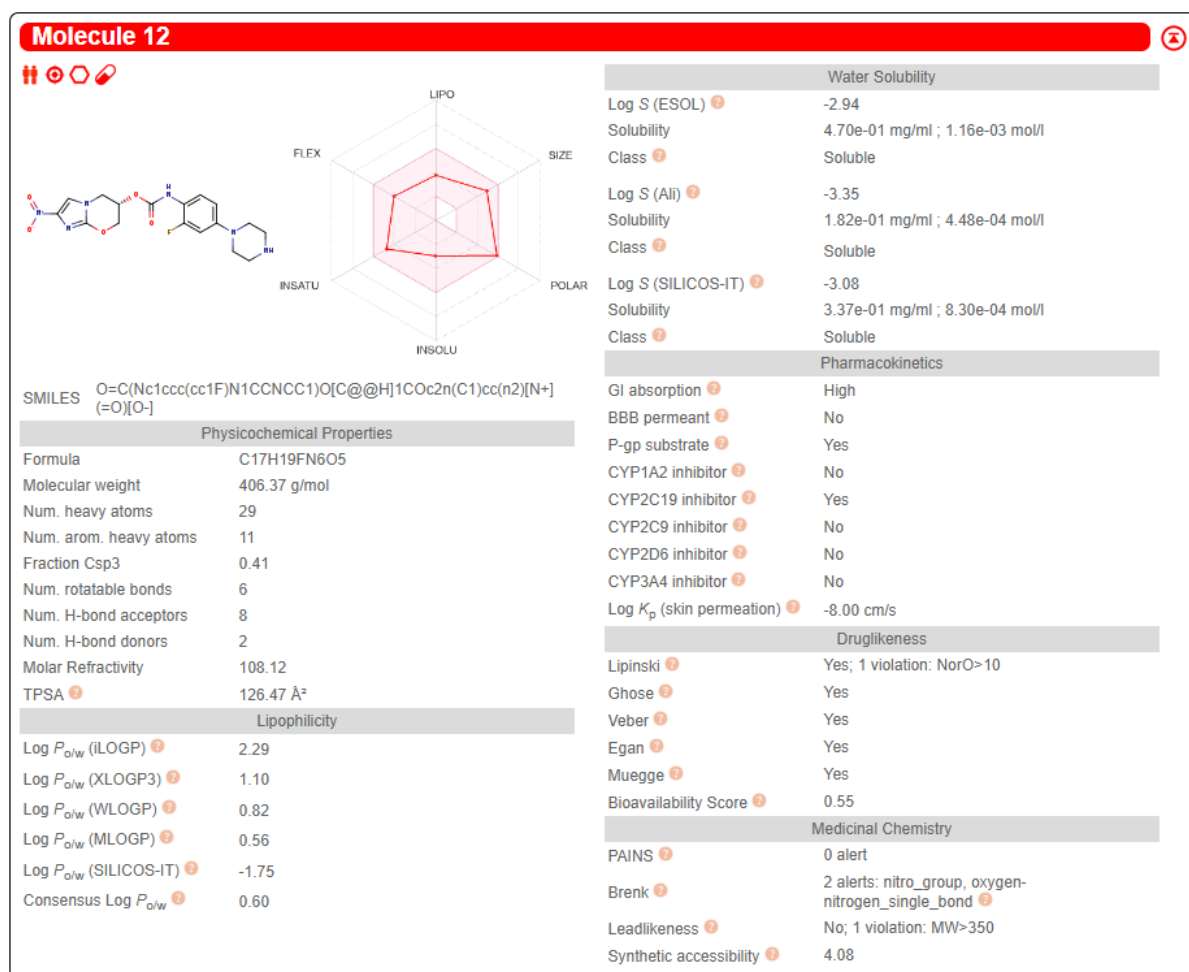
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 10. Propriedades preditivas composto AB039.



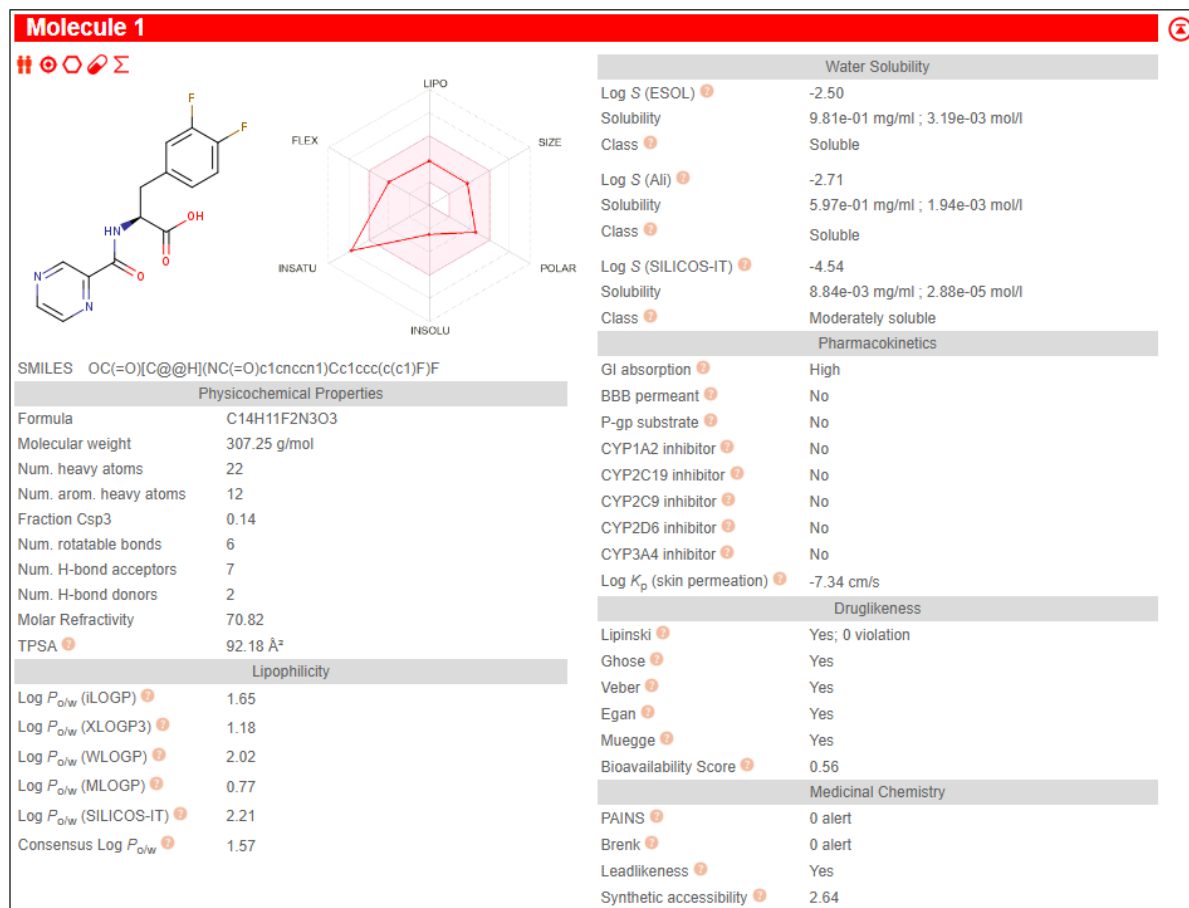
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 11. Propriedades preditivas composto AB040.



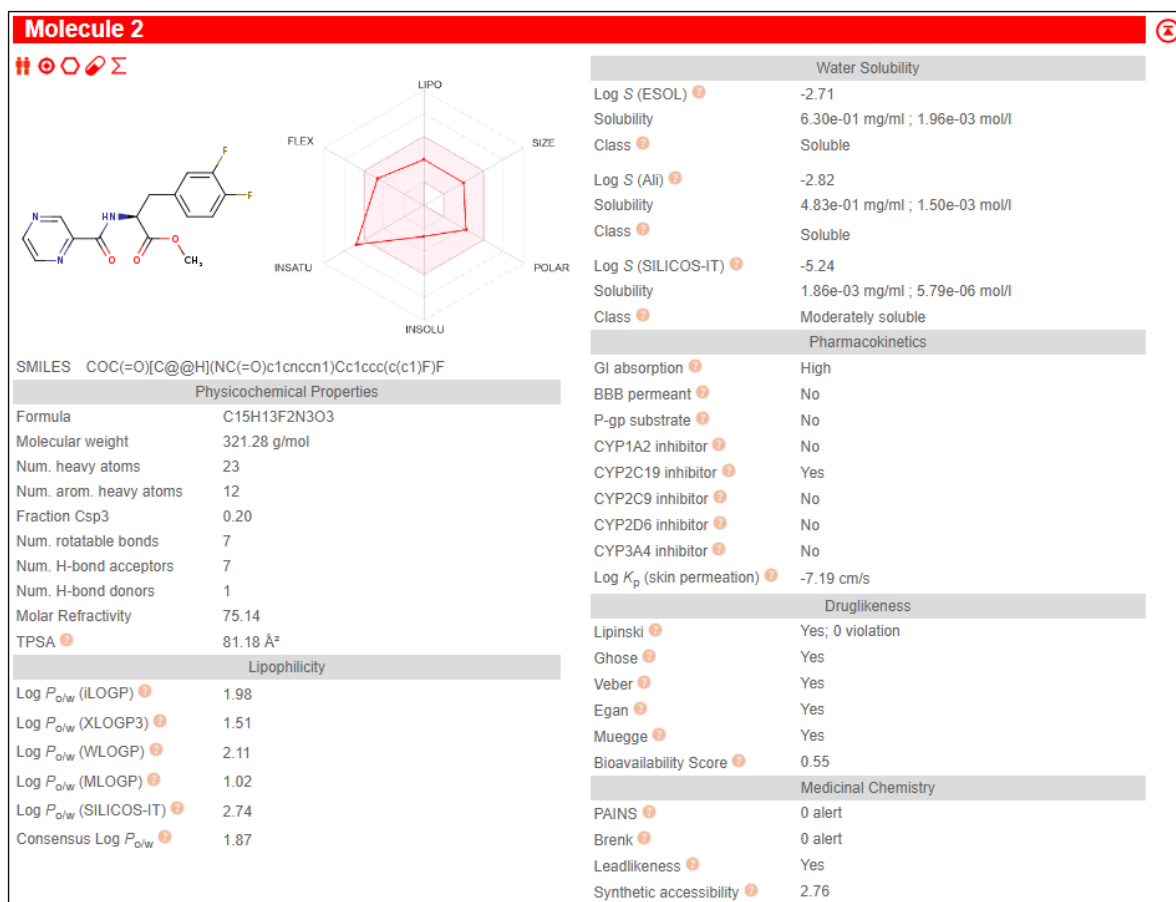
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 12. Propriedades preditivas do composto AB044



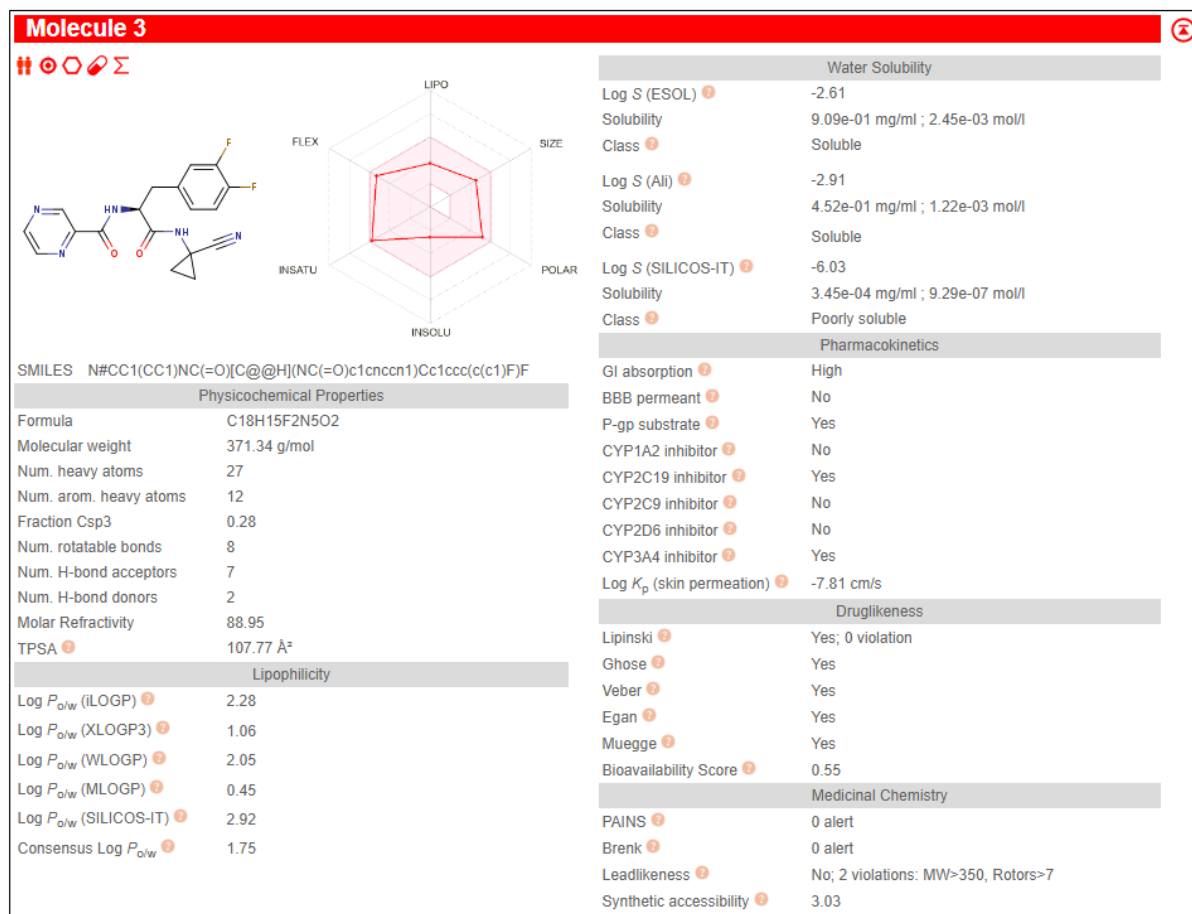
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 13. Propriedades preditivas do composto AB046



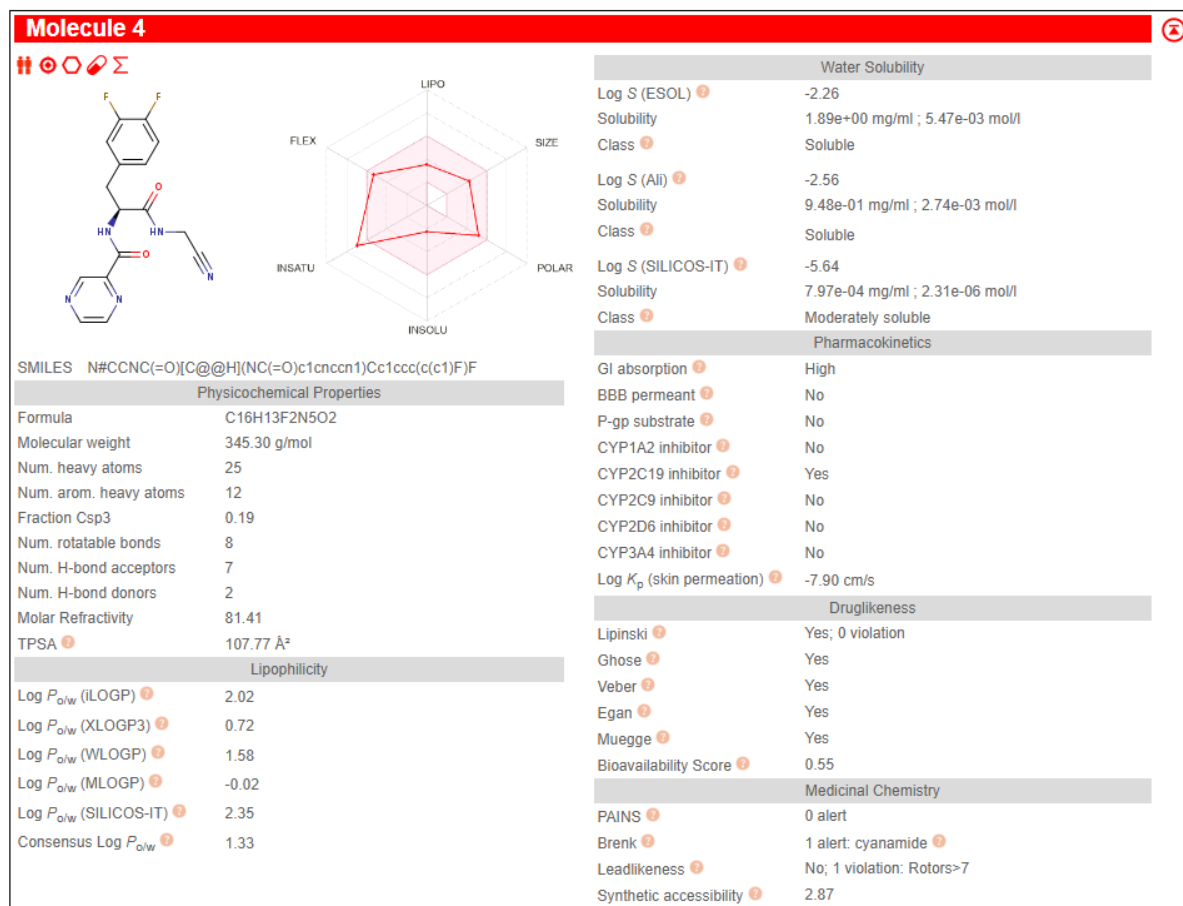
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 14. Propriedades preditivas do composto AB062



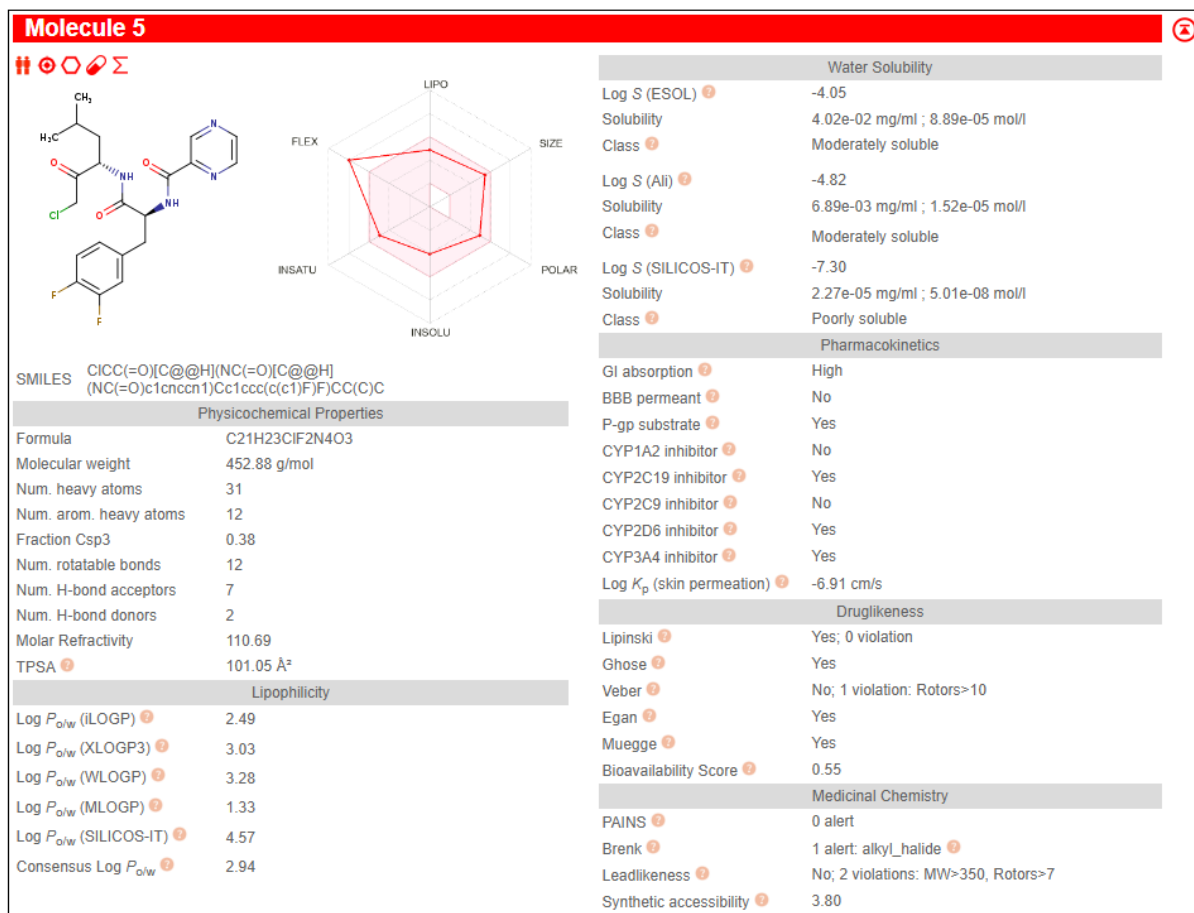
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 15. Propriedades preditivas do composto AB063.



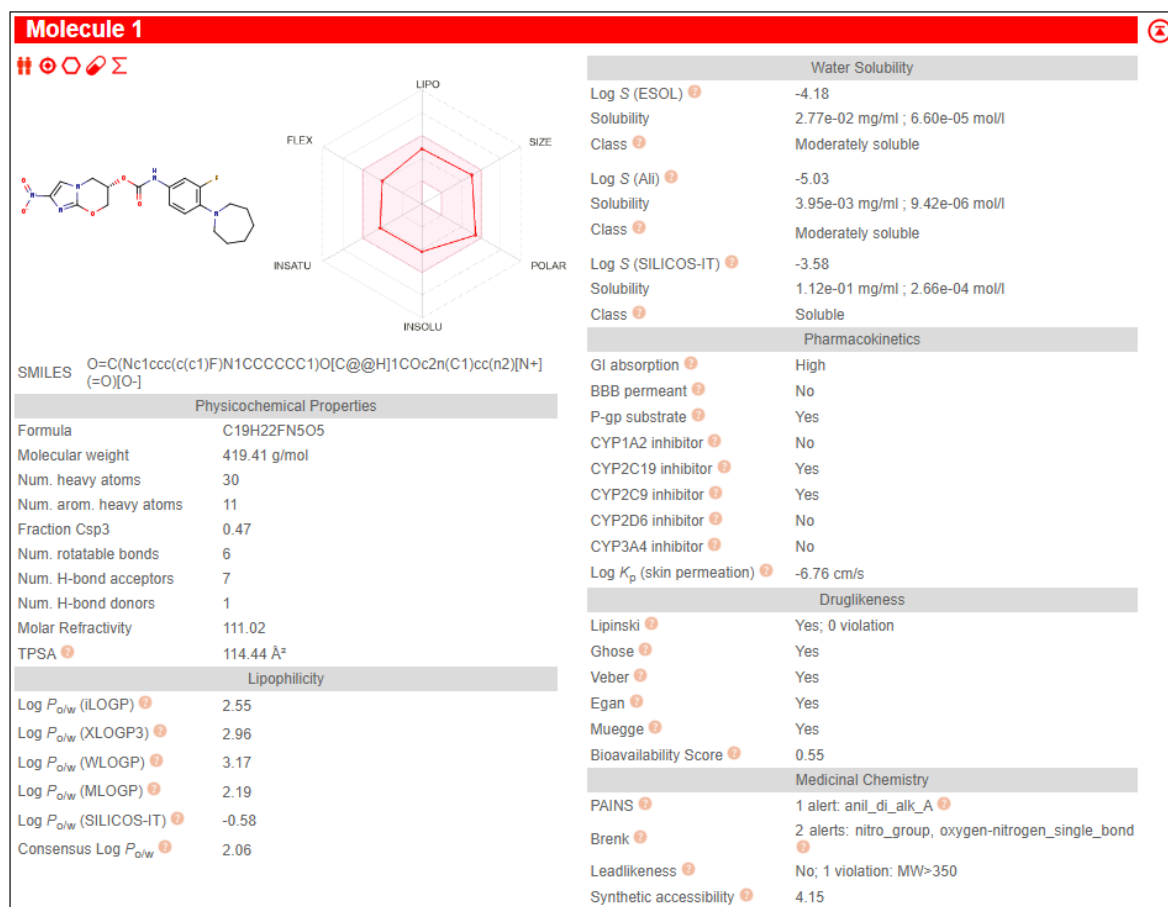
Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 16. Propriedades preditivas do composto AB063.

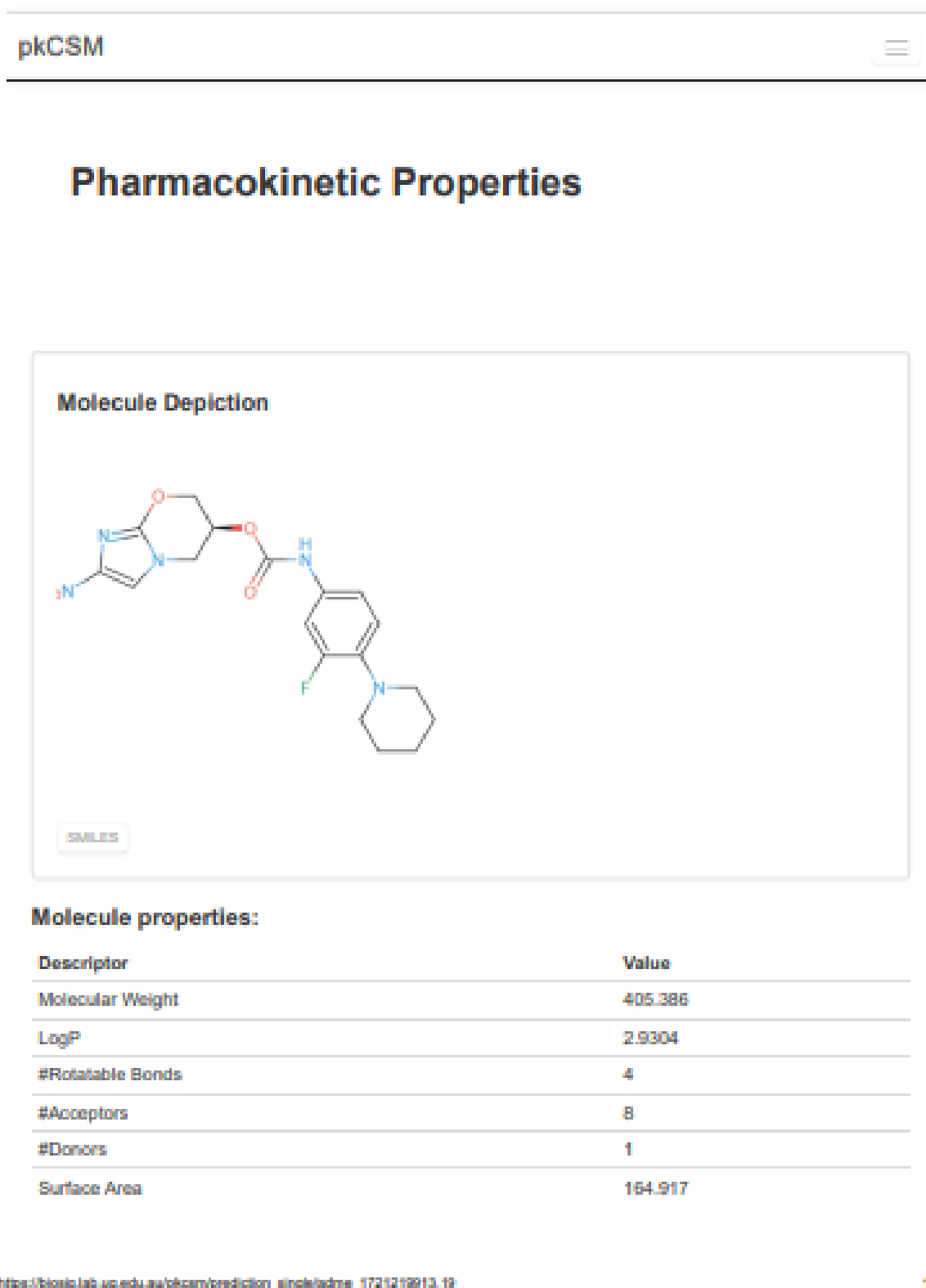


Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 17. Propriedades preditivas do composto AB063



Fonte: dados da pesquisa.

Imagem 18. Propriedades Preditivas do Composto AB027.

17/07/2024, 09:44

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.384	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.9	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	93.963	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-0.113	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.362	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.083	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.031	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.25	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.853	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.272	Numeric (mol/kg)

17/07/2024, 09:44

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.038	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	0.5	Numeric (log mM)

Run another prediction

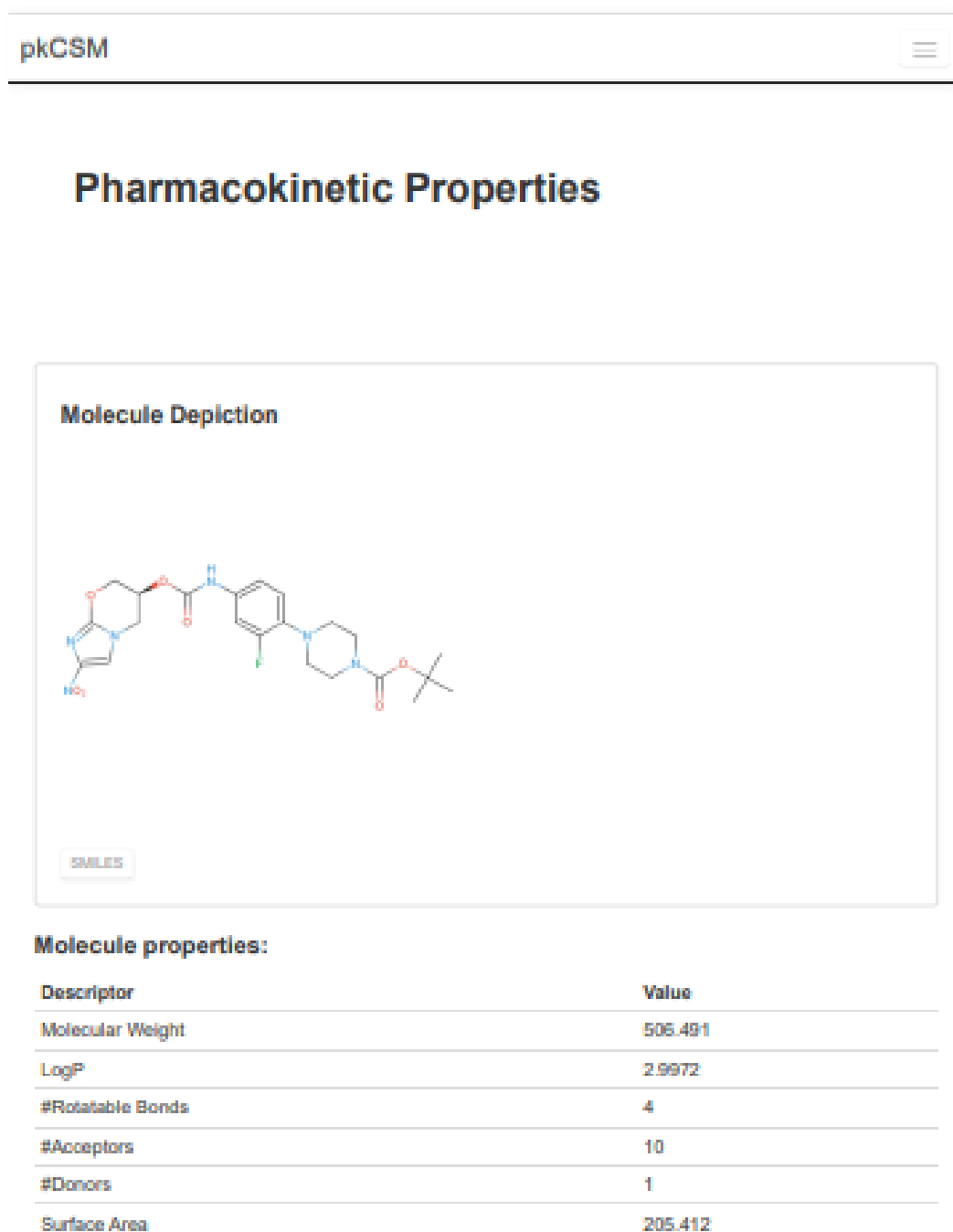
Back



OPEN

DISCLAIMER

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Imagem 19. Propriedades Preditivas do Composto AB028

17/07/2024, 09:48

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.365	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.932	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	91.226	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-0.166	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.368	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.237	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.072	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.172	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.874	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.272	Numeric (mol/kg)

https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsim/prediction_single?edme_1721220536_14

2/3

17/07/2024, 09:48

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.041	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyriformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	0.485	Numeric (log mM)

Run another prediction

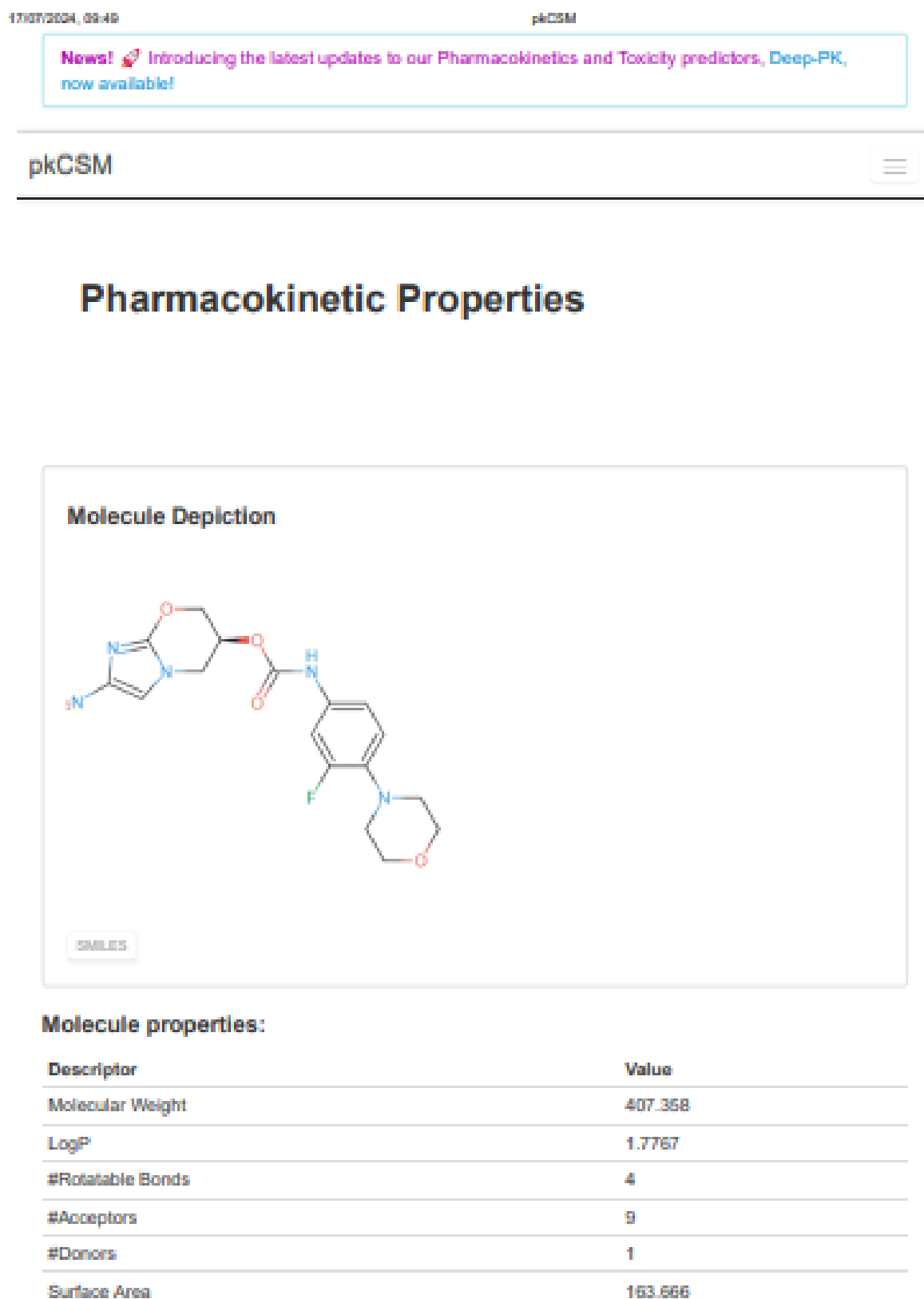
Back



OPEN INVOLVED

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 20. Propriedades Preditivas do Composto AB029.

17/07/2024, 09:49

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.38	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.946	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	89.977	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-0.247	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.387	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.282	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.113	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.232	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.904	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.254	Numeric (mol/kg)

17/07/2024, 09:49

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.35	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyriformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	1.111	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back

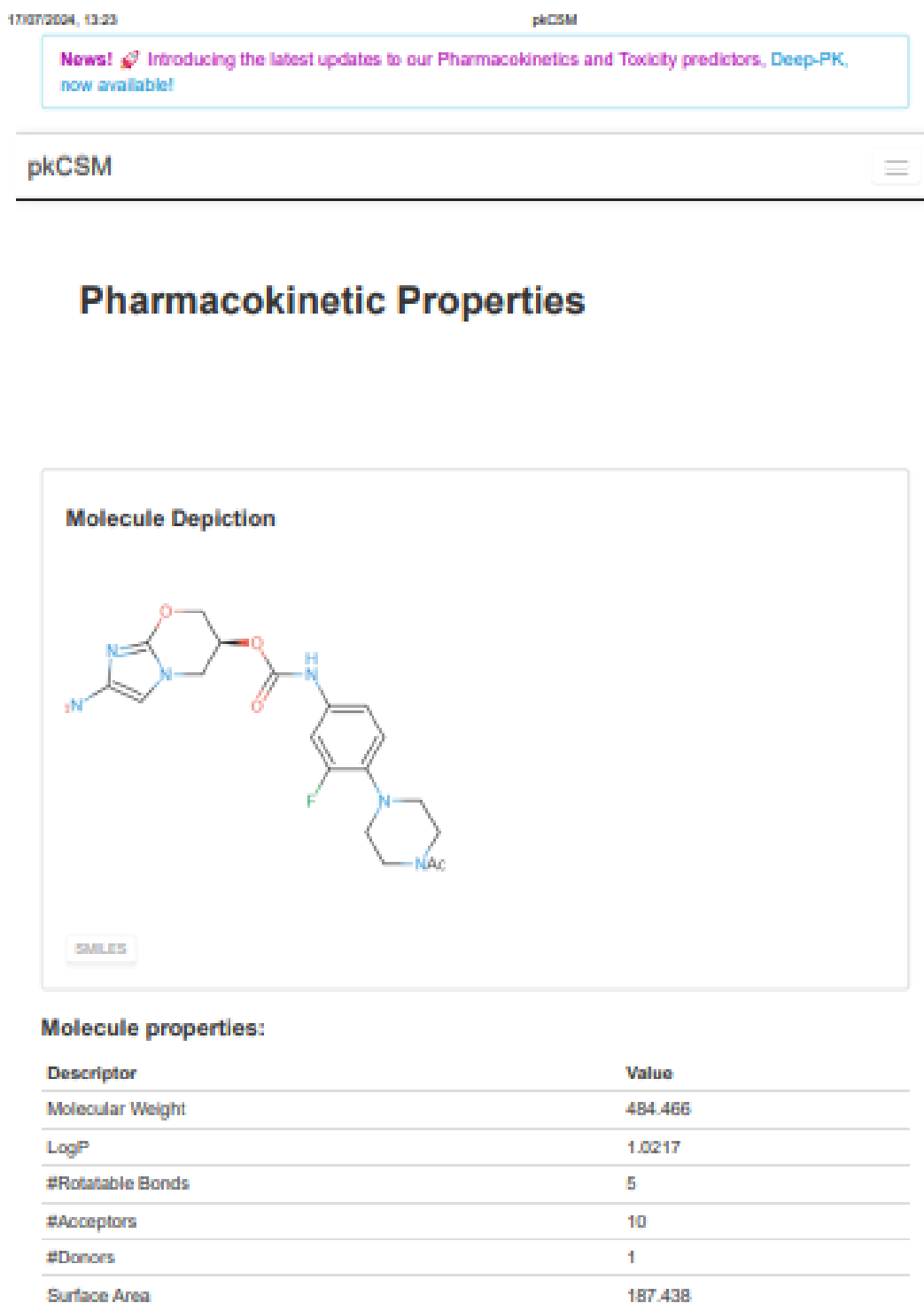


OPEN KNOWLEDGE

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 21. Propriedades Preditas do Composto AB030.



17/07/2024, 13:23

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.317	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	-0.245	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	79.943	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-0.44	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.393	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.744	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.255	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	-0.183	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.992	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.264	Numeric (mol/kg)

https://bioig.leh.ac.uk.au/pkcs/prediction_single/adme_1721233283.k3

2/3

17/07/2024, 13:23

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.181	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyriformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	0.923	Numeric (log mM)

Run another prediction

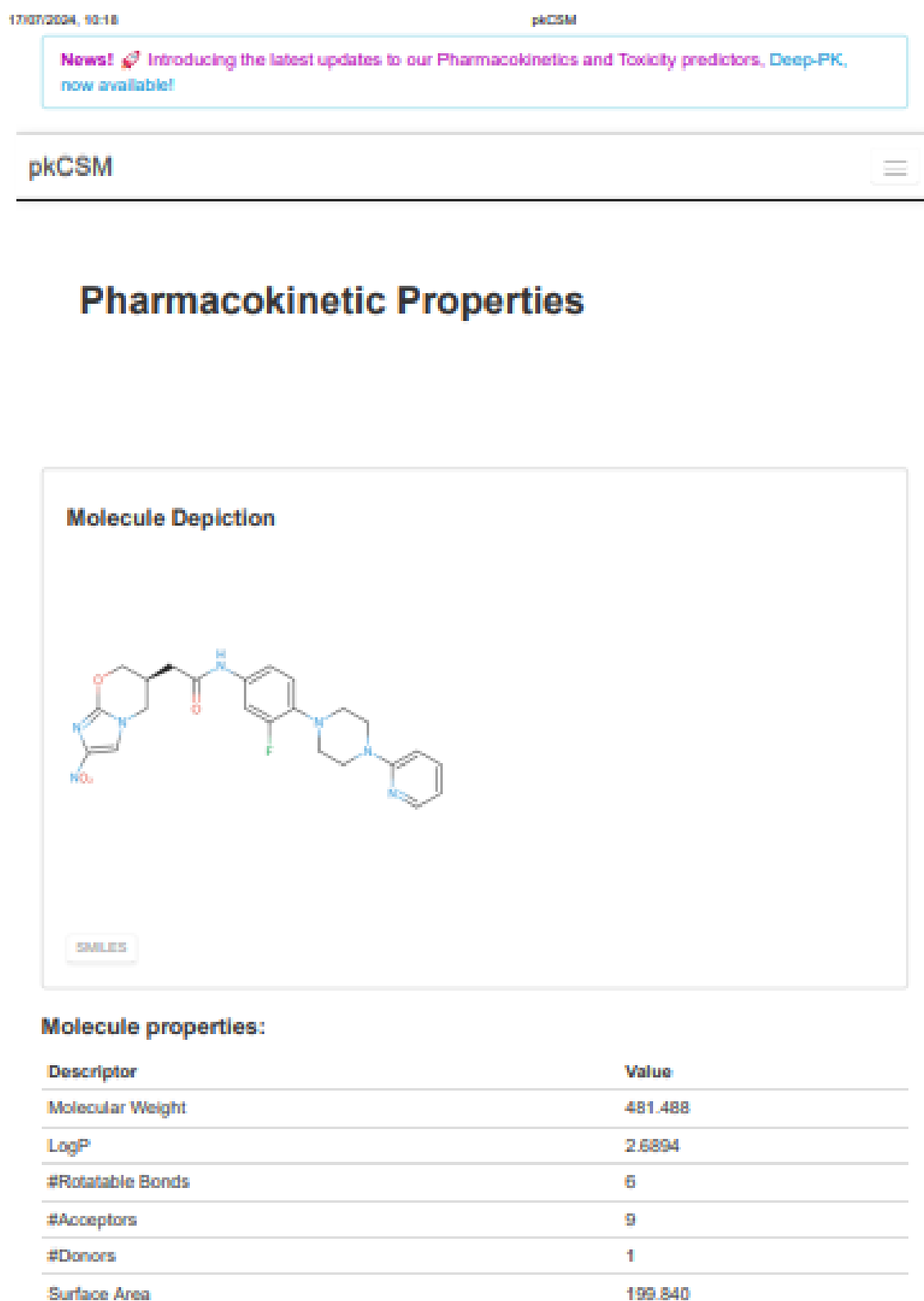
Back



OPEN EXTERNAL

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1624 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 22. Propriedades Preditivas do composto AB031

17/07/2024, 10:18

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.424	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.678	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	92.304	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.282	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.22	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.063	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-2.665	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.112	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.661	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.378	Numeric (mol/kg)

17/07/2024, 10:18

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.453	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyriformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	0.475	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back



OPEN CHROMIUM

Best viewed using Chrome on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 23. Propriedades Preditivas Composto AB032

17/07/2024, 10:28

pkCSM

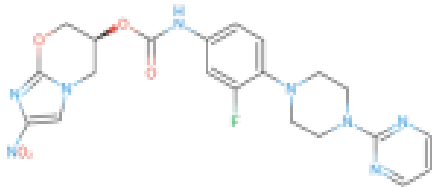
News! 🚀 Introducing the latest updates to our Pharmacokinetics and Toxicity predictors, Deep-PK, now available!

pkCSM

☰

Pharmacokinetic Properties

Molecule Depiction



Chemical structure of compound AB032, showing a pyrazole ring substituted with a nitro group and a morpholine ring, connected via an ester linkage to a piperidine ring, which is further substituted with a pyridine ring.

SMILES

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	484.448
LogP	2.0567
#Rotatable Bonds	5
#Acceptors	11
#Donors	1
Surface Area	197.808

https://bioiglab.uq.edu.au/pkcsim/prediction_single/adme_1721229801.52

1/3

17/07/2024, 10:28

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.275	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	-0.072	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	91.466	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-0.06	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.313	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.588	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.146	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	-0.063	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.923	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.301	Numeric (mol/kg)

17/07/2024, 10:28

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.211	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	0.612	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back

 Instituto
René Rachou
FIOCRUZ MINAS

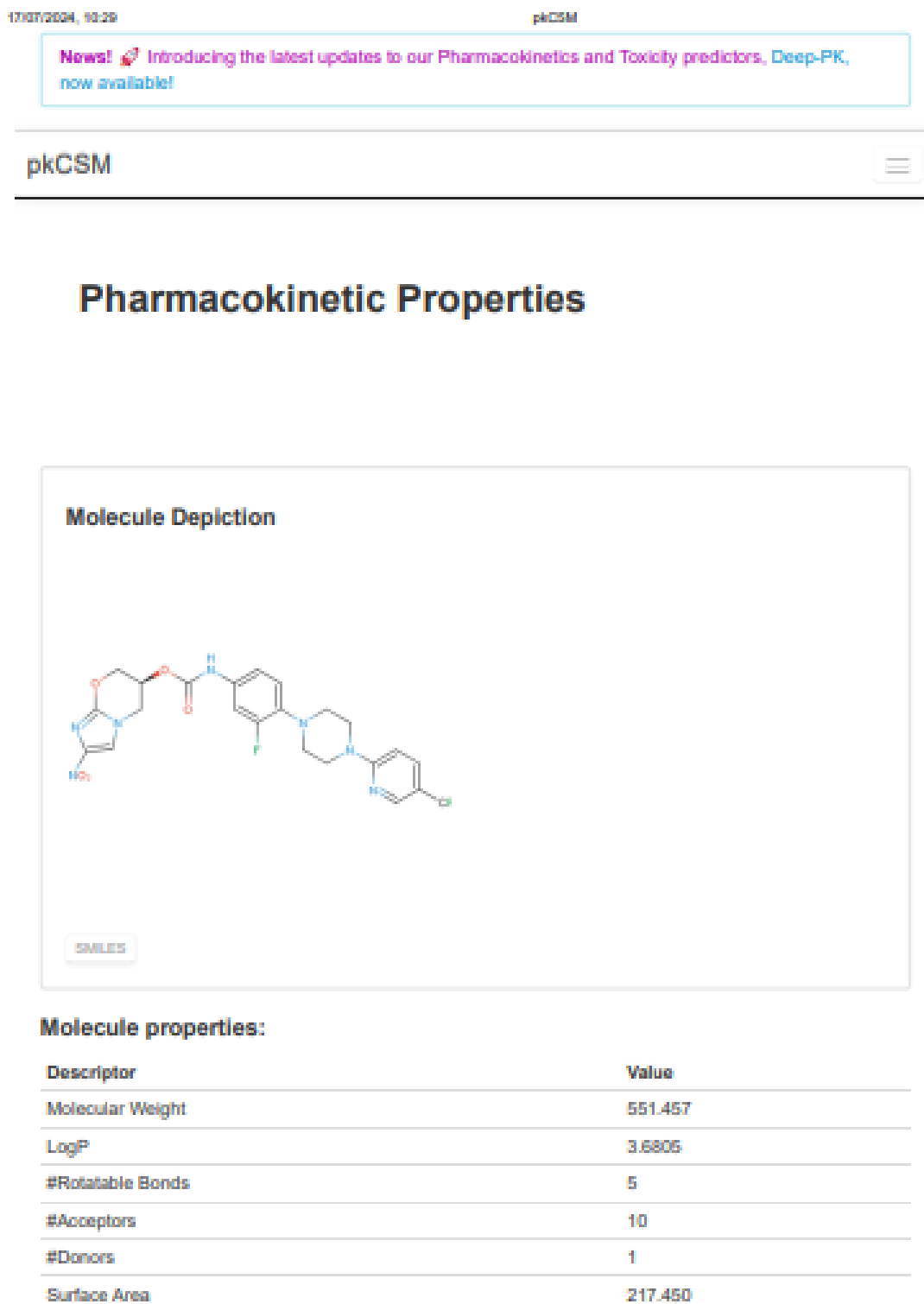
 THE UNIVERSITY OF
MELBOURNE

 UNIVERSITY OF
CAMBRIDGE

OPEN DISCUSSION

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 24. Propriedades Preditivas do Composto AB033

17/07/2024, 00:29

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.31	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.524	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	95.521	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-0.01	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.253	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.746	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.058	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	-0.246	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.929	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.32	Numeric (mol/kg)

https://bioinfo.lab.uq.edu.au/pkcs/prediction_single/adme_1721220479.01

2/3

17/07/2024, 10:29

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	0.78	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	0.87	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back

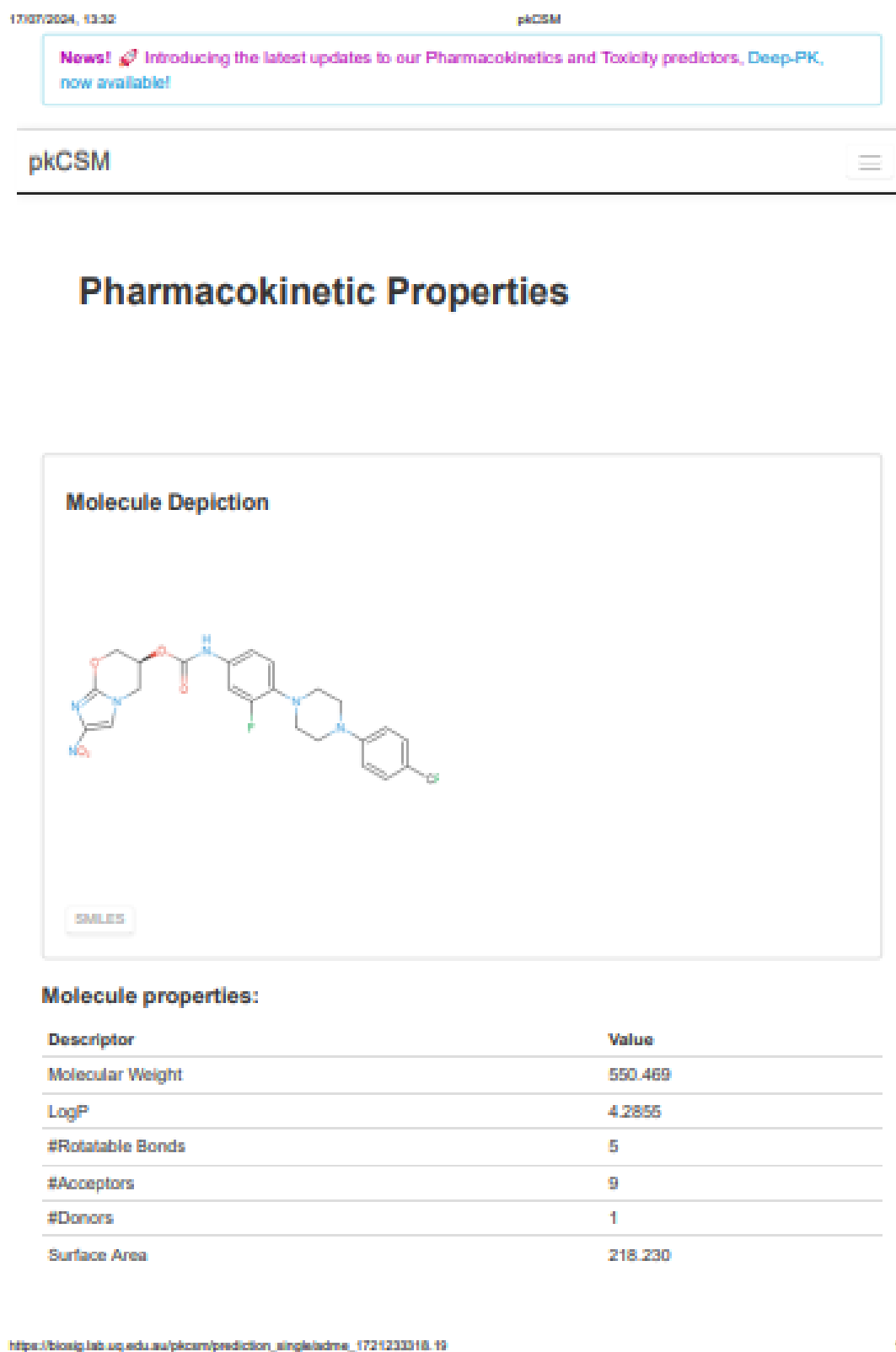


OPEN SOURCE

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 25. Propriedades Preditivas do Composto AB034



17/07/2024, 13:32

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.393	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.636	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	97.949	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.275	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.152	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.505	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-2.293	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	-0.189	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.802	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.382	Numeric (mol/kg)

https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsim/prediction_single/adma_1721233318.19

2/3

17/07/2024, 13:32

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.687	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyriformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	0.564	Numeric (log mM)

Run another prediction

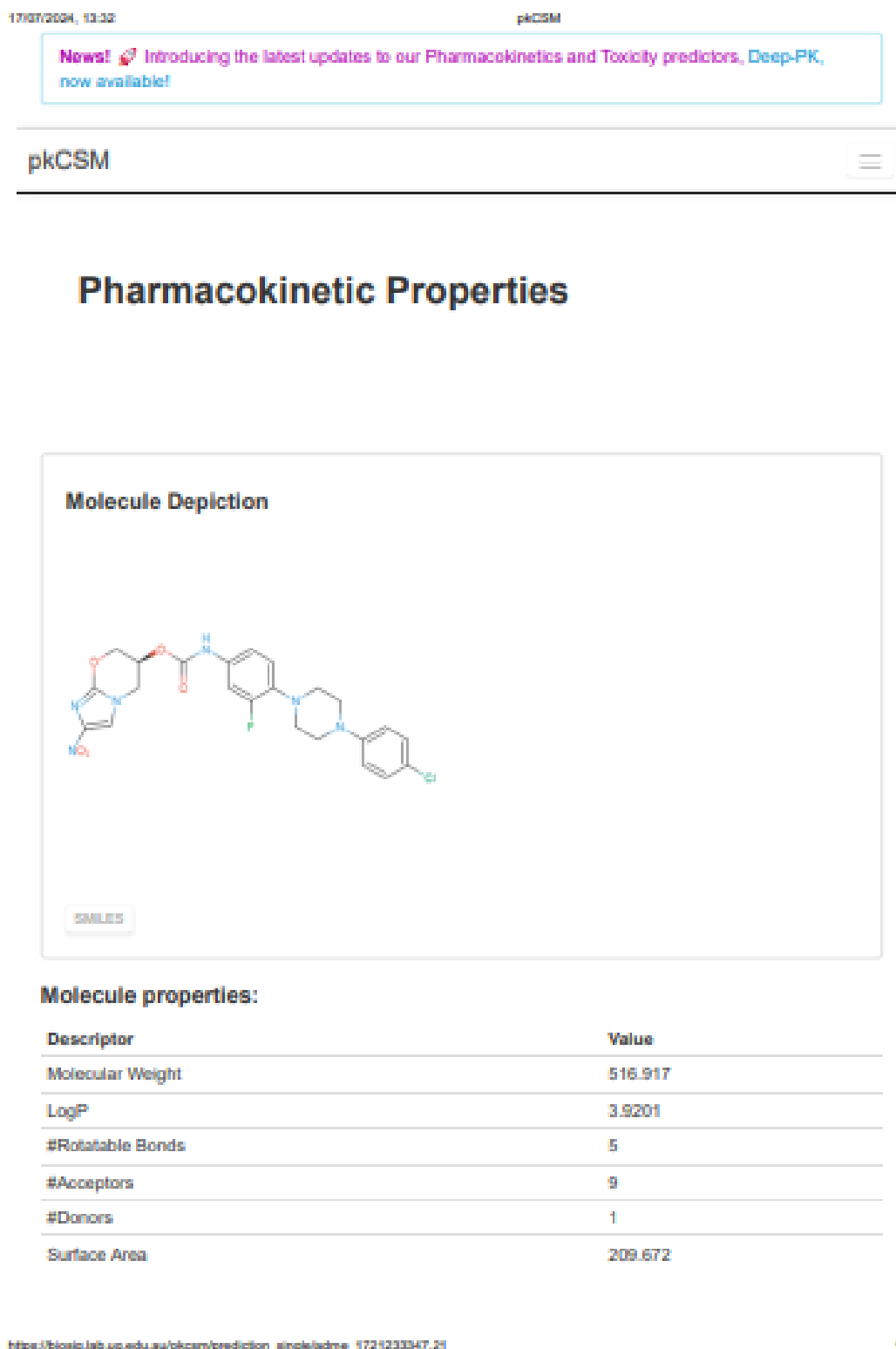
Back



OPEN KNOWLEDGE

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 26. Propriedades preditivas do Composto AB035

17/07/2024, 13:32

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.443	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.621	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	96.816	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.375	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.152	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.293	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-2.332	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	-0.04	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.799	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.382	Numeric (mol/kg)

17/07/2024, 13:32

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.813	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyriformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	0.413	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back

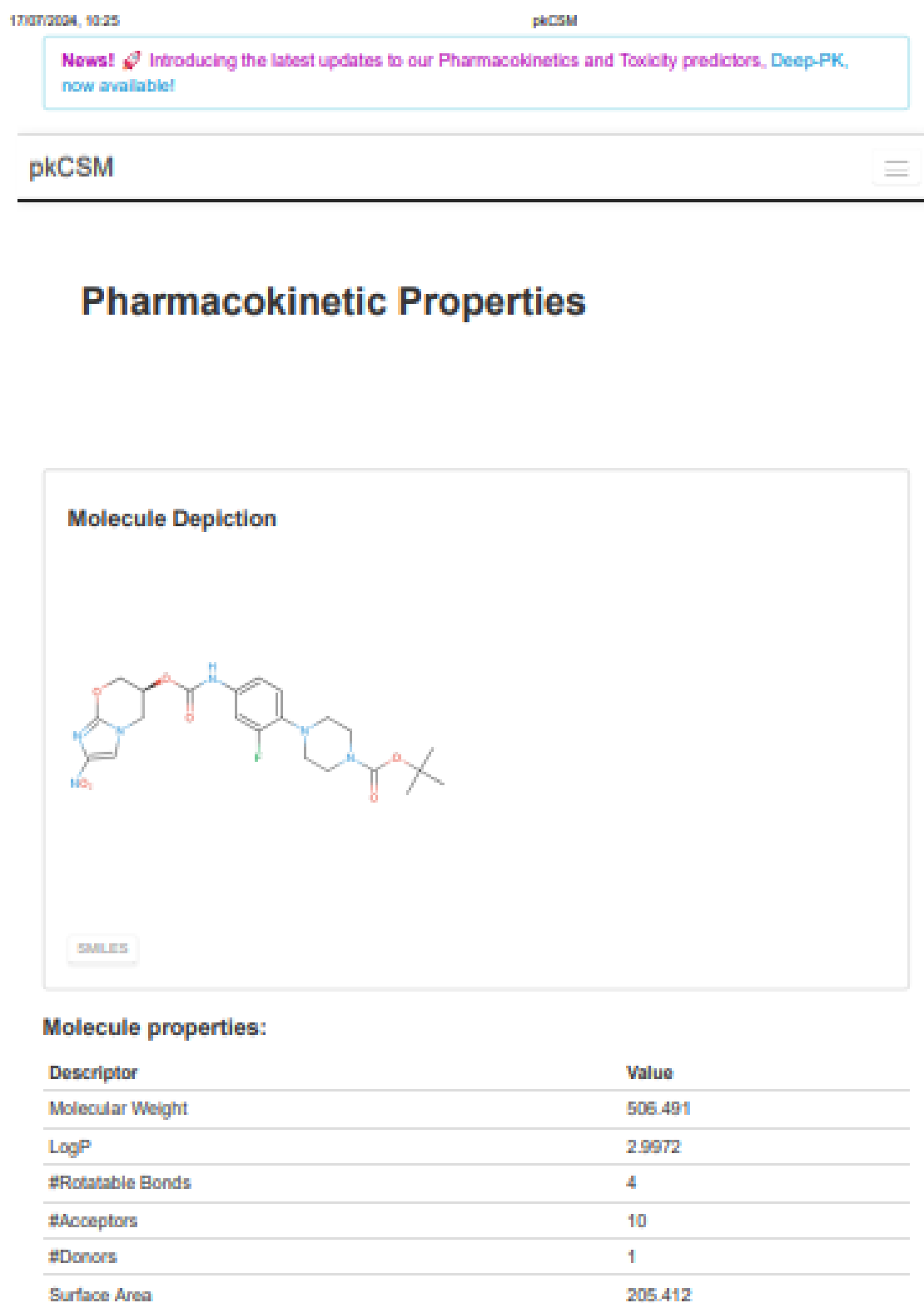


OPEN

CLOSED

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 27. Propriedades Preditivas do Composto AB039.

17/07/2024, 10:25

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.44	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	-0.269	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁸ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	85.656	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-0.289	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.31	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.355	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.25	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	-0.336	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.655	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.285	Numeric (mol/kg)

https://bioiglab.us.edu.au/pkcsmprediction_single/adms_1721220209.71

2/3

17/07/2024, 10:25

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.643	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	0.772	Numeric (log mM)

Run another prediction

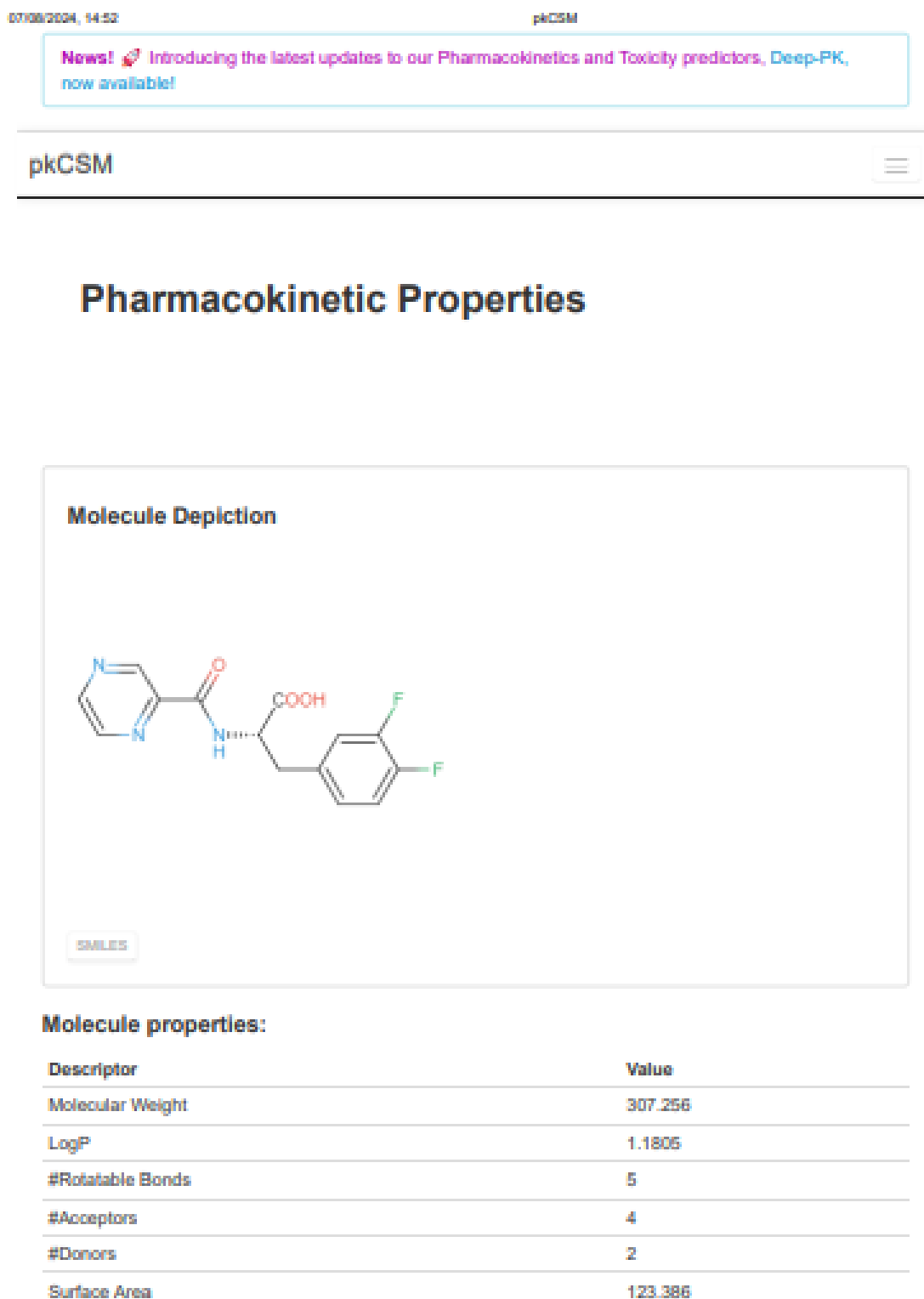
Back



OPEN ACCESS

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 28. Propriedades Preditivas Composto AB044

07/06/2024, 14:52

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-2.861	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.577	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	63.903	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-1.868	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.246	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.058	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.512	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.226	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	1.092	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.389	Numeric (mol/kg)

07/08/2024, 14:52

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.316	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyriformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	2.298	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back

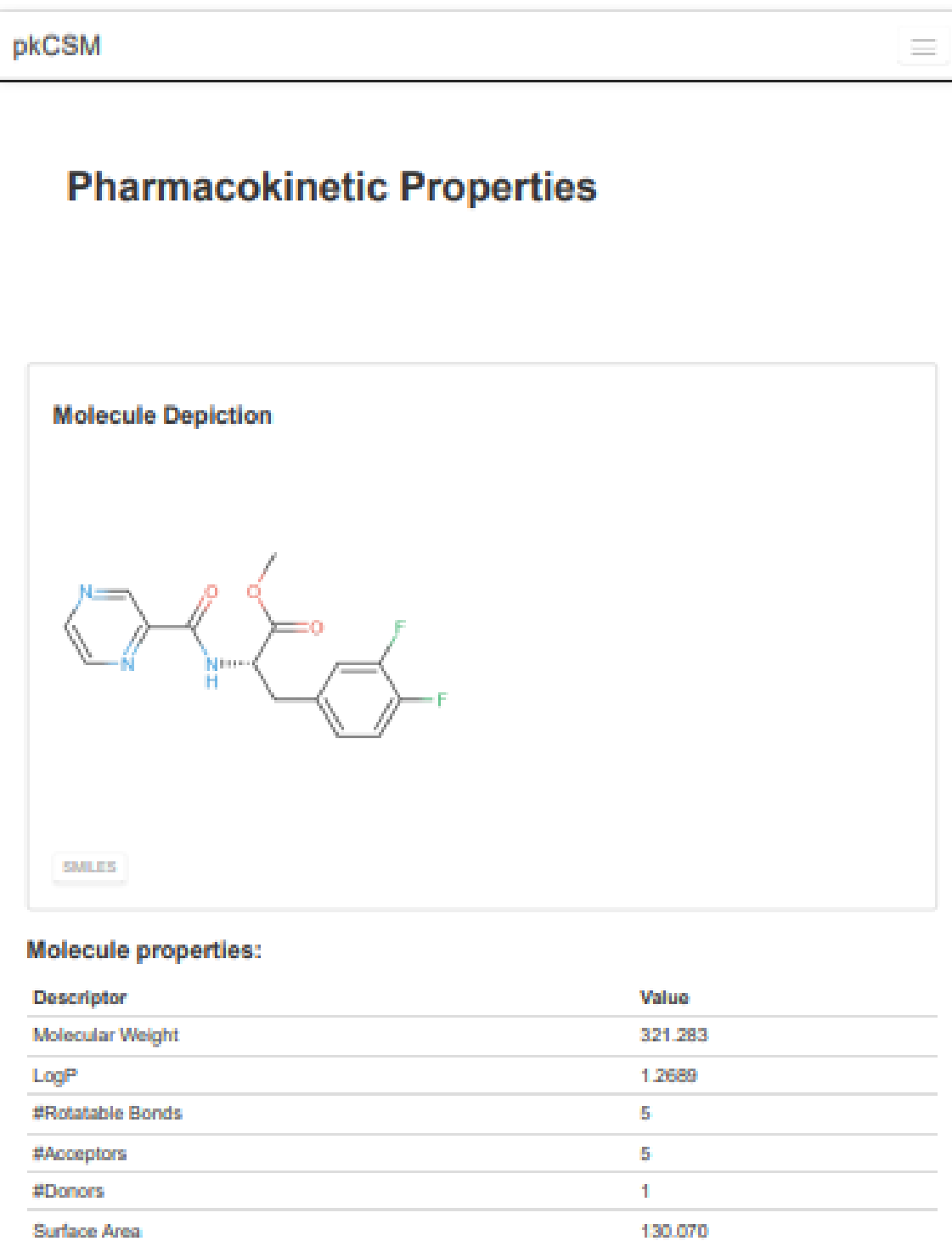


OPEN DOWNLOAD

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 29. Propriedades Preditivas Composto AB046



07/08/2024, 14:54

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.454	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.855	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	84.631	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.982	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-0.882	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.207	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.028	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.38	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.245	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.799	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.553	Numeric (mol/kg)

07/08/2024, 14:24

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.496	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	2.091	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back



OPEN DISCLOSE

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 30. Propriedades Preditivas Composto AB062

07/08/2024, 14:55

pkCSM

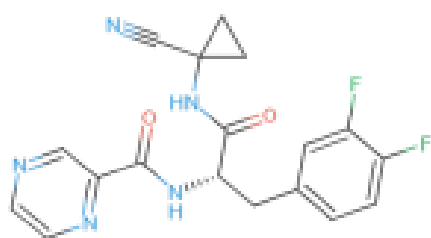
News! 📢 Introducing the latest updates to our Pharmacokinetics and Toxicity predictors, **Deep-PK**, now available!

pkCSM



Pharmacokinetic Properties

Molecule Depiction



SMILES

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	371.347
LogP	1.26828
#Rotatable Bonds	6
#Acceptors	5
#Donors	2
Surface Area	152.988

07/06/2024, 14:55

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-4.158	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.19	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	74.372	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.983	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-0.798	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.236	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.142	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.521	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.087	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.224	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	HERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	HERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.987	Numeric (mol/kg)

07/08/2024, 14:55

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	0.74	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.454	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	1.844	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back

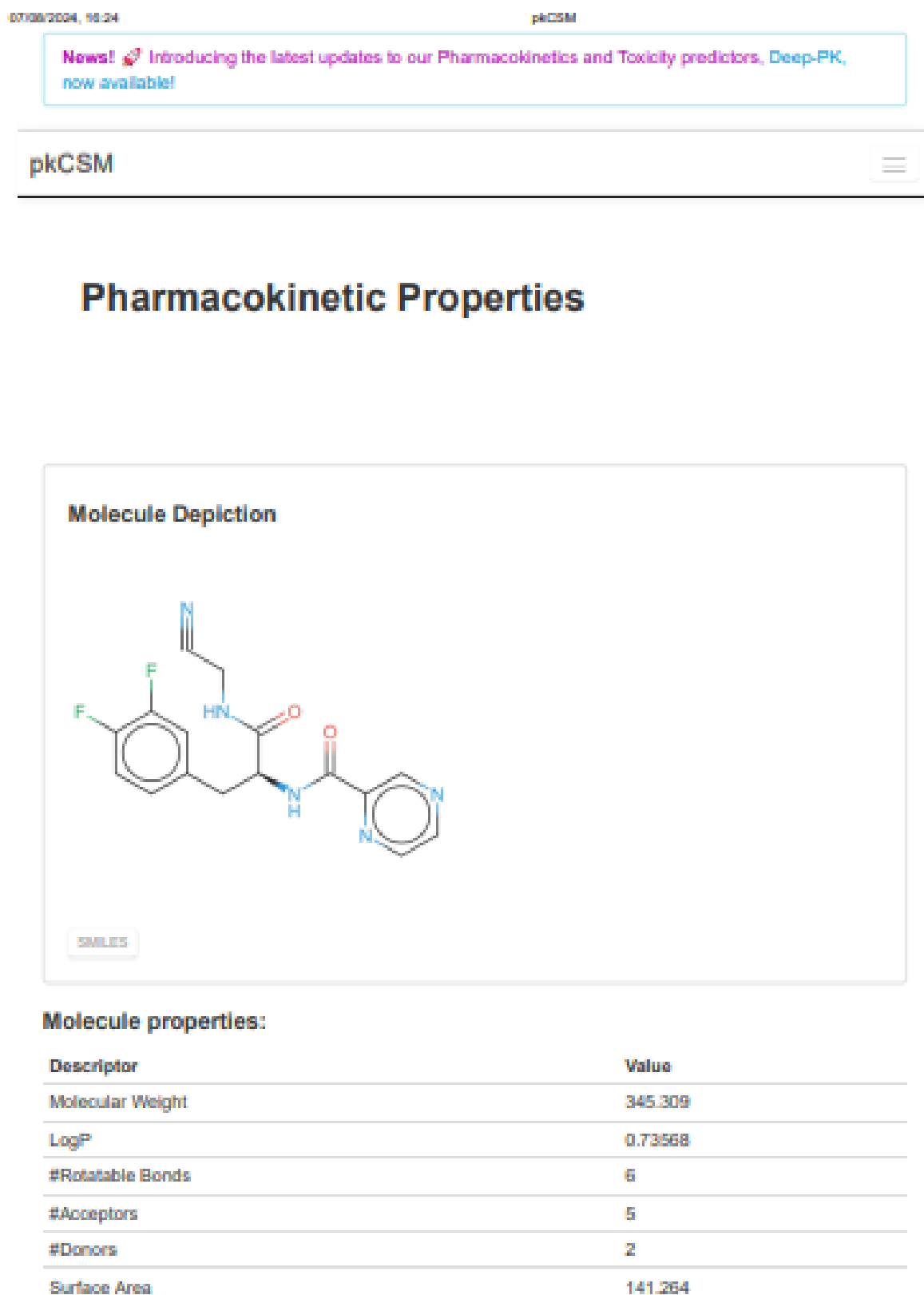


OPEN

DOWNLOADED

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 31. Propriedades Preditivas Composto AB063

07/08/2024, 16:24

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.156	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.726	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	74.115	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-3.021	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-0.891	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.154	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-0.856	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.702	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.258	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.982	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.264	Numeric (mol/kg)

07/08/2024, 16:24

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.626	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.36	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	1.783	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back



OPEN EXAMINATION

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 32. Propriedades Preditivas Composto AB064.

ANDRESSA BONJORNO

07/09/2024, 16:17

pkCSM

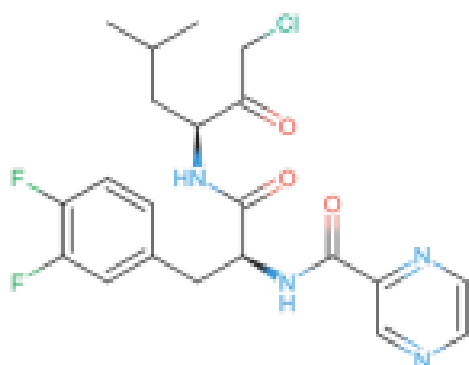
News! 🚀 Introducing the latest updates to our Pharmacokinetics and Toxicity predictors, **Deep-PK**, now available!

pkCSM



Pharmacokinetic Properties

Molecule Depiction



SMILES

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	452.889
LogP	2.4347
#Rotatable Bonds	10
#Acceptors	5
#Donors	2
Surface Area	183.161

07/08/2024, 16:17

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.844	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.924	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	67.479	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.753	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	-0.203	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.004	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-0.973	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.556	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.156	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.074	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	3.238	Numeric (mol/kg)

https://bioig.la5.usg.edu.au/pkcs/prediction_single/adma_1723052983.42

20

07/08/2024, 16:17

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	0.756	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyriformis toxicity	0.303	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-2.622	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back



OPEN ACCESS

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.

Imagem 33. Propriedades Preditivas Composto AB066

ANDRESSA BONJORNO

07/08/2024, 19:19

pkCSM

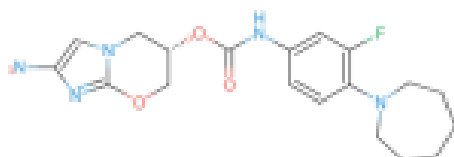
News! 🚀 Introducing the latest updates to our Pharmacokinetics and Toxicity predictors, **Deep-PK**, now available!

pkCSM



Pharmacokinetic Properties

Molecule Depiction



SMILES

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	419.413
LogP	3.3205
#Rotatable Bonds	4
#Acceptors	8
#Donors	1
Surface Area	171.282

07/08/2024, 12:19

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.404	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.91	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	94.807	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.735	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.091	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.323	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-1.182	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-3.021	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.176	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.588	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.246	Numeric (mol/kg)

https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcs/prediction_single/adme_1723061326.59

2/3

07/08/2024, 19:19

pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.317	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyriformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	0.75	Numeric (log mM)

Run another prediction

Back



OPEN ACCESS

Best viewed using [Chrome](#) on 1280x1024 resolution and above

Fonte: dados da pesquisa gerados pelo pkCSM.