



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0704074-1

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** PI 0704074-1

**(22) Data do Depósito:** 29/08/2007

**(43) Data da Publicação Nacional:** 05/01/2010

**(51) Classificação Internacional:** C07D 211/42; C07D 419/02; A61K 31/445; A61K 31/4525; A61P 29/00.

**(54) Título:** DERIVADOS PIPERIDÍNICOS DA (-)-CASSINA E (-)-SPECTALINA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO

**(73) Titular:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL - MG. CGC/CPF: 17879859000115. Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 714 - B, Centro, Alfenas, MG, BRASIL(BR), 37130000; UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO - UNESP, Brasileira. CGC/CPF: 48031918000124. Endereço: Rua Quirino de Andrade, 215 Centro, São Paulo, SP, BRASIL(BR); UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL. CGC/CPF: 24464109000148. Endereço: AV. LOURIVAL DE MELLO MOTTA, S/N CAMPUS A.C. SIMÕES BR 104 NORTE TABULEIRO DO MARTINS, AL, BRASIL(BR)

**(72) Inventor:** CLÁUDIO VIEGAS JUNIOR; MÁRCIA PARANHO VELOSO; LUCIANA DE ÁVILA SANTOS; VANDERLAN DA SILVA BOLZANI; MAGNA SUZANA ALEXANDRE MOREIRA.

**Prazo de Validade:** 20 (vinte) anos contados a partir de 29/08/2007, observadas as condições legais

**Expedida em:** 25/05/2021

Assinado digitalmente por:

**Liane Elizabeth Caldeira Lage**

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

**Relatório Descritivo de Patente de Invenção****DERIVADOS PIPERIDÍNICOS DA (-)-CASSINA E (-)-SPECTALINA,  
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E PROCESSOS  
PARA SUA PREPARAÇÃO****Campo da Invenção**

[001] A presente invenção se refere derivados piperidínicos, em especial a aril-hidrazonas e/ou ésteres cinâmicos e/ou benzóicos derivados da (-)-Cassina e da (-)-Spectralina e seus homólogos. Em especial, tais compostos apresentaram atividade analgésica e antiinflamatória em ensaios farmacológicos, podendo ser úteis no tratamento de doenças inflamatórias, incluindo neuropatologias como a Doença de Alzheimer. A presente invenção também se refere a um processo para a preparação destes compostos e a composições farmacêuticas contendo os mesmos.

**Antecedentes da Invenção****Processos oxidativos e a influência da inflamação no progresso da DA**

[002] Os processos redox desempenham importante papel na geração aeróbica de energia. Espécies oxidantes, sub-produtos das reações de oxidação-redução mitocondrial, incluem peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila e superóxidos e, podem causar dano aos lipídios de membrana por peroxidação, aumentando sua rigidez e prejudicando a comunicação mediadores-receptores (*Am. J. Health Syst. Pharm.* **1996**, 53, 1545).

[003] A idéia de que a inflamação no tecido cerebral possa contribuir para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA) está fundamentada em estudos envolvendo pacientes com artrite reumatóide tratados com antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) (*Am. J. Health Syst. Pharm.* **1996**, 53, 1545; *Trends Pharm. Sci.* **1994**, 15, 447; *Science* **1993**, 260, 1719). Além disso, a interleucina-6 (IL-6) foi detectada em neurônios e todas os três tipos de células que compõe o SNC são capazes de sintetizar a ciclooxygenase-2 (COX-2) (*Cur.*

*Med. Chem.* **2002**, 9, 83). As citocinas e proteínas de fase aguda são sinalizadores adicionais da ativação inflamatória na DA. A IL-1 e IL-6 foram identificadas em plaquetas amilóides, sendo que a IL-1 parece ocorrer durante a fase inicial de formação da placa amilóide, e a IL-6 foi detectada em extratos cerebrais de pacientes com DA. A IL-1 pode ativar os astrócitos que, por sua vez, induzem uma série de proteínas de fase aguda, como a  $\alpha_1$ -antiquimiotripsina ( $\alpha_1$ -ACT) que é encontrada em plaquetas amilóides. A  $\alpha_1$ -ACT pode, então, ligar-se ao peptídeo  $\beta$ -amilóide e modular a formação de fibrilas da proteína (*Cur. Med. Chem.* **2002**, 9, 83).

### **Agentes aril-hidrazônicos com atividade antiinflamatória**

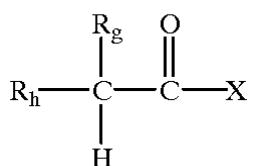
[004] A busca por novos agentes antiinflamatórios e analgésicos tem levado ao planejamento e à descoberta de inúmeras acil- e aril-hidrazonas ativas de diversos padrões moleculares. O grupo do Prof. Eliezer J. Barreiro tem se destacado internacionalmente pela síntese de vários ligantes ativos capazes de atuar sobre diversos mediadores da inflamação, cujos resultados identificaram diversos substituintes acil- e aril-hidrazônicos como um importante grupo farmacofórico (*Química Nova* **2002**, 25, 129; *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 225; *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, 8, 471; *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 189; *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 2243; *J. Mol. Str.* **2000**, 505, 11; *II Fármaco* **2002**, 57, 999; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3149).

[005] Dos inúmeros derivados sintetizados e que apresentaram atividade antiinflamatória, podem ser destacados a 4-bromo-fenilacilhidrazona **1** (*Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 225), as 2-piridilarilhidrazonas **2-4** (*Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 189), os derivados fenilimidazolil-4-acilhidrazonas-N-substituídos **5-9** (*II Fármaco* **2002**, 57, 999) e a fenotiazina-acilhidrazona **10** (*Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3149) (Figura 1). A racionalização dos resultados obtidos e dos estudos de Relação Estrutura-Atividade (REA) de dezenas de substâncias indicou que o perfil biológico das subunidades hidrazona (**11**) e acil-hidrazona (**12**) deve estar relacionado com sua acidez relativa e sua capacidade de estabilização de radicais, mimetizando o fragmento bis-alílico (**13**) de certos ácidos graxos insaturados, como o ácido araquidônico (**14**). Desta forma

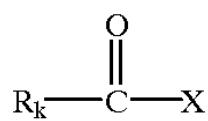
contribuem para a inibição do sítio ativo das enzimas catabólicas oxidativas ciclooxigenase (COX) e 5-lipooxigenase (LOX), responsáveis pela biossíntese de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (*Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3149).

[006] A literatura patentária é vasta quanto número de agentes anti-inflamatórios heterocíclicos já documentados. A seguir, são citados alguns exemplos cujas séries contém compostos heterocíclicos nitrosilados e aril-hidrazonas.

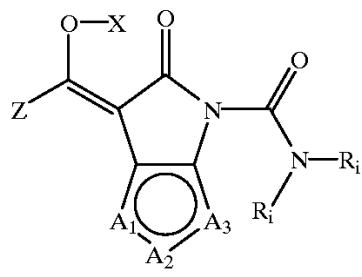
[007] O documento US 6,593,347 relata uma série de heterocíclicos com atividade antiinflamatória de estruturas gerais (**A**, **B**, **C** e **D**) bem diferentes da estrutura dos compostos da presente invenção.



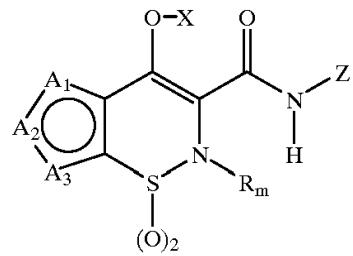
(A)



(B)

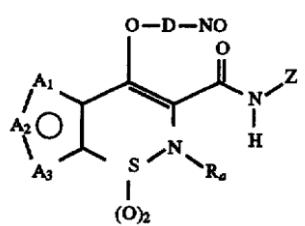


(C)

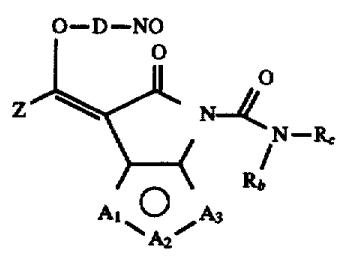


(D)

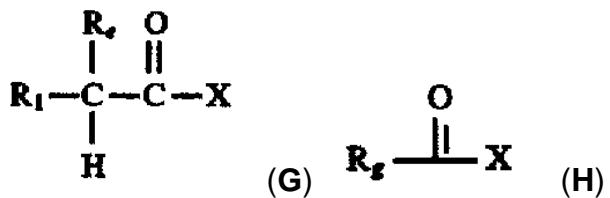
[008] O documento US 5,703,073 relata séries de agentes anti-inflamatórios de estruturas gerais (**E**, **F**, **G** e **H**)



(E)

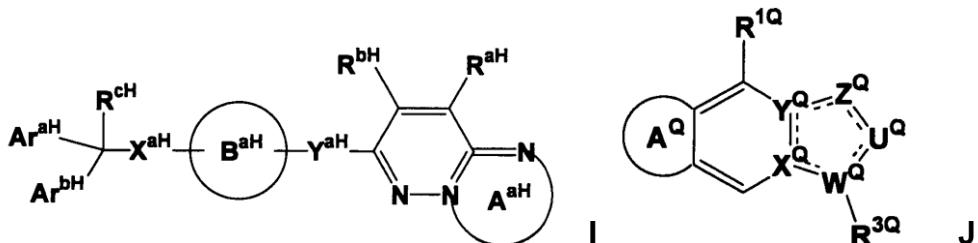


(F)



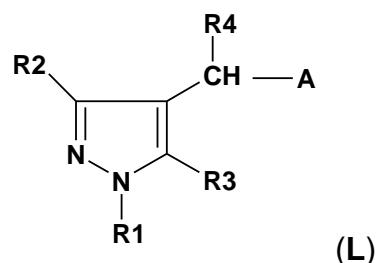
[009] Há apenas 3 documentos que relacionam a atividade anti-inflamatória de séries que contém aril-hidrazonas: EP 1 671 962, US 4,325,962 e US 6,960,611.

[0010] O documento EP 1 671 962 relata séries de estruturas básicas (I e J) que são bem diferentes da estrutura básica dos compostos da presente invenção.

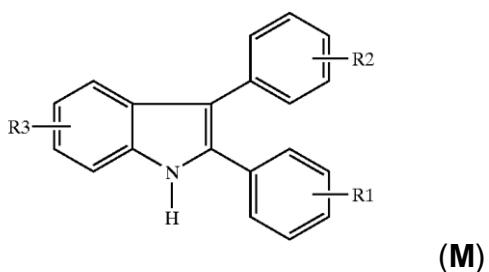


[0011] Além disso, neste documento, as aril-hidrazonas possuem atividade inibitória específica contra a quinase c-Jun N-terminal, fato que não ocorre com os compostos propostos na presente invenção.

[0012] O documento US 4,325,962 relata uma série de derivados com atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética. Estes derivados possuem estrutura básica composta por um anel de 5 átomos de acordo com a estrutura (**L**), a qual é bem diferente da estrutura básica dos compostos da presente invenção.

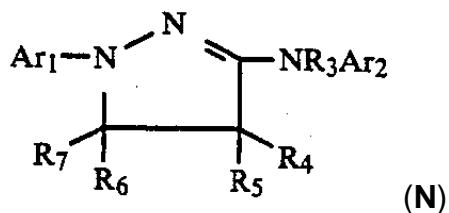


[0013] O documento US 6,960,611 relata uma série de derivados com atividade anti-inflamatória especificamente inibidores da enzima ciclooxygenase 2. Estrutura geral destes derivados (**M**) também é bem diferente da estrutura geral dos derivados da presente invenção.

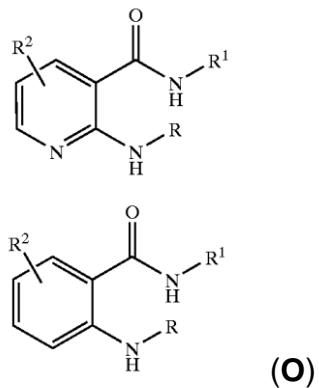


[0014] Não há nenhum outro documento que relate derivados de aril-hidrazonas com atividade anti-inflamatória.

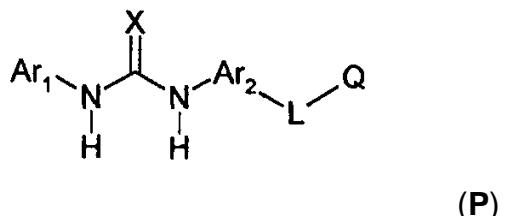
[0015] Há apenas 1 documento, o US 4,824,859, que relata a síntese de derivados piridinil-carbamatos como atividade anti-inflamatória. No entanto, a estrutura geral dos derivados deste documento (**N**) é bastante diferente da estrutura dos derivados propostos na presente invenção.



[0016] O documento US 2006/0040966 relata derivados de aril-aminas de fórmulas gerais (**O**) com atividade anti-inflamatória. Entretanto, os derivados deste documento não possuem estrutura química semelhante à dos derivados propostos na presente invenção.



[0017] O documento WO 00/43384 relata agentes anti-inflamatórios heterocíclicos aromáticos derivados de fórmula geral (**P**) que não se assemelham aos derivados propostos na presente invenção.



[0018] Qualquer concretização das invenções anteriormente relacionadas não se aproxima de qualquer estrutura dos compostos propostos na presente invenção.

## **Descrição botânica de *Senna spectabilis***

[0019] *Senna spectabilis* é uma planta arbórea, pertencente à família Fabaceae, conhecida popularmente como São-João, cassia-do-nordeste, canafistula-do-besouro e pau-de-ovelha, possuindo como sinônimas botânicas *Cassia spectabilis*, ou *Cassia excelsa* Schrad. É uma planta decídua (perde suas folhas numa estação específica do ano), heliófita (necessita de luminosidade solar para seu desenvolvimento), seletiva xerófita (vive em ambiente seco e apresenta adaptações estruturais e funcionais que minimizam a perda de água por evaporação, próprio de regiões áridas ou com longo período de estiagem), pioneira, característica do nordeste semi-árido (caatinga), mas também é comum no cerrado do estado de São Paulo. Ocorre preferencialmente em solos mais profundos, bem drenados e de razoável fertilidade. Produz anualmente grande quantidade de sementes viáveis. Pode atingir de 6-9 metros de altura, com tronco de 30-40 cm de diâmetro. Suas folhas são compostas pinadas (folhas com mais de três folíolos saindo de vários pontos na raque central), tendo de 10-20 pares de folíolos de 2-4 cm de comprimento. Suas flores são amarelas, dispostas em inflorescências terminais, e seus frutos possuem formato de legume cilíndrico. Sua madeira, devido às limitações de tamanho, é aproveitada apenas para a confecção de objetos leves, caixotaria, lenha e carvão (Lorenzi, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil, 4. ed., Nova Odessa: Plantarum, 2002 vol. 1, p.184).

[0020] *Senna spectabilis*, uma espécie de árvore endêmica da Mata Atlântica dos Estados de São Paulo até o Rio Grande do Sul, demonstrou atividade citotóxica seletiva e foi selecionada para estudo fitoquímico, visando o isolamento de alcalóides piperidínicos e outros metabólitos bioativos. O estudo químico das folhas, flores e frutos de *S. spectabilis* resultou no isolamento de inúmeros alcalóides piperidínicos (compostos **15-25**, **Figura 2**) (*Tetrahedron* **1995**, 51, 5929; *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1683; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, 7, 157; *An. Acad. Bras. Ci.* **1999**, 71, 181; *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 908; Viegas Jr., C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual Paulista, Brasil, 2003). A (-)-espectralina (**15**), já havia sido identificada nas folhas, mas foi muito mais abundante nas flores, tendo sido obtida com rendimento de 4% a partir do extrato EtOH. Ensaios *in vivo* evidenciaram atividade analgésica periférica e moderada atividade antiinflamatória de **15** (*Planta Medica* **2003**, 69, 795; Viegas Jr., C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual Paulista, Brasil, 2003), além de importante efeito tóxico em doses elevadas.

[0021] Outro metabólito isolado das flores e dos frutos desta planta, 3-O-acetil-espectralina (**17**), também demonstrou atividade analgésica periférica e central, sem os efeitos tóxicos observados em **15**. O reconhecimento de uma “subunidade acetilcolina” internalizada no núcleo acetil-piperidinol de **17** (Figura 2) sustentou a hipótese de que esta substância poderia atuar também como inibidor de AChE. Utilizando a relação bioisostérica existente entre as funções carbonato e éster, foi planejada a preparação dos cloridratos da 3-O-acetil-espectralina (**26**) e do carbonato 3-O-Boc-espectralina (**27**), além de outros três derivados. A avaliação preliminar *in vitro* demonstrou que as substâncias **26** e **27**, foram capazes de inibir completamente a AChE, utilizando-se como padrão a galantamina, um fármaco comercial. Estudos mais recentes demonstraram que **26** e **27** também são capazes de reverter amnésia induzida em camundongos e ratos por escopolamina, sem os efeitos tóxicos apresentados pela tacrina (*Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4184; WO 2006/039767). Atualmente, estes dois candidatos a fármacos anticolinesterásicos estão em fase pré-clínica de avaliação.

[0022] Num estudo mais recente utilizando cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas com o extrato das flores, frações de extrato e metabólitos de *S. spectabilis* descobriram a ocorrência de co-metabólitos homólogos, distintos no tamanho da cadeia carbônica lateral de 10 e 12 unidades metilênicas. Estes resultados revelaram que na realidade a (-)-espectralina (**15**) co-elui com seu homólogo inferior, a (-)-Cassina (**28**), do qual é dificilmente separável, constituindo uma mistura 30 (**15**):70 (**28**) (*J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *6B*, 1431-1438).

[0023] A (-)-Cassina (**28**), matéria-prima abundante nas flores de *S. spectabilis* e precursor na semissíntese de **26** e **27**, apresentou atividade antiinflamatória moderada, inibindo 33% do edema induzido em pata de ratos.

[0024] Em trabalho anterior dos inventores da presente invenção, já havia sido preparada uma série de derivados da (-)-espectralina (**15**) (compostos **29-39**, Figura 3) visando obter informações sobre relação estrutura-atividade (REA), toxicidade e identificação de grupos funcionais passíveis de serem modificados sem perda da atividade analgésica. Deste estudo concluiu-se que o acetato **29** foi o derivado mais promissor, apresentando atividade analgésica um pouco inferior do que **15**, mas sem apresentar os efeitos tóxicos observados em ensaios de toxicidade aguda e subaguda. Desta forma identificou-se o grupo hidroxila na posição C-3 da cassina/espectralina como grupo toxicofórico (Viegas Jr., C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual Paulista, Brasil, 2003; Viegas Jr. C.; Moreira, M. S. A.; Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S.; Resumos da 25<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2002; Viegas Jr. C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Miranda, A. L. P.; Resumos da 26<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2003).

[0025] Estes resultados, aliados ao fato de tratarem-se de IAChEs com um novo padrão molecular, qualificaram os compostos **26** e **27** como novos protótipos para estudos pré-clínicos. Entretanto, além da presença de uma subunidade acetilcolina internalizada no núcleo piperidínico, que possivelmente seja o grupo farmacofórico responsável pelo reconhecimento pela AChE, pouco

se sabe sobre as possíveis influências de outras funções presentes na estrutura.

[0026] As posições –OH do núcleo piperidinol e C=O da cadeia lateral podem ser alvos interessantes para a preparação de séries congêneres de ésteres/ carbamatos e hidrazonas, respectivamente. O planejamento de uma série de ésteres derivados da cassina (**28**)/espectralina (**15**) visa explorar modificações bioisostéricas na posição C-3 do anel piperidínico em busca da modulação da atividade analgésica e antiinflamatória. Além disso, estas novas séries poderão incluir, também, novos derivados carbamatos piperidínicos novos agentes anticolinesterásicos e piperidinil-arylhidrazonas (Figura 4), constituindo novos padrões estruturais de compostos com atividade anticolinesterásica e antiinflamatória. Por esta nova concepção estrutural e de atividade, estas novas séries de compostos poderão representar uma importante inovação no desenho molecular de agentes antiinflamatórios e anticolinesterásicos.

[0027] O documento WO 2006/039767 relata o uso da espécie *Senna spectabilis* como fonte de derivados piperidínicos. Entretanto, os derivados obtidos neste documento não são derivados da cassina ou da (-)-Cassina. Não há outro documento referente ao uso de *Senna spectabilis*.

[0028] O documento US 2004/0197429 relata o uso direto de substâncias extraídas de extratos vegetais de espécies da ordem Fabales, Asterales, Apocinales, Arales, dentre outras, com atividade anti-inflamatória e analgésica simultaneamente. Entretanto, os inventores desta invenção não propuseram nenhuma modificação química no composto de partida extraído da planta. Não há nenhum documento relacionado à modificação química de um composto de partida extraído de uma espécie da Família Fabaceae com atividade analgésica e antiinflamatória simultânea.

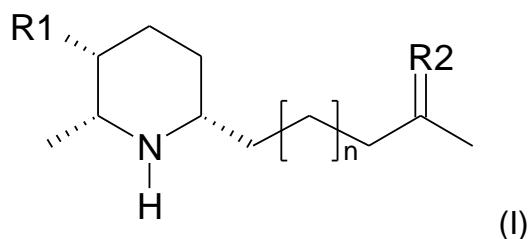
[0029] A diversidade de atividade biológica observada para os alcalóides piperidínicos de *S. spectabilis* e de seus derivados semissintéticos despertou o interesse pelo estudo de REA analgésica e antiinflamatória para derivados da (-)-Cassina (**28**), visando a obtenção de agentes analgésicos e antiinflamatórios mais potentes, menos tóxicos e com um padrão estrutural inovador.

### Objeto da Invenção

[0030] É um dos objetos da presente invenção proporcionar novos agentes terapêuticos com atividade analgésica e/ou antiinflamatória.

[0031] É outro dos objetos da presente invenção proporcionar processos de preparação de uma série derivados da (-)-Cassina (**28**) e da (-)-Spectralina (**15**). Em uma concretização preferencial, os referidos derivados são piperidinil-carbamatos e ésteres aromáticos preparados a partir de reações sobre o grupo hidroxila do núcleo piperidínico e piperidinil-aryl-hidrazonas preparadas a partir de reações envolvendo a função C=O da cadeia lateral da (-)-Cassina (**28**) e da (-)-Spectralina (**15**) e seus homólogos, obtidos do extrato etanólico de flores de *Senna spectabilis*.

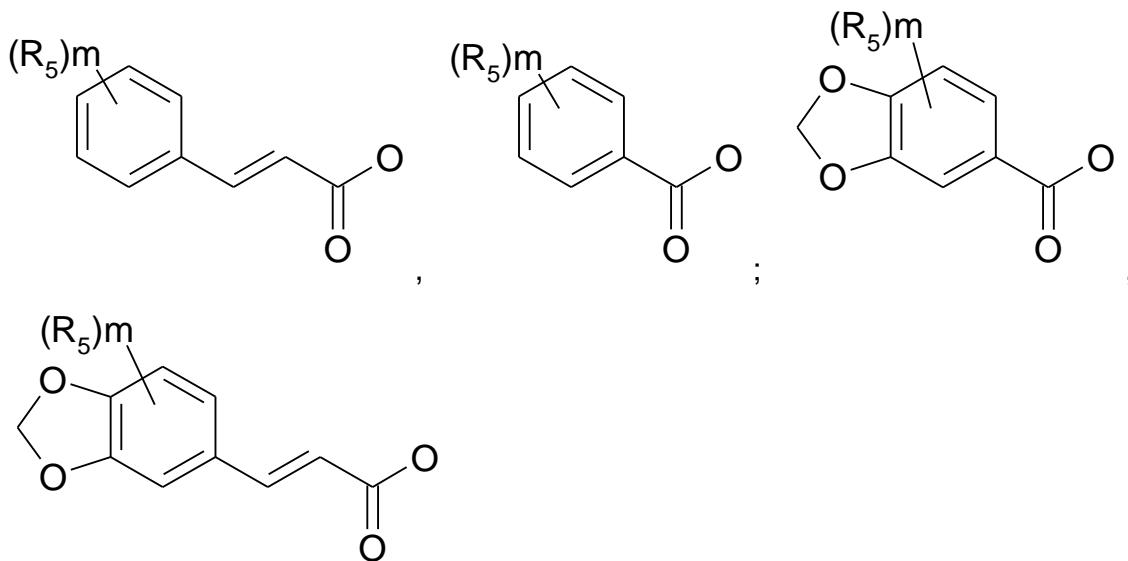
[0032] Os derivados da presente invenção possuem fórmula geral (I):



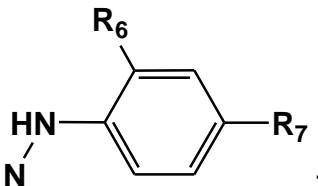
onde:

n é um número inteiro escolhido de 2 a 10;

R1 é escolhido do grupo que compreende OH, R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NOCO,



m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;



R<sub>2</sub> é escolhido do grupo que compreende O, ;

R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende grupos H, alquila C1-C7; benzila, fenila, arilalquila C1-C7;

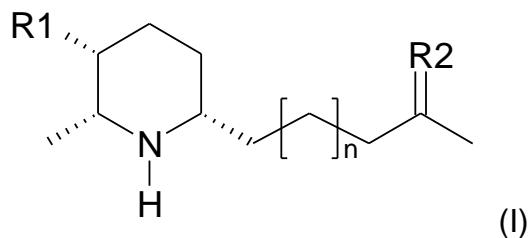
R<sub>5</sub> é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, *ortho*-alquila, *ortho*-cicloalquila, *ortho*-alcoxila, *ortho*-cicloalcoxila, *ortho*-tioxila, *ortho*-ariloxila, *ortho*-sulfonas, *ortho*-sulfetos, *ortho*-sulfóxidos, *ortho*-sulfonatos, *ortho*-sulfonamidas, *ortho*-amino, *ortho*-amido, *ortho*-haletos, *ortho*-carboalcoxila, *ortho*-carbotioalcoxila, *ortho*-trihaloalcano, *ortho*-ciano, *ortho*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-cicloalcoxila, *meta*-tioxila, *meta*-ariloxila, *meta*-sulfonas, *meta*-sulfetos, *meta*-sulfóxidos, *meta*-sulfonatos, *meta*-sulfonamidas, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletos, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-cicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-ariloxila, *para*-sulfonas, *para*-sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas, *para*-amino, *para*-amido, *para*-haletos, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotioalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro;

R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C1-C5)(C1-C5), F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH, OC1-C5, SO<sub>3</sub>H, CN, COO(C1-C5), SO<sub>3</sub>(C1-C5), S(C1-C5);

e/ou seus sais, solvatos, hidratos, isômeros farmaceuticamente aceitáveis.

[0033] É um adicional objeto da presente invenção uma composição farmacêutica compreendendo:

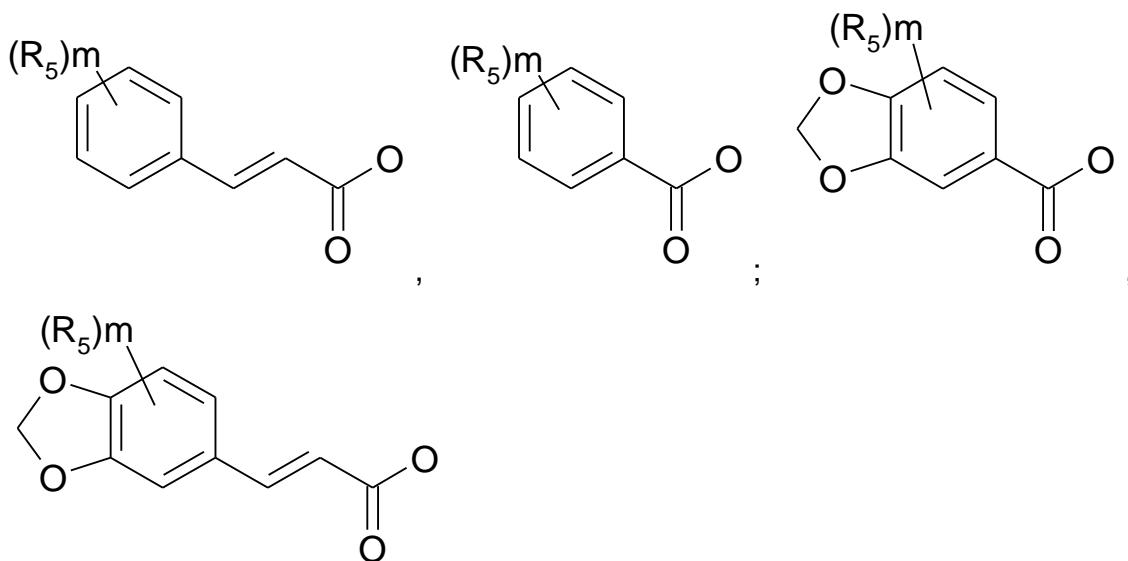
- a) um composto de fórmula geral (I)



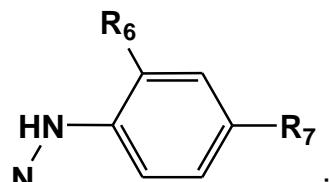
onde:

n é um número inteiro escolhido de 2 a 10;

R1 é escolhido do grupo que compreende OH,  $R_3R_4NOCO$ ,



m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;



R2 é escolhido do grupo que compreende O, ;

$R_3$  e  $R_4$  são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende grupos H, alquila C1-C7; benzila, fenila, arilalquila C1-C7;

$R_5$  é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, orto-alquila, orto-cicloalquila, orto-alcoxila, orto-cicloalcoxila, orto-tioxila, orto-ariloxila, orto-sulfonas, orto-sulfetos, orto-sulfóxidos, orto-sulfonatos, orto-sulfonamidas, orto-amino, orto-amido, orto-haletos, orto-carboalcoxila, orto-carbotioalcoxila, orto-trihaloalcano, orto-ciano, orto-nitro, meta-alquila, meta-cicloalquila, meta-alcoxila, meta-cicloalcoxila, meta-tioxila, meta-ariloxila, meta-

sulfonas, *meta*-sulfetos, *meta*-sulfóxidos, *meta*-sulfonatos, *meta*-sulfonamidas, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletos, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-clicoalcoxila, *para*-tioxila, *para*-ariloxila, *para*-sulfonas, *para*- sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas, *para*-amino, *para*-amido, *para*-haletos, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotioalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro;

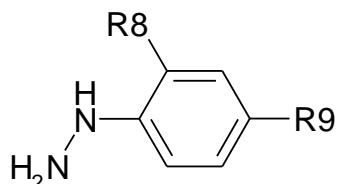
R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C1-C5)(C1-C5), F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH, OC1-C5, SO<sub>3</sub>H,CN, COO(C1-C5), SO<sub>3</sub>(C1- C5), S(C1-C5);

e/ou seus sais, solvatos, hidratos, isômeros farmaceuticamente aceitáveis; e

b) um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0034] É um adicional objeto da presente invenção proporcionar o processo de produção de derivados piperidínicos da (-)-Cassina e da (-)-Spectralina que compreende as etapas de:

- a) dissolver a (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina;
- b) adicionar uma aril-hidrazina de fórmula:



onde R8 e R9 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C1-C5)(C1-C5), F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH, OC1-C5, SO<sub>3</sub>H,CN, COO(C1-C5), SO<sub>3</sub>(C1- C5), S(C1-C5);

- c) adicionar um ácido forte concentrado;
- d) aquecer até o refluxo.

[0035] Em especial, a (-)-Cassina e/ou a (-)-Spectralina é dissolvida em solventes orgânicos como o CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOH, MeOH ou DMSO.

[0036] O ácido forte utilizado na reação, é o HCl.

[0037] Em uma execução opcional desta reação, o sistema reacional não apresenta solvente e a reação ocorre em um suporte, em presença de catalisador e em forno de microondas.

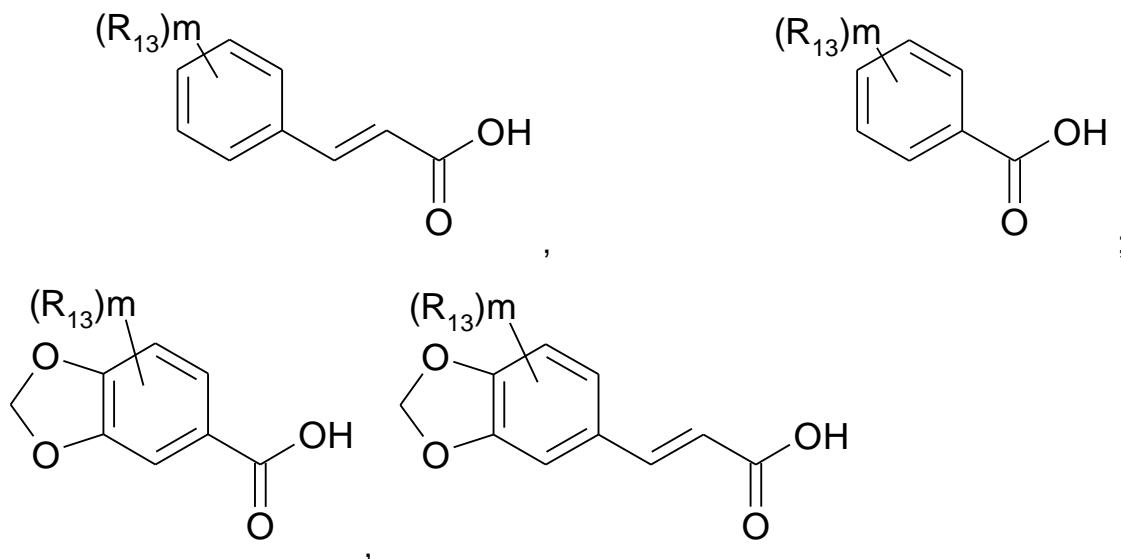
[0038] Em especial, o suporte é escolhido do grupo das argilas que são compostos que compreendem os minerais filossilicáticos hidratados, aluminosos de baixa cristalinidade e diminutas dimensões (partículas menores do que 1/256 mm ou 4 µm de diâmetro) como a caolinita, montmorilonita (dos tipos K5, K10, K20, K30, KSF, KSF/O), montmorilonita de ferro, beidelita, saponita, hectorita, stevensita, nontronita, smectita, sílica gel ou a mistura dos mesmos. Em especial a presente invenção utiliza a argila montmorillonita K-10.

[0039] Em outra execução opcional desta reação, a série de derivados piperidínicos da (-)-Cassina e da (-)-Spectralina pode ser obtida pela reação da (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina em meio básico com:

- a) isocianatos de fórmula geral  $R_{10}-N=C=O$  onde  $R_{10}$  é escolhido do grupo que compreende H, alquila C1-C7, benzila, fenila, arilalquila C1-C7; e/ou
- b) cloretos de carbamoíla de fórmula geral  $R_{11}-NR_{12}-COCl$  onde R11 e R12 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, alquila C1-C7, benzila, fenila, arilalquila C1-C7; e/ou
- c) Intermediários reativos.

[0040] Em especial, a formação do intermediário reativo ocorre através da:

- a.1) reação de um ácido de fórmula:

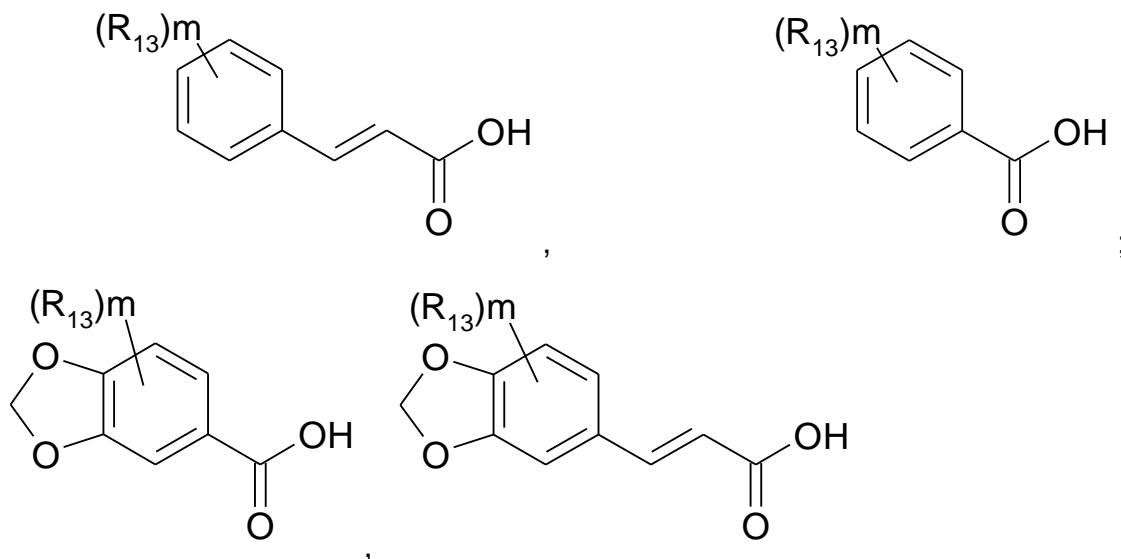


onde m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;

$R_{13}$  é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, *ortho*-alquila, *ortho*-cicloalquila, *ortho*-alcoxila, *ortho*-cicloalcoxila, *ortho*-tioxila, *ortho*-ariloxila, *ortho*-sulfonas, *ortho*-sulfetos, *ortho*-sulfóxidos, *ortho*-sulfonatos, *ortho*-sulfonamidas, *ortho*-amino, *ortho*-amido, *ortho*-haletos, *ortho*-carboalcoxila, *ortho*-carbotioalcoxila, *ortho*-trihaloalcano, *ortho*-ciano, *ortho*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-cicloalcoxila, *meta*-tioxila, *meta*-ariloxila, *meta*-sulfonas, *meta*-sulfetos, *meta*-sulfóxidos, *meta*-sulfonatos, *meta*-sulfonamidas, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletos, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-cicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-ariloxila, *para*-sulfonas, *para*-sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas, *para*-amino, *para*-amido, *para*-haletos, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotioalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro;

com  $MgCl$  em atmosfera de  $N_2$  e na presença de trietilamina; ou

a.2) reação de um ácido de fórmula:



onde m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;

$R_{13}$  é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-cicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-ariloxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-haletos, *orto*-carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-cicloalcoxila, *meta*-tioxila, *meta*-ariloxila, *meta*-sulfonas, *meta*-sulfetos, *meta*-sulfóxidos, *meta*-sulfonatos, *meta*-sulfonamidas, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletos, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-cicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-ariloxila, *para*-sulfonas, *para*-sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas, *para*-amino, *para*-amido, *para*-haletos, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotioalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro; com DCC na presença de 4-DMAP;

[0041] É também um adicional objeto da presente invenção, proporcionar o método de obtenção da (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina caracterizado por compreender as etapas de:

- coletar um material vegetal rico em (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina;

- b) opcionalmente secar e/ou moer tal material;
- c) suspender o material do item b) em etanol;
- d) opcionalmente filtrar e/ou concentrar a suspensão da etapa c);
- e) dissolver o extrato etanólico em uma mistura MeOH:H<sub>2</sub>O;
- f) extrair a solução da etapa e) com AcOEt ou CHCl<sub>3</sub>;
- g) extrair a solução da etapa f) com HCl;
- h) opcionalmente fracionar a solução da etapa g) em coluna de adsorção.

[0042] O material vegetal pode ser coletado de qualquer parte da planta tais como da raiz, caule, folhas, flores, frutos e sementes. Em especial, o material vegetal utilizado na presente invenção foram flores de *Senna spectabilis*.

[0043] A coluna de adsorção a ser utilizada no fracionamento da (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina é escolhida do grupo que compreende colunas de adsorção tais como colunas de sílica e de alumina. Em especial, a coluna utilizada na presente invenção é a coluna de alumina.

[0044] Estes e outros objetos da presente invenção serão melhor compreendidos e valorizados a partir da descrição detalhada da invenção e das reivindicações anexas.

#### Breve Descrição das Figuras

[0045] A figura 1 mostra diversos compostos ativos com substituintes acil- e aril-hidrazônicos pertencentes ao estado da técnica.

[0046] A Figura 2 mostra os alcalóides piperidínicos isolados de *Senna spectabilis* e derivados semissintéticos.

[0047] A Figura 3 mostra o planejamento de derivados da (-)-Cassina (28) como analgésicos e antiinflamatórios.

[0048] A Figura 4 mostra o esquema de sintético para uma série de aril-hidrazonas e piperidinil-carbamatos.

[0049] A Figura 5 mostra o efeito da dipirona (10 mg/kg, i.p.) e ésteres benzóicos e cinâmicos da cassina (100 µmol/kg, i.p.) em ensaio de contorção

abdominal induzido por ácido acético. (\*P<0,05 foi considerado significativo ao nível de 95% de confiança no teste de t Student).

[0050] A Figura 6 mostra o efeito da indometacina (36 mg/kg, i.p) e derivados sintéticos aril-hidrazônicos (30 µmol/kg, v.o) em ensaio de hiperalgesia induzido por formalina. (\*P<0,05 foi considerado significativo ao nível de 95% de confiança no teste de t Student).

[0051] A Figura 7 mostra o efeito da indometacina (36 mg/kg, i.p.) e ésteres benzóicos e cinâmicos da cassina (100 µmol/kg, i.p.) em ensaio de hiperalgesia induzido por formalina. (\*P<0,05 foi considerado significativo ao nível de 95% de confiança no teste de t Student).

### **Descrição Detalhada da Invenção**

[0052] Os exemplos aqui mostrados tem o intuito somente de exemplificar, contudo sem limitar, o escopo da invenção.

[0053] Para efeitos desta invenção, por “composições farmacêuticas” entende-se toda e qualquer composição que contenha um princípio ativo, com fins profiláticos, paliativos e/ou curativos, atuando de forma a manter e/ou restaurar a homeostase, podendo ser administrada de forma tópica, parenteral, enteral e/ou intratecal. Por “princípio ativo” entende-se todos ou quaisquer compostos de fórmula geral (I), ou seus sais, solvatos, hidratos e/ou isômeros farmaceuticamente aceitáveis.

### **Exemplo 1. Obtenção da matéria prima**

[0054] O alcalóide natural (-)-Cassina e/ou (-)-Spectalina foi o substrato de partida para o trabalho sintético e foi obtido a partir das flores de *Senna spectabilis*.

[0055] O material vegetal foi coletado na região de Araraquara-Ribeirão Preto no ano de 2000, e, após secagem e moagem foi suspenso em EtOH por 3 dias, seguido de filtração e concentração, fornecendo o extrato etanólico. O extrato alcoólico concentrado foi redissolvido em MeOH:H<sub>2</sub>O (8:2), extraído com hexano para remoção de substâncias graxosas e com AcOEt ou

$\text{CHCl}_3$ . O extrato  $\text{AcOEt}$  ou  $\text{CHCl}_3$  foi submetido à extração ácido-base com  $\text{HCl}$  e a fração alcaloídica resultante foi fracionada em coluna de alumina, fornecendo a (-)-Cassina (**28**) e a (-)-espectralina (**15**) (*J. Nat. Prod.* 2004, 67, 908; Viegas Jr., C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual Paulista, Brasil, 2003; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 6B, 1431-1438).

### **Exemplo 2. Preparação das aril-hidrazonas e piridinil carbamatos**

[0056] A série de derivados aril-hidrazônicos da cassina (**40**, Figura 4) poderá ser obtida por reação do material de partida **28** com aril-hidrazinas convenientemente escolhidas, em  $\text{CHCl}_3$  ou outro solvente adequado, como por exemplo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{MeOH}$  ou  $\text{DMSO}$ , com adição de  $\text{HCl}$  concentrado e refluxo por cerca de 24-48h. Outra alternativa para a preparação de hidrazonas é a utilização de argila K-10 como catalisador e suporte para a reação isenta de solvente em forno de microondas. Exemplos não limitantes de catalisadores e suportes úteis na presente invenção incluem, não se limitando, minerais filossilicáticos hidratados, aluminosos de baixa cristalinidade e diminutas dimensões (partículas menores do que 1/256 mm ou 4  $\mu\text{m}$  de diâmetro) como a caolinita, montmorilonita (dos tipos K5, K10, K20, K30, KSF, KSF/O), montmorilonita de ferro, beidelita, saponita, hectorita, stevensita, nontronita, smectita, sílica gel ou a mistura dos mesmos. A série congênere de piridinil-carbamatos (**41**) poderá ser obtida a partir de **28**, por reação com isocianatos ou cloretos de carbamoíla convenientemente escolhidos em meio básico (Figura 4).

### **Procedimento Geral para Preparação das aril-hidrazonas da (-)-Cassina**

[0057] Em balão de duas bocas, munido de condensador de refluxo, dissolveu-se 100 mg (0,3367 mmol) de (-)-Cassina em 10 mL de  $\text{CHCl}_3$ , seguido da adição da aril-hidrazina correspondente(1eq. molar) e  $\text{HCl}$  concentrado (5 gotas). O sistema reacional foi aquecido ao refluxo e mantido sob agitação por cerca de 24-48 h, monitorando-se por CCD. Após conversão completa do material de partida, o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida

fornecendo as aril-hidrazonas na forma de seus cloridratos em bom grau de pureza, em rendimentos da ordem de 90%.

### **Exemplo 3. Preparação dos ésteres aromáticos e ésteres cinamoílicos**

#### **Instrumentação e Reagentes**

[0058] As análises por Ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas em Espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker modelos AC-200F (4,7 Tesla), operando em freqüência de 200 MHz para núcleos de hidrogênio e 50 MHz para o carbono e Espectrômetro de RMN Varian INOVA 500 (11,7 Tesla), operando em frequência de 500 MHz para os núcleos de hidrogênio e 125 MHz para o carbono. As medidas de ponto de fusão foram feitas em aparelho digital da marca Micro Química, modelo MQAPF-301.

#### **Solventes**

[0059] Os solventes utilizados nos experimentos foram solventes comerciais tratados previamente conforme procedimentos de rotina (“Purification of Laboratory Chemicals”, Pergamon Press, Oxford, 3<sup>rd</sup> ed., 1988).

[0060] Nos experimentos de RMN foram utilizados clorofórmio-*d* 99,8% ACROS Organics e metanol-*d*<sub>4</sub> Cambridge Isotope Laboratories, Inc., e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

#### **Suportes cromatográficos**

[0061] Nos experimentos de cromatografia em camada delgada foram utilizadas placas comerciais Merck de sílica gel 60, com indicador de fluorescência (UV<sub>254</sub>) e 0,20 mm de espessura e placas comerciais Macherey-Nagel de alumina neutra com indicador de fluorescência (UV<sub>254</sub>) e com 0,20 mm de espessura.

#### **Reveladores**

[0062] Para a visualização das placas cromatográficas foram utilizadas câmara de vidro saturada por vapor de Iodo sólido ( $I_2$ ), luz ultravioleta em  $\lambda= 254$  e  $365$  nm e solução de vainilina/EtOH/ $H_2SO_4$  ("Practice of Thin Layer Chromatography", Wiley Interscience, N.Y., 1978).

[0063] Recentemente, Romeiro e colaboradores (trabalho apresentado durante a 28<sup>a</sup> RASBQ, QO-059, Poços de Caldas – MG, 2005) descreveram a síntese de inúmeras amidas utilizando intermediários metil-sulfônicos obtidos a partir da reação de ácidos carboxílicos com cloreto de mesila em meio básico. Esta metodologia foi então adaptada e explorada como alternativa para a obtenção de ésteres cinamoílicos e benzóicos da cassina. Outra abordagem de preparação dos ésteres desejados foi a utilização de diciclo-hexil-carbodiimida (DCC), catalizada por 4-dimetilamino piridina (4-DMAP) (*Tet. Lett.* 1978, 46, 4475; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1978, 17, 522). Ambas as metodologias foram utilizadas, com o objetivo de otimizar os rendimentos reacionais, pois observou-se que, dependendo do tipo de substituinte no anel aromático, a reatividade variava bastante na geração do intermediário sintético correspondente, inviabilizando alguns dos ésteres-alvo.

### **3.1. Preparação do 3-O-[3,4-metilenodioxi-cinamoil]-cassina (JSTCC06)**

[0064] Dissolveu-se 0,168 mmol de ácido 3,4-metilenodoxicinâmico (32 mg) em  $CH_2Cl_2$  (3,00 mL) em atmosfera de  $N_2$ , seguido da adição de 0,336 mmol de trietilamina (0,047 mL) a 0°C. Ao sistema, adicionou-se 0,1848mmol de MsCl (0,014 mL) e deixou-se sob agitação e t.a. até o consumo total do ácido de partida, visualizado por CCD. Adicionou-se, então, a cassina (**28**, 50,0 mg, 0,168 mmol) previamente dissolvida em  $CH_2Cl_2$ , mantendo a temperatura baixa por aproximadamente 30 minutos. Ao final, elevou-se a temperatura à t.a., deixando reagir até o consumo total do material da partida (~ 48 h).

[0065] O acompanhamento da reação foi efetuado por análise por CCD utilizando alumina ( $Al_2O_3$ ) como fase estacionária, eluída com  $CH_2Cl_2/MeOH$  9,8:0,2. A reação foi finalizada com adição de 3 mL de sol. aq. de  $Na_2CO_3$  10% e a fase orgânica foi separada em funil de separação. Os extratos orgânicos

foram lavados com sol. saturada de NaCl, secos com MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados no rota-evaporador. O produto bruto foi purificado em coluna de alumina neutra, eluída com CHCl<sub>2</sub>/MeOH (9,8:0,2), obtendo-se três frações: JSTCC06-F1 (20,4 mg, 27%), JSTCC06-F2 (9,7mg) e JSTCC06-F3 (8,5 mg).

### **3.2. Preparação do 3-O-[*p*-hidroxi-cinamoil]-cassina (JSTCC07)**

[0066] Dissolveu-se 0,168 mmol de ácido *p*-hidroxicinâmico (27,6 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,00 mL) em atmosfera de N<sub>2</sub>, seguido da adição de 0,336 mmol de trietilamina (0,047 mL) a 0oC. Ao sistema, adicionou-se 0,184 mmol de MsCl (0,014 mL) e deixou-se sob agitação e t.a. até o consumo total do ácido de partida, visualizado por CCD, após 2 horas de reação adicionou-se mais 0,01mL de MsCl. Adicionou-se, então, a cassina (28, 50,0 mg, 0,168 mmol) previamente dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mantendo a temperatura baixa por aproximadamente 30 minutos. Ao final, elevou-se a temperatura à t.a., deixando reagir até o consumo total do material da partida (~ 48 h).

[0067] O acompanhamento da reação foi efetuado por análise por CCD utilizando alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) como fase estacionária, eluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex/MeOH 8:1,5:0,5. A reação foi finalizada com adição de 3 mL de sol. aq. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% e a fase orgânica foi separada em funil de separação. Os extratos orgânicos foram lavados com sol. saturada de NaCl, secos com MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados no rota-evaporador. O produto bruto foi purificado em coluna de alumina neutra, eluída com CHCl<sub>2</sub>/Hex/MeOH (8:1,5:0,5), obtendo-se três frações: JSTCC07-F1 (19,0 mg, 26%), JSTCC07-F2 (0,4 mg) e JSTCC07-F3 (1,3 mg).

### **3.3. Preparação do 3-O-[benzoil]-cassina (JSTCC08)**

[0068] Uma solução de 0,214 mmol de ácido benzóico (26,1 mg), 0,235 mmol de DCC (48,5 mg), 0,235 mmol de cassina (**28**, 70,0 mg) e 0,021 mmol de 4-DMAP (2,6 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 mL), foi mantida sob agitação e t.a. até a esterificação completa, visualizada por CCD utilizando alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) como fase estacionária, eluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9,8:2. A reação foi finalizada

filtrando-se o N,N-diciclohexiluréia formado, lavando-se com água destilada (0,05 mL), seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e o solvente evaporado em rota-evaporador. Rendimento 74%.

### **3.4. Preparação do 3-O-[4-nitrobenzóil]-cassina (JSTCC24)**

[0069] Uma solução de 0,214 mmol de ácido 4-nitrobenzóico (35,8 mg), 0,235 mmol de DCC (48,5 mg) , 0,235 mmol de cassina (**28**, 70,0 mg) e 0,021 mmol de 4- DMAP (2,56 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 mL), é mantida sob agitação e t.a. até a esterificação completa, visualizada por CCD utilizando alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) como fase estacionária, eluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9,8:2. A reação foi finalizada filtrando-se o N,N-diciclohexiluréia formado, lavando-se com água destilada (0,05 mL), seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e o solvente evaporado em rota-evaporador. Rendimento de 73%.

### **3.5. Preparação do 3-O-[2-hidroxibenzóil]-cassina (JSTCC11)**

[0070] Dissolveu-se 0,168 mmol de ácido 2-hidroxibenzóico (26,9 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 mL) em atmosfera de N<sub>2</sub>, seguido da adição de 0,336 mmol. de trietilamina (0,05 mL) a 0°C. Ao sistema, adicionou-se 0,1848 mmol de MsCl (0,014 mL) e deixou-se sob agitação e t.a. até o consumo total do ácido de partida, visualizado por CCD, após 2 horas de reação acrescentou-se mais 0,01mL de MsCl. Adicionou-se, então, a cassina (**28**, 50,0 mg, 0,168 mmol) previamente dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mantendo a temperatura baixa por aproximadamente 30 minutos. Ao final, elevou-se a temperatura à t.a., deixando reagir até o consumo total do material da partida (~48 h). O acompanhamento da reação foi efetuado por análise por CCD utilizando alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) como fase estacionária, eluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9,8:0,2. A reação foi finalizada com adição de 3 mL de sol. aq. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% e a fase orgânica foi separada em funil de separação. Os extratos orgânicos foram lavados com sol. saturada de NaCl, secos com MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados no rota-evaporador. O produto bruto foi purificado em coluna de alumina

neutra, eluída com CHCl<sub>2</sub>/MeOH (9,8:0,2), obtendo-se três frações: JSTCC11-F1 (5,3 mg, 20%), JSTCC11-F2 (8,2mg) e JSTCC11-F3 (1,4 mg).

### **3.6. Preparação do 3-O- [3,4-diidroxycinamoil]-cassina (JSTCC 21)**

[0071] Uma solução de 0,214 mmol de ácido 3,4-dihidroxycinâmico (38,6 mg), 0,235 mmol de DCC (48,5 mg) , 0,235 mmol de cassina (**28**, 70,0 mg) e 0,021 mmol de 4- DMAP (2,6 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 mL) é mantida sob agitação e t.a. até a esterificação completa, visualizada por CCD utilizando alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) como fase estacionária, eluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9,8:2. A reação foi finalizada filtrando-se o *N,N*-diciclohexiluréia formada, lavando-se com água destilada (2,0 mL), seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e o solvente evaporado em rota-evaporador.

### **3.7. Preparação do 3-O-[cinamoil]-cassina (JSTCC20):**

[0072] Dissolveu-se 1 eq. de ácido p-hidroxycinâmico em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, em atmosfera inerte, adicionando-se em seguida 2 eq. de trietilamina a 0°C. Ao sistema adiciona-se 1. eq. de MsCl e deixa-se sob agitação a temperatura ambiente até o consumo total do ácido de partida (~3 h). Então após formação do anidrido sulfônico adiciona-se a cassina (**28**) previamente dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mantendo a temperatura baixa por aproximadamente 30 minutos. Finalmente, elevou-se à t.a. deixando reagir até o consumo total do material da partida (~ 48 h). O acompanhamento da reação foi efetuado por análise por CCD utilizando alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) como fase estacionária e com mistura dos solventes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex/MeOH, em gradiente de concentração de 8:1,5:0,5 como fase móvel. A reação foi finalizada com a adição de 3,0 mL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, à 10%, e a fase orgânica separada por funil de separação, lavou-se com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrhou-se sob vácuo.

### **3.8. Preparação do 3-O-[4-aminobenzoil]-cassina (JSTCC25)**

[0073] Para obtenção do ácido *p*-aminobenzóico, adaptou-se metodologia descrita na literatura<sup>19</sup>, segundo a qual uma solução de 0,598 mmol de ácido *p*-

nitrobenzóico (100,00 mg), 3,342 mmol de Fe<sup>0</sup> (187,1 mg), 0,351 mmol de NH<sub>4</sub>Cl (18,8 mg) em EtOH/H<sub>2</sub>O (2:1, 5 mL) é mantida em refluxo a 100°C, e atmosfera inerte por aproximadamente 1 hora. O produto é filtrado e a reação finalizada com H<sub>2</sub>O destilada, o produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e o solvente evaporado em rota-evaporador. O produto foi caracterizado por ponto de fusão 187,7-196,4 °C (lit. 187-189 °C). O ácido *p*-aminobenzóico obtido foi utilizado para esterificação com a cassina (**28**) por reação com DCC, conforme descrição abaixo:

[0074] Uma solução de 0,214 mmol de ácido 4-aminobenzóico (29,31 mg), 0,235 mmol de DCC (48,5 mg), 0,235 mmol de cassina (**28**, 70,0 mg) e 0,021 mmol de 4- DMAP (2,6 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 mL) é mantida sob agitação e t.a. até a esterificação completa, visualizada por CCD utilizando alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) como fase estacionária, eluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9,8:2. A reação foi finalizada filtrando-se o *N,N*-diciclohexiluréia formada, lavando-se com água destilada (2,0 mL), seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e o solvente evaporado em rota-evaporador.

#### **Exemplo 4. Avaliação Farmacológica**

##### ***Animais***

[0075] Foram utilizados camundongos da linhagem Swiss (25-30g) machos ou fêmeas, adultos, com 6 a 8 semanas de idade. Todos os animais utilizados neste trabalho foram manipulados de acordo com normas estabelecidas pela Comissão de Ética Internacional para manuseio de animais em modelos de inflamação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFAL.

##### ***Substâncias utilizadas***

[0076] Foram utilizados derivados sintéticos da espectralina, ésteres benzóicos e cinâmicos da cassina, bem como aril-hidrazonas derivadas da cassina e fármacos padrões como a dipirona (10 mg/kg) e indometacina na concentração de 36 mg/kg. A administração das substâncias foi realizada 40 minutos antes

do início da experiência. As Tabelas 1 e 2 a seguir mostram em detalhes as estruturas dos compostos utilizados nos testes.

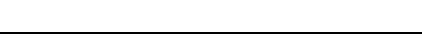
[0077] Tabela 1: Estrutura dos ésteres benzóicos e cinâmicos da cassina

ESTRUTURA BASE			
Substância	R	MM	rendimento
		MM= 297,00	
JSTCC06		471,0	27% (MsCl)
JSTCC07		443,0	26% (MsCl)
JSTCC08 (18, 22)		401,0	74% (DCC)
JSTCC11		417,0	20% (MsCl)
JSTCC20 (16,19)		427,0	34% (DCC)
JSTCC21		459,0	56% (DCC)

JSTCC24 (09)		446,0	73% (DCC)
JSTCC25		416,0	80% (DCC)

[0078] Tabela 2: Estrutura das aril-hidrazonas derivadas da cassina

Entrada	Código	Estrutura	Dados
1	CVPD43	 . HCl	<b>C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub></b> MW= 513,5
2	CVPD56 MMIC08	 . HCl	<b>C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>OCl</b> MW= 458
3	CVPD64 MMIC04	 . HCl	<b>C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O</b> MW= 437,5
4	CVPD65 MMIC03	 . HCl	<b>C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>OBr</b> MW= 502,4
5	CVPD68 MMIC01	 . HCl	<b>C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O</b> MW= 451,5
6	CVPD69 MMIC02	 . HCl	<b>C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O</b> MW= 451,5
7	MMIC05	 . HCl	<b>C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>4</sub></b> MW= 503,5

8	<b>CVPD50 CVPD51 MMIC07</b>		<b>C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O</b> MW= 423,5
9	<b>CVPD13 0</b>		<b>C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub></b> MW= 467,5

## **Teste de Contorções Abdominais Induzidos por Ácido Acético**

[0079] O perfil da antinociceção periférica foi avaliado através do ensaio de contorções abdominais induzidos por ácido acético em camundongos (COLLIER, 1968). As substâncias-teste foram administradas por via i.p e tinham como veículo a goma arábica 5%, para via oral e tween:água (1:99, V/V). Quarenta minutos após, foi feita a administração de ácido acético 0,1N (0,1ml/10g de peso) na cavidade peritoneal dos animais. Dez minutos após a injeção, as contorções foram contadas durante 20 minutos. Foram feitos controles do veículo e do ácido acético (controle positivo). Os resultados dos testes para os derivados aril-hidrazônicos estão resumidos na Tabela 3, enquanto que os resultados dos testes para os derivados benzílicos e cinamoílicos estão descritos na Tabela 4, que corresponde à Figura 5.

[0080] **Tabela 3.** Potência e eficácia dos derivados aril-hidrazônicos (i.p) e dipirona (i.p) no ensaio de contorções abdominais induzido por ácido acético.

Substâncias	DI <sub>50</sub>	EFEITO MÁXIMO
DIPIRONA	0,64 µmol/kg**	97 %
Indometacina	0,78 µmol/kg**	90 %
MMICO1	1,9µmol/kg**	100 %
MMICO2	0,12 µmol/kg**	91 %
MMICO3	8,22 µmol/kg**	100 %
MMICO4	4,95 pmol/kg**	87 %
MMICO5	0,14 pmol/kg**	69 %
MMICO7	13,24 µmol/kg**	94,5 %
MMICO8	2,11 µmol/kg**	100 %
CVPD43	6,15 µmol/kg**	100 %
CVPD130	13,81 µmol/kg**	94 %

Número de animais (7-8); \*\*p<0.01 (teste t-Student).

[0081] **Tabela 4** – Perfil anti-hiperalgésico da série de ésteres benzóicos e cinâmicos derivados da (-)-Cassina no ensaio de contorção abdominal induzida por AcOH

Substância	Dose ( $\mu\text{mol/kg}$ )	n <sup>a</sup>	<sup>b</sup> Número de contorções abdominais	Inibição (%)
Controle positivo	---	9	37,8 ± 2,2	---
<sup>c</sup> Dipirona	10	4	14,0±2,2	62,1%
JSTCC06	100	5	2,6 ± 1,4	93,0%
JSTCC07	100	4	1,5 ± 0,9	96,0%
JSTCC08	100	4	1,5 ± 1,0	96,0%
JSTCC20	100	3	0,0±0,0	100,0%
JSTCC21	100	3	7,3± 5,9	80,2%
JSTCC24	100	5	7,4±1,4	80,0%
JSTCC25	100	5	0,4±0,2	98,9%

<sup>a</sup>Número de animais; <sup>b</sup>resultados expressos em média ± epm; \*p<0.05 (ANOVA One Way seguido do teste de Dunnet test), <sup>c</sup>dose em mg/kg.

### Teste de Formalina

[0082] O ensaio consiste na injeção subcutânea de 20 $\mu\text{l}$  de uma solução de formaldeído 2,5% (V/V) – formaldeído diluído em salina – na face dorsal da pata traseira do animal após 1 hora da administração oral da substância teste (ou veículo na obtenção de controle). O ensaio é caracterizado por duas fases distintas: uma fase de dor aguda (1<sup>a</sup> fase) e outra de hiperalgesia (2<sup>a</sup>fase), sendo a 1<sup>a</sup> fase – ou os 5 primeiros minutos após injeção subplantar e a 2<sup>a</sup> fase – tempo entre 15 e 30 minutos após a injeção subplantar. O tempo que o camundongo permanece lambendo a pata durante estas duas fases foi registrado. (Figura 2) (HUNSKAAR, BERGER & HOLE, 1986). Os resultados

dos testes para os derivados aril-hidrazônicos estão resumidos na Figura 6, enquanto que os resultados dos testes para os derivados benzílicos e cinamoílicos estão descritos na Tabela 5 e Figura 7.

[0083] **Tabela 5** – Perfil anti-hiperalgésico da série de ésteres benzóicos e cinâmicos derivados da (-)-Cassina no teste de formalina

Substância	Dose ( $\mu\text{mol/kg}$ )	n <sup>a</sup>	<sup>b</sup> 1 <sup>a</sup> fase (neurogênica) Tempo (s)	<sup>b</sup> 1 <sup>a</sup> fase Inibição (%)	<sup>b</sup> 2 <sup>a</sup> fase (inflamatória) Tempo (s)	<sup>b</sup> 2 <sup>a</sup> fase Inibição (%)
Controle positivo	---	5	87 $\pm$ 4,9	---	205,0 $\pm$ 40,2	---
<sup>c</sup> Indometacina	36	5	37,8 $\pm$ 2,9	56,6%	32,1 $\pm$ 4,3	84,3%
JSTCC08	100	4	41,8 $\pm$ 7,7	52,0%	35,0 $\pm$ 24,3	83,0%
JSTCC20	100	5	47,4 $\pm$ 4,8	45,5%	34,4 $\pm$ 7,3	83,2%
JSTCC21	100	4	70,0 $\pm$ 10,8	21,0%	147,5 $\pm$ 18,0	28,1%
JSTCC24	100	4	46,5 $\pm$ 5,5	46,3%	81,0 $\pm$ 11,0	60,5%
JSTCC25	100	4	54,0 $\pm$ 9,8	38,0%	158,3 $\pm$ 29,6	28,0%

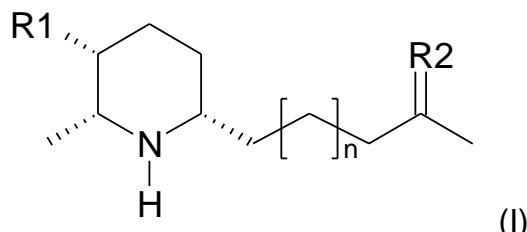
<sup>a</sup>Número de animais; <sup>b</sup>resultados expressos em média  $\pm$  epm; <sup>c</sup>p<0,05 (ANOVA One Way seguida do teste de Dunnet test), <sup>c</sup>dose em mg/kg.

[0084] Os versados na arte valorizarão imediatamente os importantes benefícios decorrentes do uso da presente invenção. Variações na forma de concretizar o conceito inventivo aqui exemplificado devem ser compreendidas como dentro do espírito da invenção e das reivindicações anexas.

### Reivindicações

**DERIVADOS PIPERIDÍNICOS DA (-)-CASSINA E (-)-SPECTALINA,  
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E PROCESSOS  
PARA SUA PREPARAÇÃO**

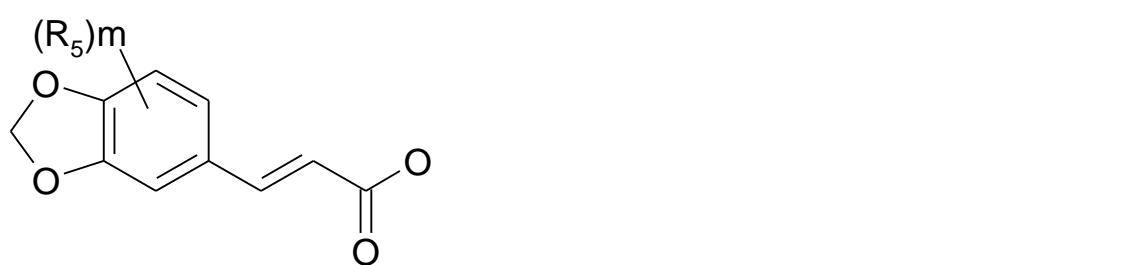
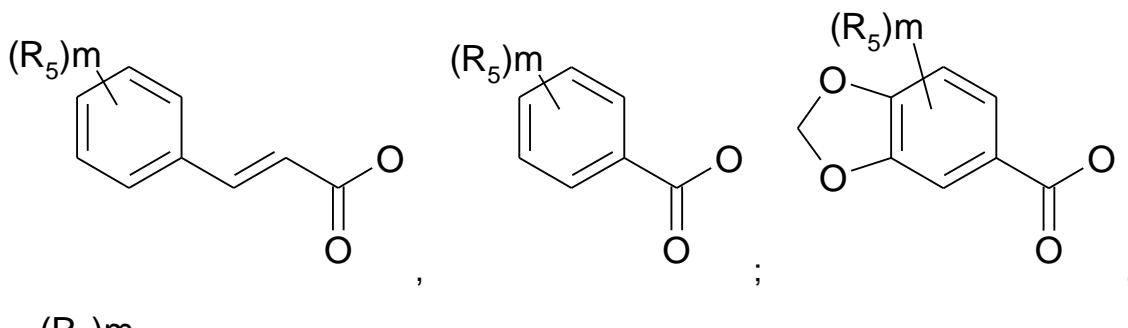
1. Derivados piperidínicos caracterizados por possuírem a fórmula geral (I):



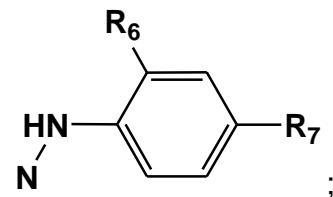
onde:

n é um número inteiro escolhido de 2 a 10;

R1 é escolhido do grupo que compreende OH,  $R_3R_4NOCO$ ,



m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;



R2 é escolhido do grupo que compreende O,

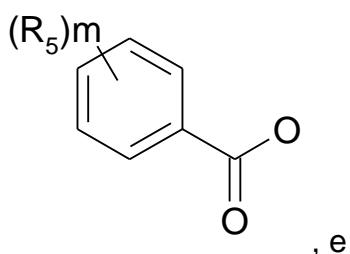
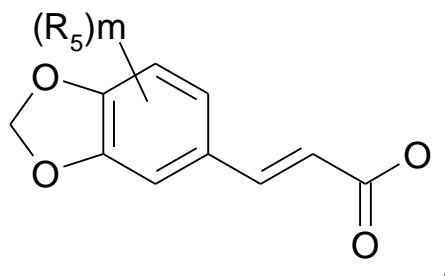
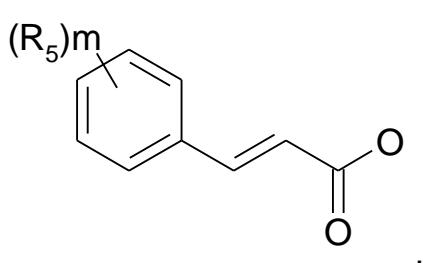
$R_3$  e  $R_4$  são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende grupos H, alquila C1-C7; benzila, fenila, arilalquila C1-C7;

$R_5$  é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, *ortho*-amino, *ortho*-nitro, *meta*-amino, *meta*-nitro, *para*-amino, ou *para*-nitro;

$R_6$  e  $R_7$  são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C1-C5)(C1-C5), F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH, OC1-C5, SO<sub>3</sub>H, CN, COO(C1-C5), SO<sub>3</sub>(C1-C5), S(C1-C5);

e/ou seus sais, isômeros farmaceuticamente aceitáveis.

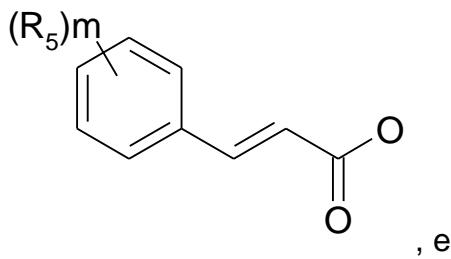
2. Derivado, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que quando  $R_2$  é O, n é 7,  $R_1$  é escolhido do grupo que compreende



$m$  é igual a 1;

$R_5$  é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, *para*-nitro, *para*-amino.

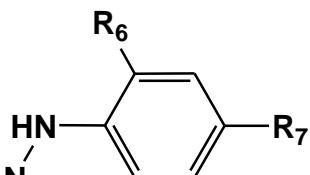
3. Derivado, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que quando  $R_2$  é O, n é 7,  $R_1$  é



m é igual a 2;

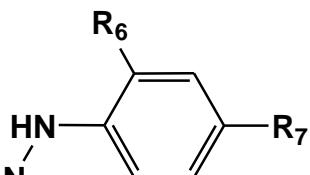
$R_5$  é escolhido do grupo que compreende hidroxila.

4. Derivado, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de



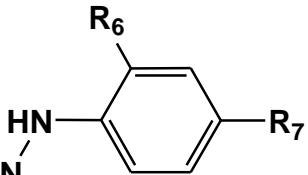
que quando  $R_1 = OH$ ,  $n=7$ ,  $R_2 = N$ ,  $R_6 = H$ ,  $R_7$  é escolhido do grupo que compreende Cl, CH<sub>3</sub>, Br, SO<sub>3</sub>H, H e COOH e mistura dos mesmos.

5. Derivado, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de



que quando  $R_1 = OH$ ,  $n=7$ ,  $R_2 = N$  e  $R_6 = CH_3$  ou  $NO_2$ ,  $R_7=R_6$ .

6. Derivado, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de

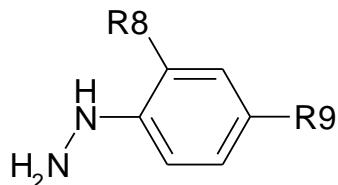


que quando  $R_1 = OH$ ,  $n=7$ ,  $R_2 = N$  e  $R_6 = C_2H_5$ ,  $R_7 = H$ .

7. Processo de produção de derivados piperidínicos da (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender as etapas de:

a) reagir a (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina com pelo menos um composto selecionado do grupo que compreende:

- aril hidrazinas de fórmula:



onde R8 e R9 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C1-C5)(C1-C5), F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH, OC1-C5, SO<sub>3</sub>H,CN, COO(C1-C5), SO<sub>3</sub>(C1-C5), S(C1-C5);

- isocianatos de fórmula geral R<sub>10</sub>-N=C=O onde R<sub>10</sub> é escolhido do grupo que compreende H, alquila C1-C7, benzila, fenila, e arilalquila C1-C7;

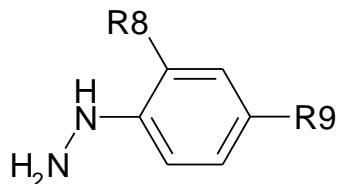
- cloretos de carbamoíla de fórmula geral R<sub>11</sub>-NR<sub>12</sub>-COCl onde R<sub>11</sub> e R<sub>12</sub> são, independentemente, escolhido do grupo que compreende H, alquila C1-C7, benzila, fenila, arilalquila C1-C7;

- intermediários reativos;

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pela reação da (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina com aril-hidrazinas compreender as etapas de:

a) dissolver a cassina e/ou (-)-Spectralina;

b) adicionar uma aril-hidrazina de fórmula:



onde R8 e R9 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C1-C5)(C1-C5), F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH, OC1-C5, SO<sub>3</sub>H,CN, COO(C1-C5), SO<sub>3</sub>(C1-C5), S(C1-C5);

c) adicionar um ácido forte concentrado;

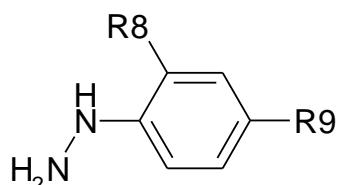
d) aquecer até o refluxo.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pela (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina ser dissolvida em CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOH, MeOH e/ou DMSO.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo ácido forte ser HCl.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pela reação da (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina com aril-hidrazinas compreender as etapas de:

a) adicionar uma aril-hidrazina de fórmula:



onde R8 e R9 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C1-C5)(C1-C5), F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH, OC1-C5, SO<sub>3</sub>H, CN, COO(C1-C5), SO<sub>3</sub>(C1-C5), S(C1-C5);

e (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina em um suporte;

b) adicionar um catalisador;

c) elevar a temperatura por meio de microondas.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo suporte da etapa a) ser pelo menos uma argila escolhida do grupo que compreende caolinita, montmorilonita dos tipos K-5, K10, K20, K30, KSF, KSF/O, montmorilonita de ferro, beidelita, saponita, hectorita, stevensita, nontronita, smectita, silica gel e/ou mistura dos mesmos.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo suporte da etapa a) ser a argila montmorilonita K10.

14. Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo catalisador da etapa b) ser escolhido do grupo que compreende as argilas montmorilonita.

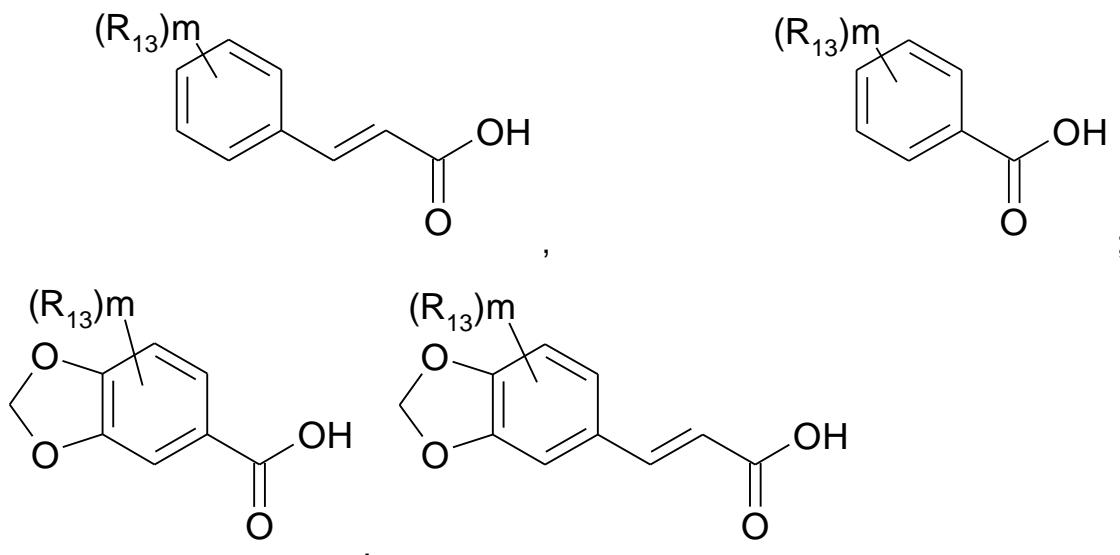
15. Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo catalisador utilizado na etapa b) ser a argila montmorilonita K10.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pela reação da (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina com isocianatos de fórmula geral  $R_{10}-N=C=O$  onde  $R_{10}$  é escolhido do grupo que compreende H, alquila C1-C7, benzila, fenila, e arilalquila C1-C7; acontecer na presença de uma base e de  $CH_2Cl$ .

17. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pela reação da (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina com cloretos de carbamoíla de fórmula geral  $R_{11}-NR_{12}-COCl$  onde  $R_{11}$  e  $R_{12}$  são, independentemente, escolhido do grupo que compreende H, alquila C1-C7, benzila, fenila, arilalquila C1-C7; acontecer na presença de uma base e  $CH_3CN$ .

18. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pela produção dos intermediários reativos compreender a etapa de:

a.1) reação de um ácido de fórmula:

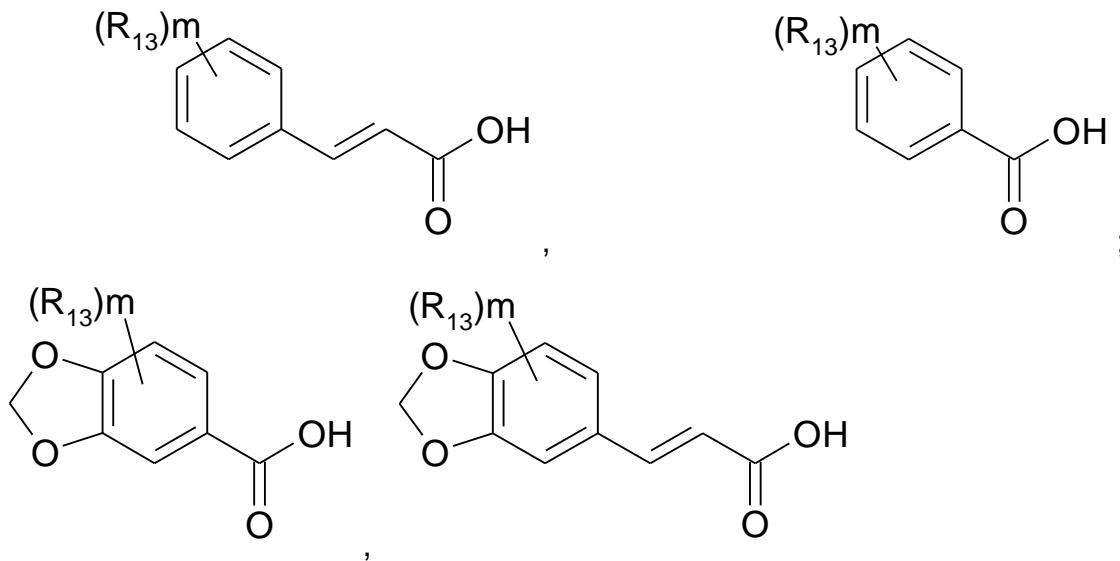


onde m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;

$R_{13}$  é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, *orto*-amino, *ortho*-nitro, *meta*-amino, *meta*-nitro, *para*-amino, ou *para*-nitro;

com MsCl em atmosfera de  $N_2$  e na presença de trietilamina; ou

a.2) reação de um ácido de fórmula:



onde m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;

$R_{13}$  é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, *orto*-amino, *ortho*-nitro, *meta*-amino, *meta*-nitro, *para*-amino, ou *para*-nitro; com DCC na presença de 4-DMAP;

19. Processo, de acordo com as reivindicações 7 e 18, caracterizado pela reação da (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina com os intermediários reativos compreender as etapas de:

- a) adicionar a (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina e o intermediário reativo em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e
- b) manter a mistura reacional sob agitação.

20. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pela (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina ser obtida de um processo que compreende as seguintes etapas:

- a) coletar um material vegetal rico em (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina;
- b) opcionalmente secar e/ou moer o material de a);
- c) suspender o material em etanol;
- d) opcionalmente filtrar e/ou concentrar a suspensão da etapa c);
- e) dissolver o extrato etanólico em uma mistura  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ ;
- f) extrair a solução da etapa e) com  $\text{AcOEt}$  ou  $\text{CHCl}_3$ ;
- g) extrair a solução da etapa f) com  $\text{HCl}$ ;
- h) opcionalmente fracionar a solução da etapa g) em coluna de adsorção.

21. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo material vegetal rico em (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina a ser utilizado é coletado de qualquer parte da planta, tais como das flores, folhas, frutos, caule e sementes de espécies ricas em (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina.

22. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo material vegetal rico em (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina ser flores de *Senna spectabilis*.

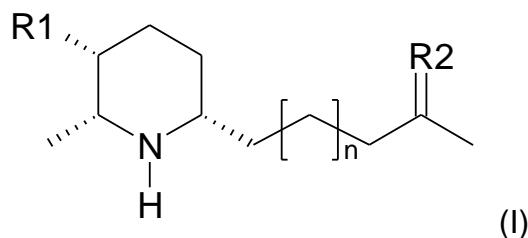
23. Processo, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pela coluna de adsorção do item h) ser escolhida do grupo que compreende as

colunas de adsorção tais como as colunas de sílica, de alumina ou a mistura dos mesmos.

24. Processo, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pela coluna de adsorção do item h) ser coluna de alumina.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender:

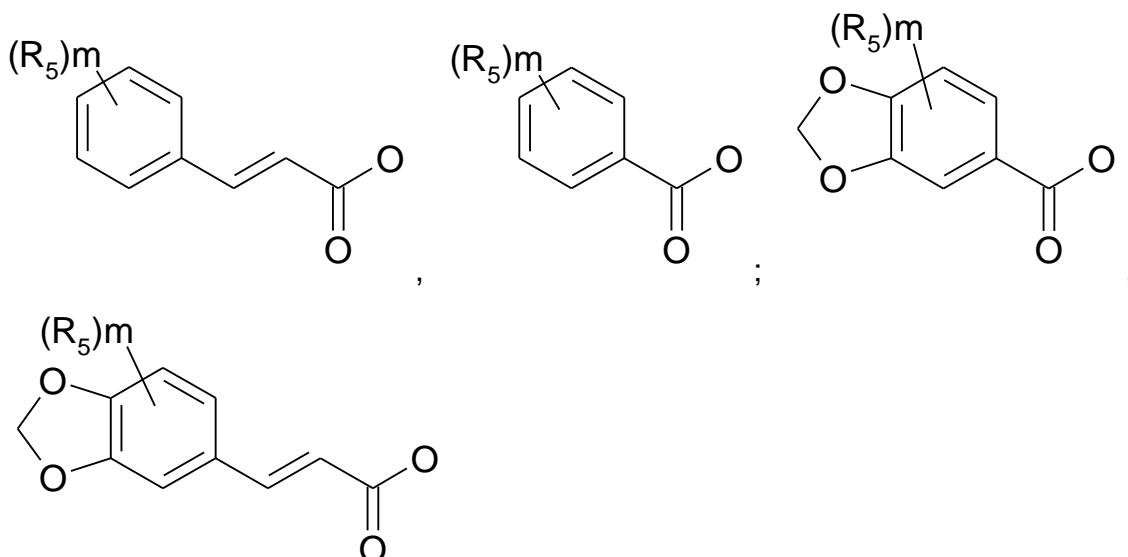
a) um composto de fórmula geral (I):



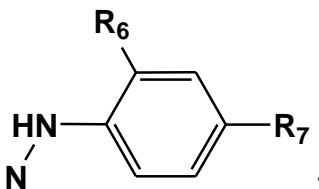
onde:

n é um número inteiro escolhido de 2 a 10;

R1 é escolhido do grupo que compreende OH,  $\text{R}_3\text{R}_4\text{NOCO}$ ,



m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;



R2 é escolhido do grupo que compreende O, ;

R3 e R4 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende grupos H, alquila C1-C7; benzila, fenila, arilalquila C1-C7;

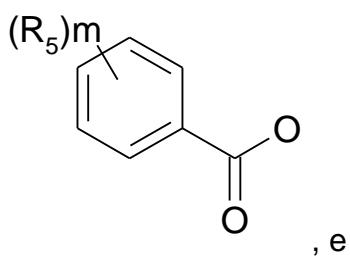
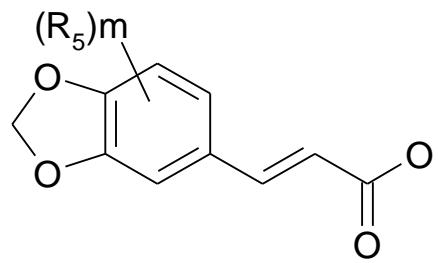
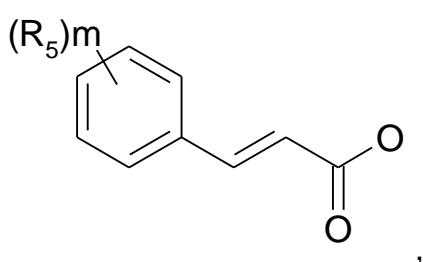
R5 é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, *ortho*-amino, *ortho*-nitro, *meta*-amino, *meta*-nitro, *para*-amino, ou *para*-nitro;

R6 e R7 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C1-C5)(C1-C5), F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH, OC1-C5, SO<sub>3</sub>H, CN, COO(C1-C5), SO<sub>3</sub>(C1-C5), S(C1-C5);

e/ou seus sais, isômeros farmaceuticamente aceitáveis; e

b) um veículo farmaceuticamente aceitável.

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que quando R<sub>2</sub> é O, n é 7, R<sub>1</sub> é escolhido do grupo que compreende

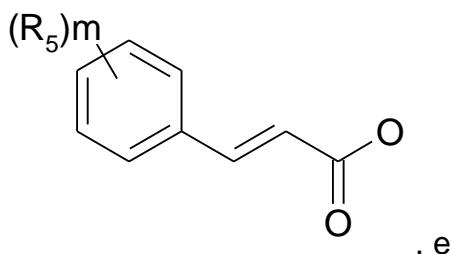


, e

m é igual a 1;

R<sub>5</sub> é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, para-nitro, para-amino.

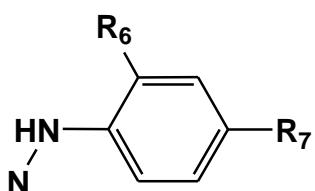
27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que quando R<sub>2</sub> é O, n é 7, R<sub>1</sub> é



m é igual a 2;

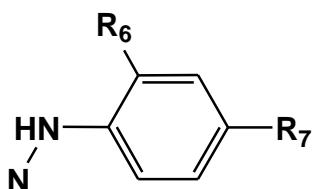
R<sub>5</sub> é escolhido do grupo que compreende hidroxila.

28. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25,



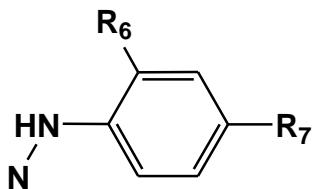
caracterizado pelo fato de que quando R<sub>1</sub> = OH, n=7, R<sub>2</sub> = , R<sub>6</sub> = H, R<sub>7</sub> é escolhido do grupo que compreende Cl, CH<sub>3</sub>, Br, SO<sub>3</sub>H, H e COOH e mistura dos mesmos.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25,



caracterizado pelo fato de que quando R<sub>1</sub> = OH, n=7, R<sub>2</sub> = e R<sub>6</sub> = CH<sub>3</sub> ou NO<sub>2</sub>, R<sub>7</sub>=R<sub>6</sub>.

30. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25,



caracterizado pelo fato de que quando R<sub>1</sub> = OH, n=7, R<sub>2</sub> = e R<sub>6</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> = H.

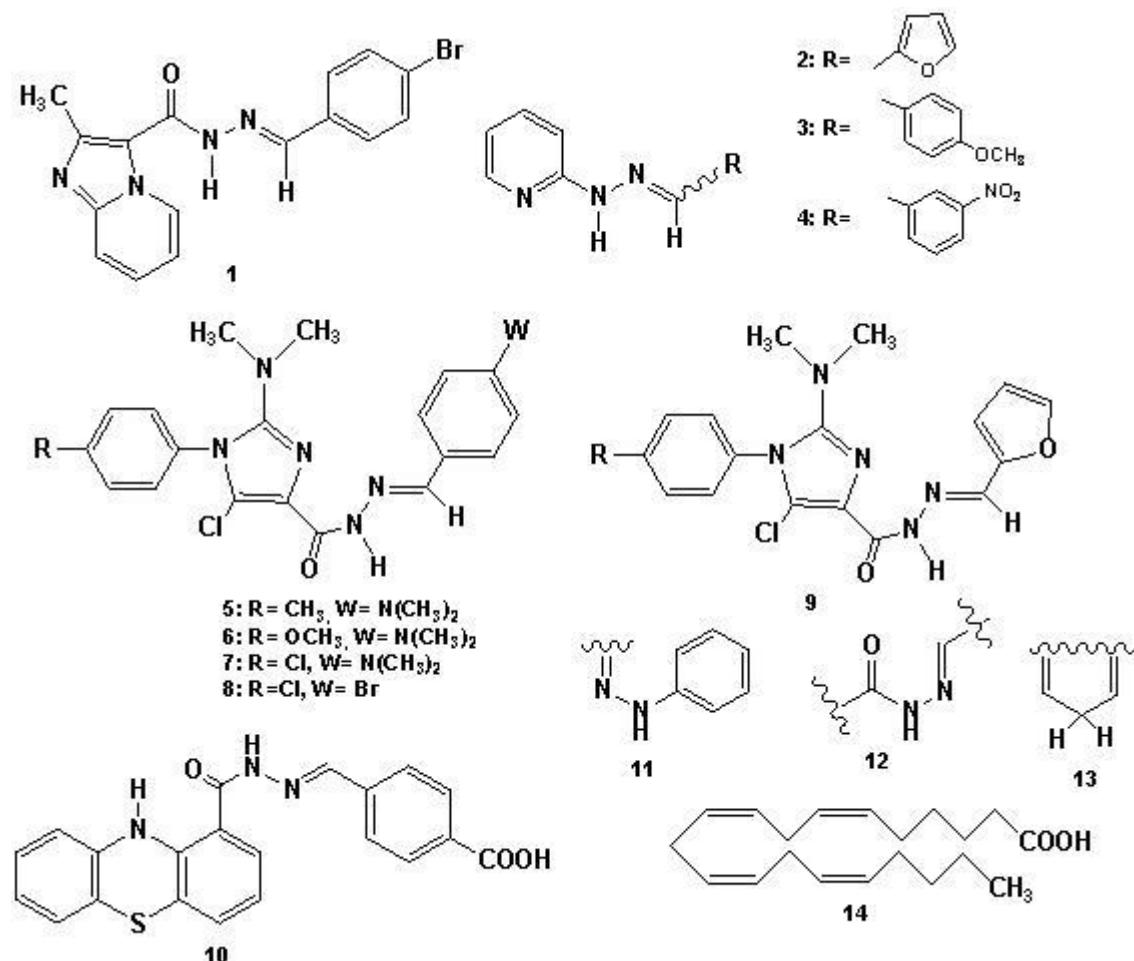


FIGURA 1

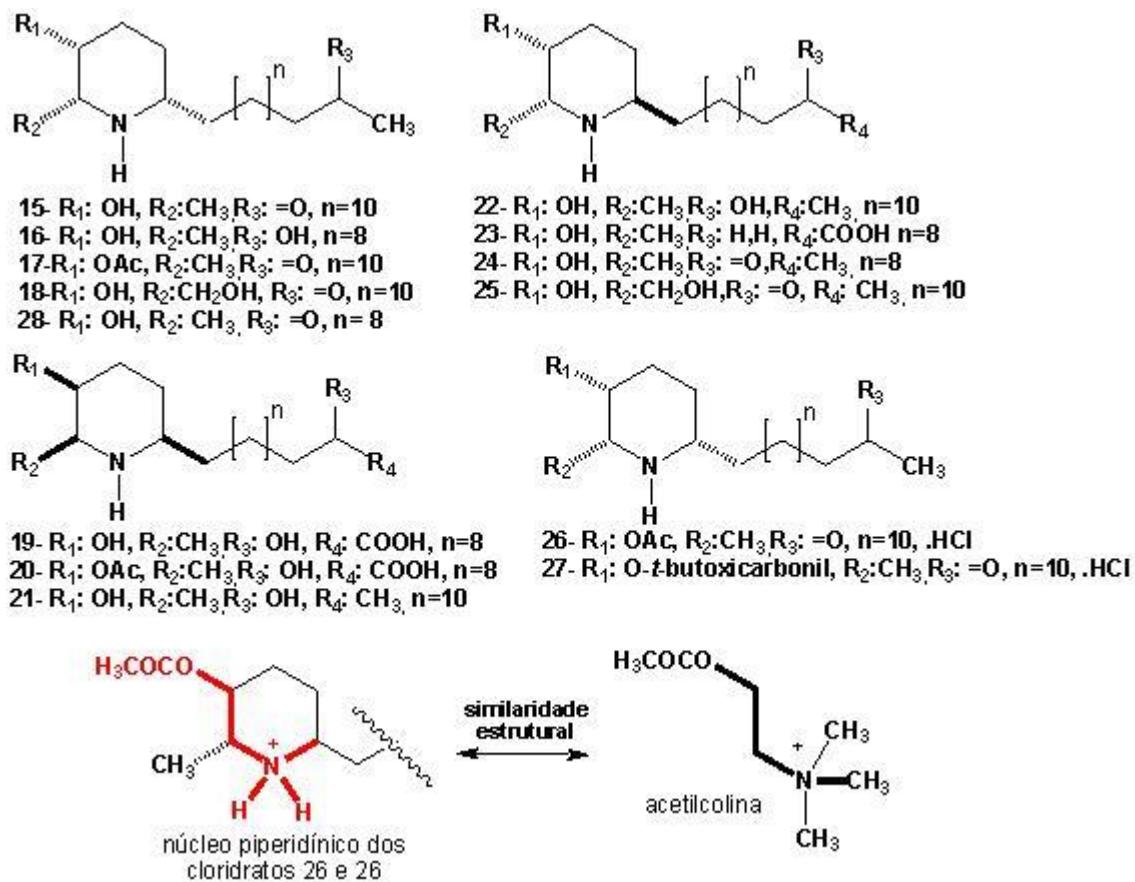
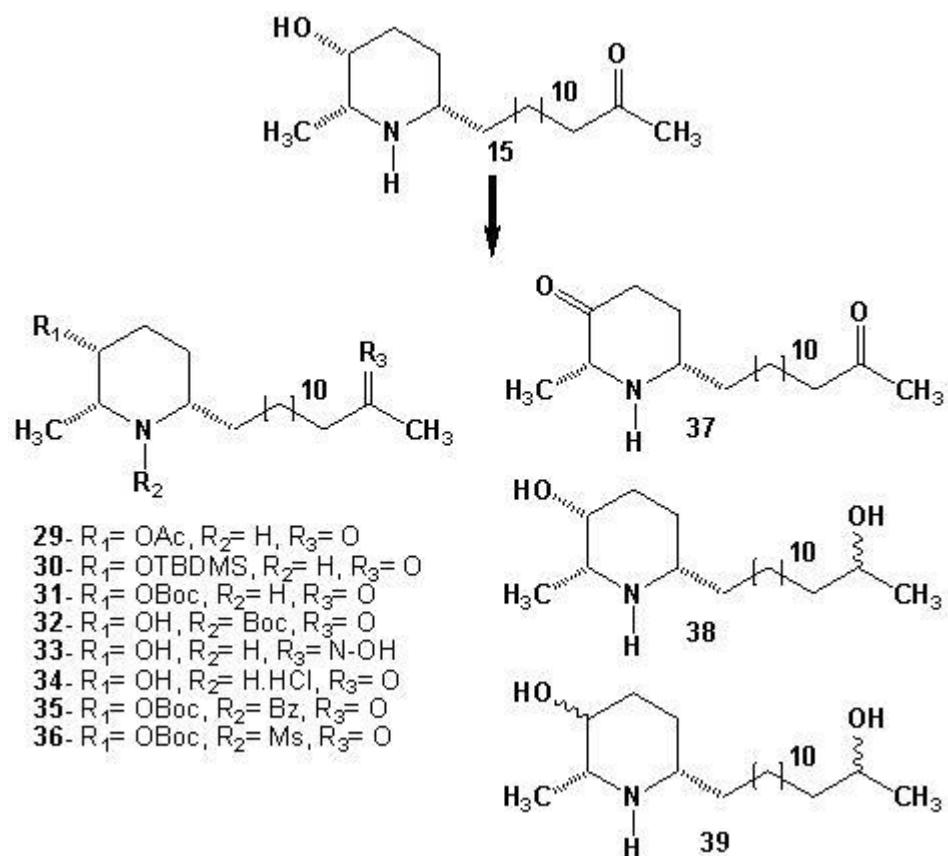


FIGURA 2



### FIGURA 3

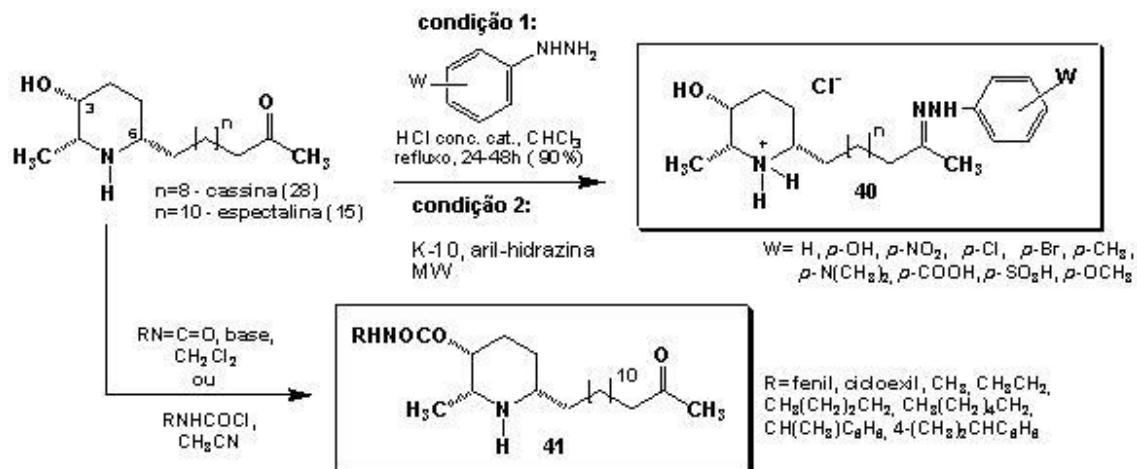


FIGURA 4

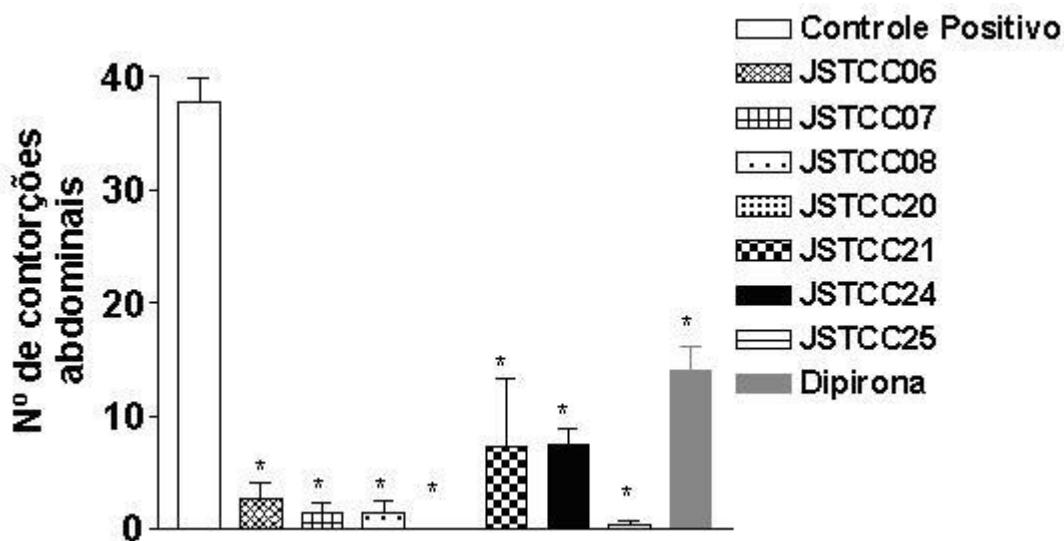


FIGURA 5

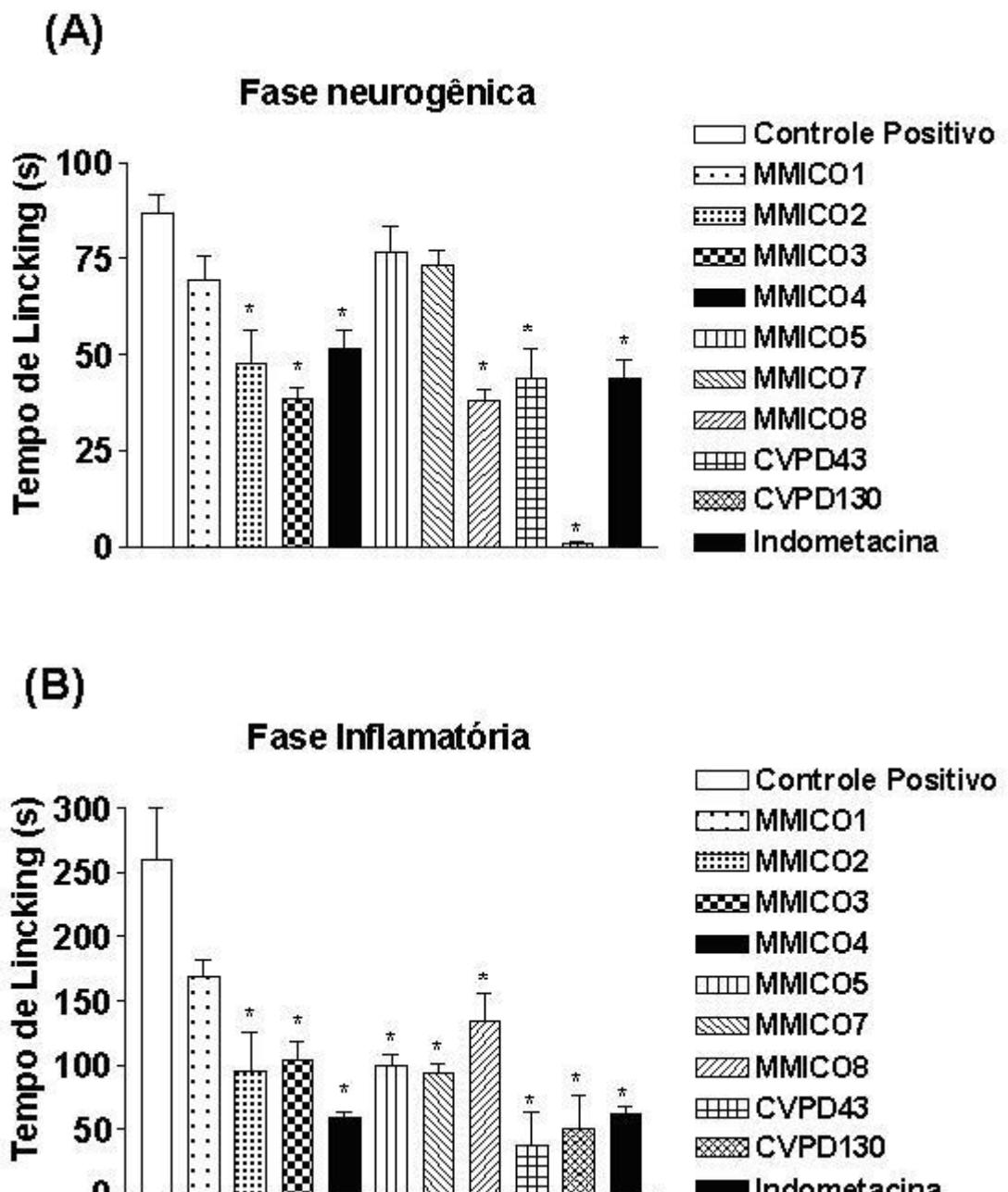


FIGURA 6

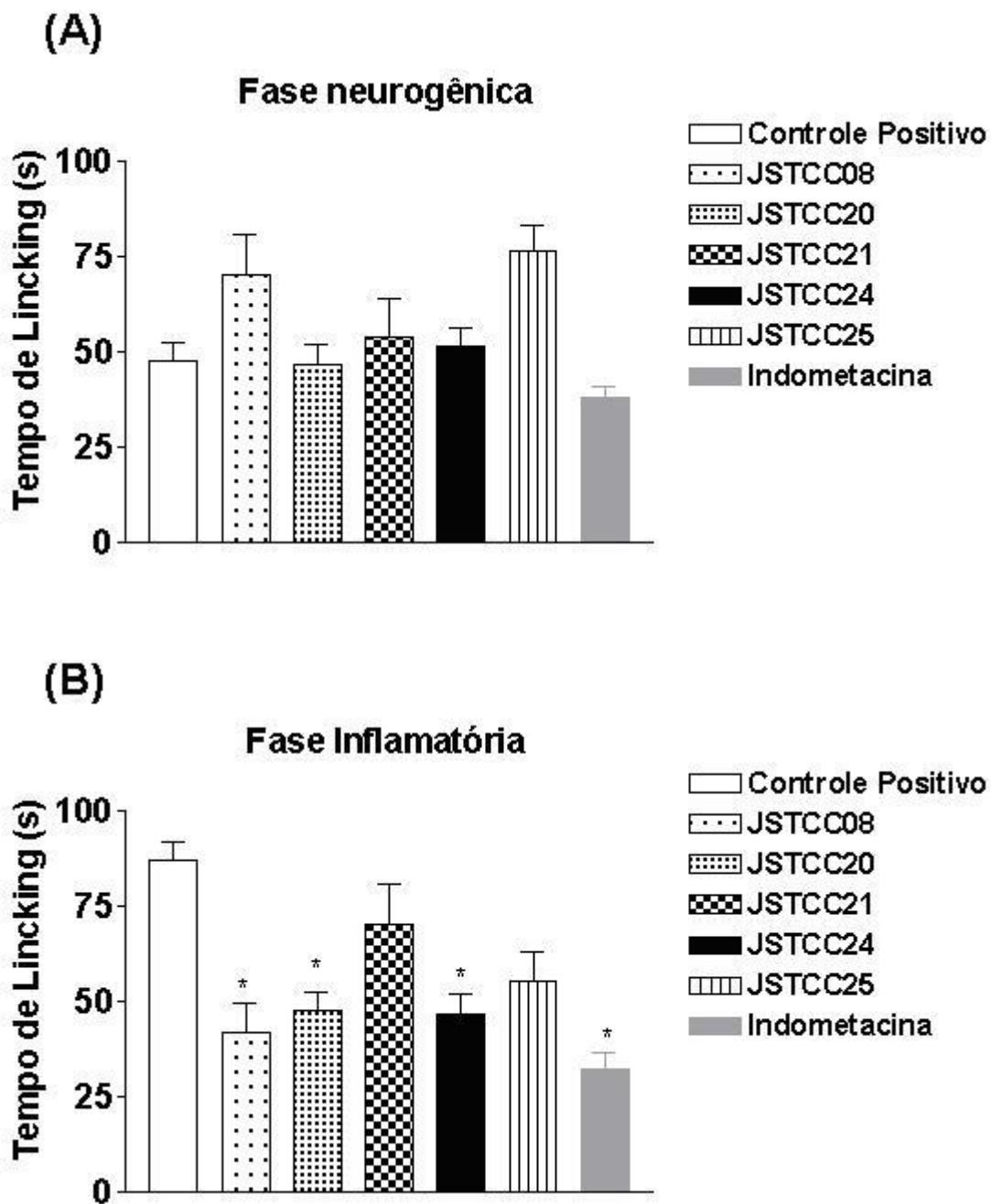


FIGURA 7