

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

(21) **PI0704074-1 A2**



(22) Data de Depósito: 29/08/2007
(43) Data da Publicação: 05/01/2010
(RPI 2035)

(51) Int.Cl.:
C07D 211/42 (2009.01)
C07D 419/02 (2009.01)
A61K 31/445 (2009.01)
A61K 31/4525 (2009.01)
A61P 29/00 (2009.01)

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

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO - UNESP, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFEMAS - UNIFAL

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

(57) Resumo: DERIVADOS PIPERIDÍNICOS DA (-)-CASSINA E (-)-SPECTALINA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO. A presente invenção proporciona derivados piperidínicos, em especial a arilhidrazonas e/ou ésteres cinâmicos e/ou benzóicos derivados da (-)-Cassina, e/ou (-)-Spectralina de acordo com fórmula geral (1). Em especial, tais compostos apresentam atividade analgésica e anti-inflamatória em ensaios farmacológicos, podendo ser úteis no tratamento de doenças inflamatórias incluindo neuropatias como a Doença de Alzheimer. Também são descritos: um processo para a preparação destes compostos; e composições farmacêuticas contendo os mesmos.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

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

5

Campo da Invenção

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
10 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.

15

Antecedentes da Invenção

Processos oxidativos e a influência da inflamação no progresso da DA

Os processos redox desempenham importante papel na geração aeróbica de energia. Espécies oxidantes, sub-produtos das reações de
20 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).

A idéia de que a inflamação no tecido cerebral possa contribuir para o
25 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
30 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 α_1 -antiquimiotripsina (α_1 -ACT) que é encontrada em plaquetas amilóides. A α_1 -ACT pode, então, ligar-se ao peptídeo β -amilóide e modular a formação de fibrilas da proteína (*Cur. Med. Chem.* **2002**, 9, 83).

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

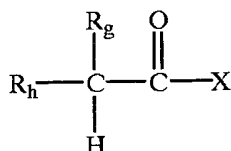
A busca por novos agentes antiinflamatórios e analgésicos tem levado ao planejamento e à descoberta de inúmeras acil- e aril-hidrazonas ativas de diversos padrões moleculares. O grupo do Prof. Eliezer J. Barreiro tem se destacado internacionalmente pela síntese de vários ligantes ativos capazes de atuar 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; *Il Fármaco* **2002**, 57, 999; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3149).

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** (*Il 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

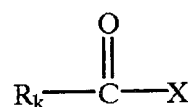
contribuem para a inibição do sítio ativo das enzimas catabólicas oxidativas ciclooxygenase (COX) e 5-lipooxygenase (LOX), responsáveis pela biossíntese de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (*Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3149).

- 5 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.

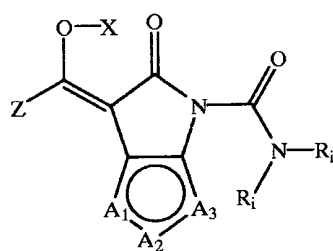
10 O documento US 6,593,347 relata uma série de heterocíclicos com atividade antiinflamatória de estruturas gerais (A, B, C e D) bem diferentes da estrutura dos compostos da presente invenção.



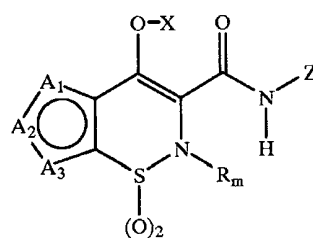
(A)



(B)

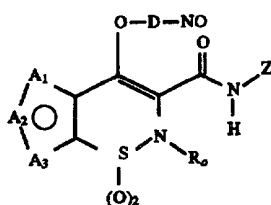


(C)

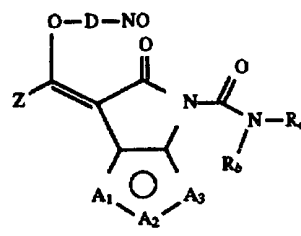


(D)

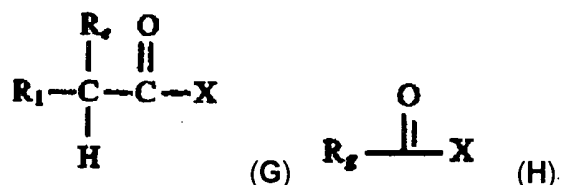
- 15 O documento US 5,703,073 relata séries de agentes anti-inflamatórios de estruturas gerais (E, F, G e H)



(E)

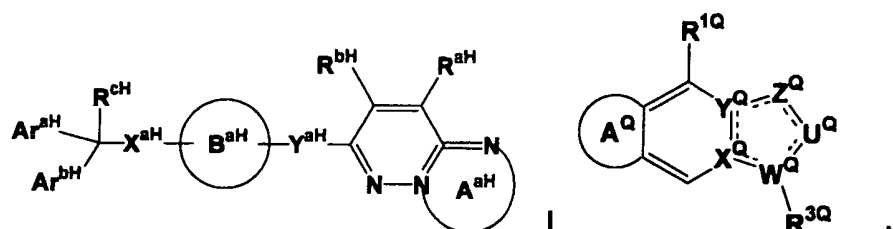


(F)



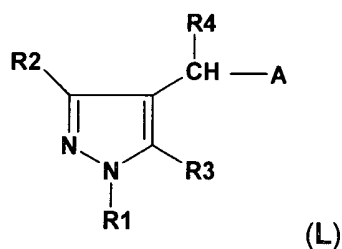
Há apenas 3 documentos que relacionam a atividade anti-inflamatória de séries que contém aril-hidrazonas: EP 1 671 962, US 4,325,962 e US 6,960,611.

- 5 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.

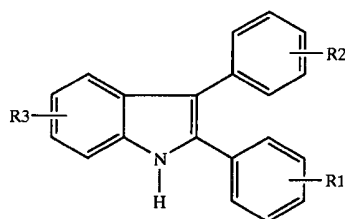


- Além disso, neste documento, as aril-hidrazonas possuem atividade
 10 inibitória específica contra a quinase c-Jun N-terminal, fato que não ocorre com os compostos propostos na presente invenção.

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



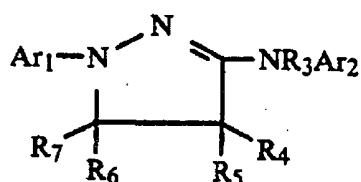
- O documento US 6,960,611 relata uma série de derivados com atividade anti-inflamatória especificamente inibidores da enzima ciclooxigenase 2. Estrutura geral destes derivados (M) também é bem diferente da estrutura geral
 20 dos derivados da presente invenção.



(M)

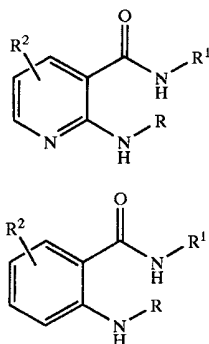
Não há nenhum outro documento que relate derivados de aril-hidrazonas com atividade anti-inflamatória.

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



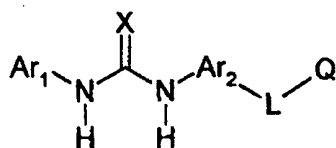
(N)

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



(O)

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



(P)

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

5

Descrição botânica de *Senna spectabilis*

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 sinonímias botânicas

10 *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

15 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

20 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

25 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).

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.

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.

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).

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.

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 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2002; Viegas Jr. C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Miranda, A. L. P.; Resumos da 26ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2003).

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.

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-arilidrazonas (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.

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*.

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.

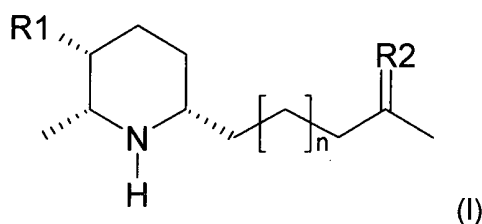
A diversidade de atividade biológica observada para os alcalóides piperidínicos de *S. spectabilis* e de seus derivados semissintéticos despertou o interesse pelo estudo de REA analgésica e antiinflamatória para derivados da (-)-Cassina (**28**), visando a obtenção de agentes analgésicos e antiinflamatórios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

Objeto da Invenção

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

- 5 É outro dos objetos da presente invenção proporcionar processos de preparação de uma série derivados da (-)-Cassina (**28**) e da (-)-Spectalina (**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-aril-hidrazonas preparadas a partir
- 10 de reações envolvendo a função C=O da cadeia lateral da (-)-Cassina (**28**) e da (-)-Spectalina (**15**) e seus homólogos, obtidos do extrato etanólico de flores de *Senna spectabilis*.

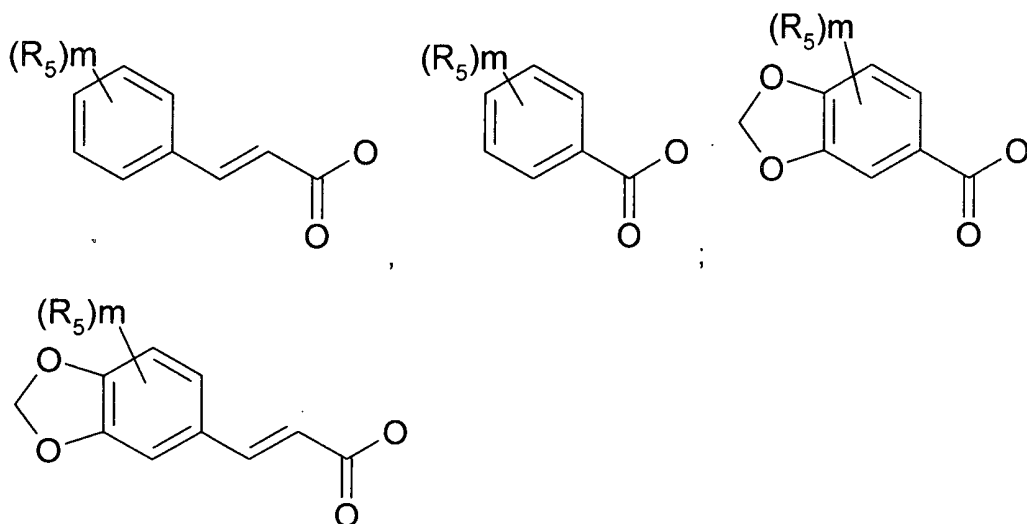
Os derivados da presente invenção possuem fórmula geral (I):



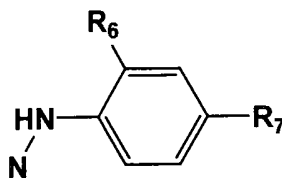
- 15 onde:

n é um número inteiro escolhido de 2 a 10;

R1 é escolhido do grupo que compreende OH, R₃R₄NOCO,



m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;



R₂ é escolhido do grupo que compreende O, N ;

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

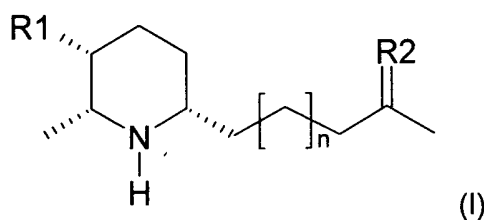
5 R₅ é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-clicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-ariloxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-haletos, *orto*-carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-clicloalcoxila, *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*-clicloalcoxila, *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;

20 R₆ e R₇ são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO₂, NH₂, N(C1-C5)(C1-C5), F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH, OC1-C5, SO₃H, CN, COO(C1-C5), SO₃(C1-C5), S(C1-C5);

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

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

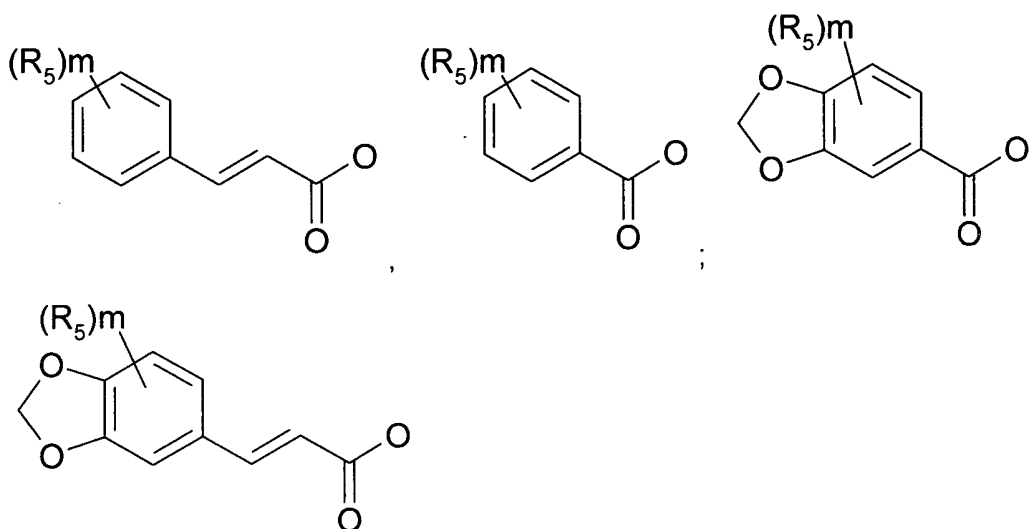
25 a) um composto de fórmula geral (I)



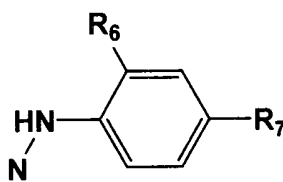
onde:

n é um número inteiro escolhido de 2 a 10;

R_1 é escolhido do grupo que compreende OH, R_3R_4NOCO ,



m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;



R_2 é escolhido do grupo que compreende O, N ;

R_3 e R_4 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende
10 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*-clicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-
ariloxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-
sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-haletos, *orto*-carboalcoxila, *orto*-
15 carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-
cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-clicloalcoxila, *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*-clicloalcoxila, *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;

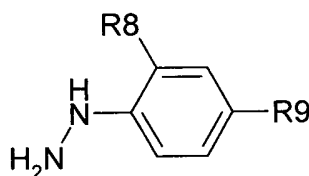
R_6 e R_7 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO_2 , NH_2 , $\text{N}(\text{C1-C5})(\text{C1-C5})$, F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH , OC1-C5 , SO_3H , CN , $\text{COO}(\text{C1-C5})$, $\text{SO}_3(\text{C1-C5})$, $\text{S}(\text{C1-C5})$;

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

b) um veículo farmacêuticamente aceitável.

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:

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



onde R_8 e R_9 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO_2 , NH_2 , $\text{N}(\text{C1-C5})(\text{C1-C5})$, F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH , OC1-C5 , SO_3H , CN , $\text{COO}(\text{C1-C5})$, $\text{SO}_3(\text{C1-C5})$, $\text{S}(\text{C1-C5})$;

c) adicionar um ácido forte concentrado;

d) aquecer até o refluxo.

Em especial, a (-)-Cassina e/ou a (-)-Spectralina é dissolvida em solventes orgânicos como o CHCl_3 , CH_2Cl_2 , EtOH, MeOH ou DMSO.

O ácido forte utilizado na reação, é o HCl.

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.

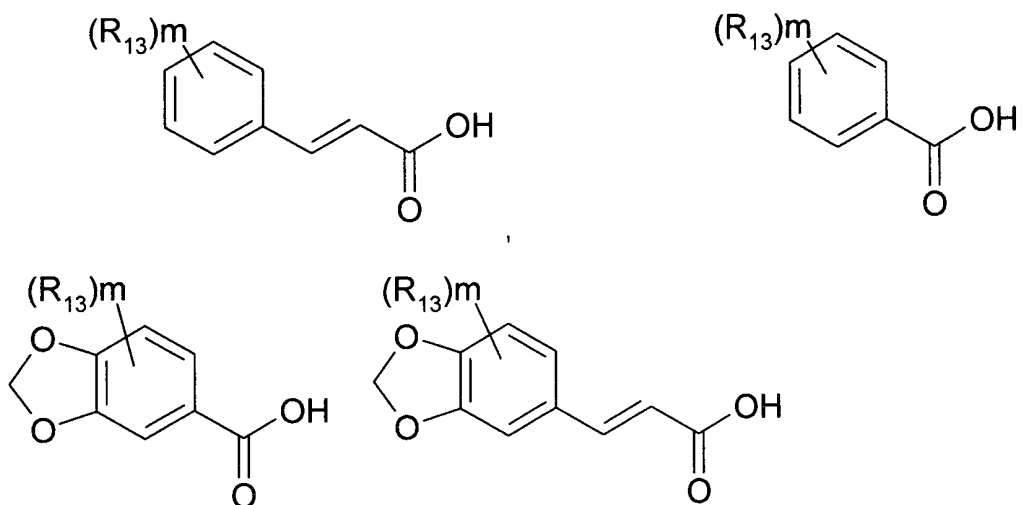
- 5 Em especial, o suporte é escolhido do grupo das argilas que são compostos que compreendem os minerais filossilicáticos hidratados, aluminosos de baixa cristalinidade e diminutas dimensões (partículas menores do que 1/256 mm ou 4 μ m de diâmetro) como a caolinita, montmorilonita (dos tipos K5, K10,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

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:

- 15 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 carbamoila de fórmula geral $R_{11}-NR_{12}-COCl$ onde R_{11} e R_{12} são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende 20 H, alquila C1-C7, benzila, fenila, arilalquila C1-C7; e/ou
- c) Intermediários reativos.

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

- a.1) reação de um ácido de fórmula:

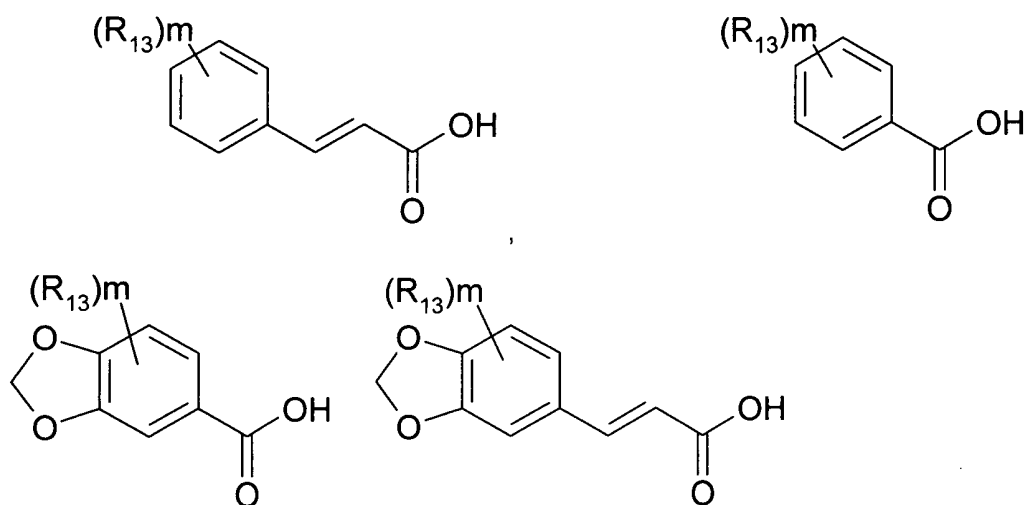


onde m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;

R_{13} é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-clícloalcoxila, *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*-clícloalcoxila, *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*-clícloalcoxila, *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 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*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-clícloalcoxila, *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*-clícloalcoxila, *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*-clícloalcoxila, *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;

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

a) 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:H₂O;
- 5 f) extrair a solução da etapa e) com AcOEt ou CHCl₃;
- g) extrair a solução da etapa f) com HCl;
- h) opcionalmente fracionar a solução da etapa g) em coluna de adsorção.

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*.

A coluna de adsorção a ser utilizada no fracionamento da (-)-Cassina e/ou (-)-Spectalina 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.

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

20 Breve Descrição das Figuras

A Figura 1 mostra diversos compostos ativos com substituintes acil- e aril-hidrazônicos pertencentes ao estado da técnica.

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

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

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

30 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).

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).

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

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

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 farmacêuticamente aceitáveis.

Exemplo 1. Obtenção da matéria prima

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*.

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:H₂O (8:2), extraído com hexano para remoção de substâncias graxas e com AcOEt ou

CHCl₃. O extrato AcOEt ou CHCl₃ foi submetido à extração ácido-base com 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

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 CHCl₃ ou outro solvente adequado, como por exemplo CH₂Cl₂, EtOH, MeOH ou DMSO, com adição de 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 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. A série congênere de piridinil-carbamatos (**41**) poderá ser obtida a partir de **28**, por reação com isocianatos ou cloretos de carbamoila convenientemente escolhidos em meio básico (Figura 4).

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

Em balão de duas bocas, munido de condensador de refluxo, dissolveu-se 100 mg (0,3367 mmol) de (-)-Cassina em 10 mL de CHCl₃, seguido da adição da aril-hidrazina correspondente (1eq. molar) e 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

5

Instrumentação e Reagentes

As análises por Ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas em Espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker modelos AC-200F (4,7 Tesla), operando em frequência de 200 MHz para núcleos de hidrogênio e
10 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.

15 **Solventes**

Os solventes utilizados nos experimentos foram solventes comerciais tratados previamente conforme procedimentos de rotina ("Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, Oxford, 3rd ed., 1988).

Nos experimentos de RMN foram utilizados clorofórmio-*d* 99,8%
20 ACROS Organics e metanol-*d*₄ Cambridge Isotope Laboratories, Inc., e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

Suportes cromatográficos

Nos experimentos de cromatografia em camada delgada foram
25 utilizadas placas comerciais Merck de sílica gel 60, com indicador de fluorescência (UV₂₅₄) e 0,20 mm de espessura e placas comerciais Macherey-Nagel de alumina neutra com indicador de fluorescência (UV₂₅₄) e com 0,20 mm de espessura.

30 **Reveladores**

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).

5 Recentemente, Romeiro e colaboradores (trabalho apresentado durante a 28ª 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
10 de ésteres cinamoílicos e benzóicos da cassina. Outra abordagem de preparação dos ésteres desejados foi a utilização de díciclo-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
15 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)

20 Dissolveu-se 0,168 mmol de ácido 3,4-metilenodioxicinâmico (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 $0^\circ C$. 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. Adicionou-se, então, a cassina (**28**, 50,0 mg,
25 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).

O acompanhamento da reação foi efetuado por análise por CCD utilizando alumina (Al_2O_3) como fase estacionária, eluída com $CH_2Cl_2/MeOH$
30 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 MgSO₄, filtrados e evaporados no rota-evaporador. O produto bruto foi purificado em coluna de alumina neutra, eluída com CHCl₂/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).

5

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

Dissolveu-se 0,168 mmol de ácido *p*-hidroxicinâmico (27,6 mg) em CH₂Cl₂ (3,00 mL) em atmosfera de N₂, seguido da adição de 0,336 mmol de trietilamina (0,047 mL) a 0°C. 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 CH₂Cl₂, 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 (Al₂O₃) como fase estacionária, eluída com CH₂Cl₂/Hex/MeOH 8:1,5:0,5. A reação foi finalizada com adição de 3 mL de sol. aq. de Na₂CO₃ 10% e a fase orgânica foi separada em funil de separação. Os extratos orgânicos foram lavados com sol. saturada de NaCl, secos com MgSO₄, filtrados e evaporados no rota-evaporador. O produto bruto foi purificado em coluna de alumina neutra, eluída com CHCl₂/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).

25

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

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 CH₂Cl₂ (5,0 mL), foi mantida sob agitação e t.a. até a esterificação completa, visualizada por CCD utilizando alumina (Al₂O₃) como fase estacionária, eluída com CH₂Cl₂/MeOH 9,8:2. A reação foi finalizada

30

filtrando-se o N,N-diciclohexiluréia formado, lavando-se com água destilada (0,05 mL), seco com MgSO_4 , filtrado e o solvente evaporado em rota-evaporador. Rendimento 74%.

5 **3.4. Preparação do 3-O-[4-nitrobenzoil]-cassina (JSTCC24)**

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_2Cl_2 (5,0 mL), é mantida sob agitação e t.a. até a esterificação completa, visualizada por CCD utilizando alumina (Al_2O_3) como fase estacionária, eluída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 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_4 , filtrado e o solvente evaporado em rota-evaporador. Rendimento de 73%.

15 **3.5. Preparação do 3-O-[2-hidroxibenzoil]-cassina (JSTCC11)**

Dissolveu-se 0,168 mmol de ácido 2-hidroxibenzóico (26,9 mg) em CH_2Cl_2 (3,0 mL) em atmosfera de N_2 , 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 0,01 mL de MsCl . 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). O acompanhamento da reação foi efetuado por análise por CCD utilizando alumina (Al_2O_3) como fase estacionária, eluída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 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_4 , filtrados e evaporados no rota-evaporador. O produto bruto foi purificado em coluna de alumina

neutra, eluída com $\text{CHCl}_2/\text{MeOH}$ (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-diidroxicinamoil]-cassina (JSTCC 21)

5 Uma solução de 0,214 mmol de ácido 3,4-dihidroxicinâmico (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_2Cl_2 (3,0 mL) é mantida sob agitação e t.a. até a esterificação completa, visualizada por CCD utilizando alumina (Al_2O_3) como fase estacionária, eluída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9,8:2. A reação foi finalizada
10 filtrando-se o *N,N*-diciclohexiluréia formada, lavando-se com água destilada (2,0 mL), seco com MgSO_4 , filtrado e o solvente evaporado em rota-evaporador.

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

15 Dissolveu-se 1 eq. de ácido *p*-hidroxicinâmico em CH_2Cl_2 , 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_2Cl_2 ,
20 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_2O_3) como fase estacionária e com mistura dos solventes $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}/\text{MeOH}$, em gradiente de concentração de 8:1,5:0,5 como fase
25 móvel. A reação foi finalizada com a adição de 3,0 mL de Na_2CO_3 , à 10%, e a fase orgânica separada por funil de separação, lavou-se com solução saturada de NaCl , secou-se com MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se sob vácuo.

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

30 Para obtenção do ácido *p*-aminobenzóico, adaptou-se metodologia descrita na literatura¹⁹, segundo a qual uma solução de 0,598 mmol de ácido *p*-

nitrobenzóico (100,00 mg), 3,342 mmol de Fe^0 (187,1 mg), 0,351 mmol de NH_4Cl (18,8 mg) em $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (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_2O destilada, o produto foi extraído com CH_2Cl_2 , seco com MgSO_4 , filtrado e o solvente evaporado em rota-evaporador. O produto foi caracterizado por ponto de fusão $187,7\text{-}196,4^\circ\text{C}$ (lit. $187\text{-}189^\circ\text{C}$). O ácido *p*-aminobenzóico obtido foi utilizado para esterificação com a cassina (**28**) por reação com DCC, conforme descrição abaixo:

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_2Cl_2 (3,0 mL) é mantida sob agitação e t.a. até a esterificação completa, visualizada por CCD utilizando alumina (Al_2O_3) como fase estacionária, eluída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 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_4 , filtrado e o solvente evaporado em rota-evaporador.

Exemplo 4. Avaliação Farmacológica

20 Animais

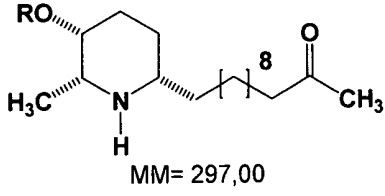
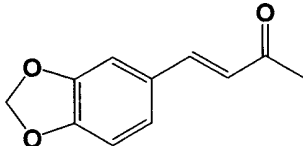
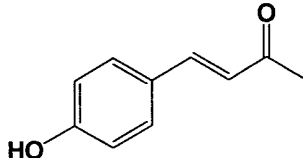
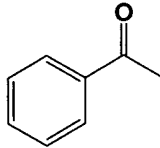
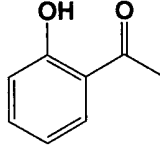
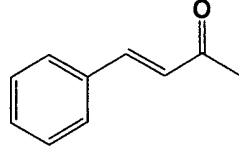
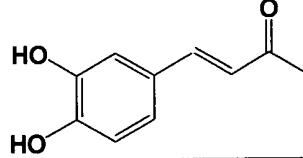
Foram utilizados camundongos da linhagem Swiss (25-30g) machos ou fêmeas, adultos, com 6 a 8 semanas de idade. Todos os animais utilizados neste trabalho foram manipulados de acordo com normas estabelecidas pela Comissão de Ética Internacional para manuseio de animais em modelos de inflamação e aprovado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

Substâncias utilizadas

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.

Tabela 1: Estrutura dos ésteres benzóicos e cinâmicos da cassina

ESTRUTURA BASE			
 MM= 297,00			
Substância	R	MM	rendimento
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)

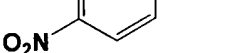
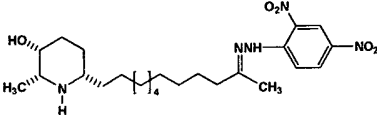
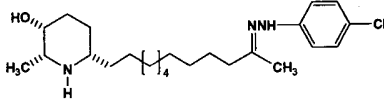
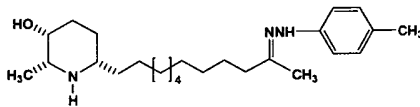
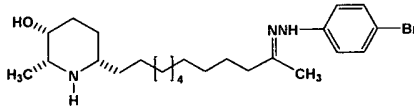
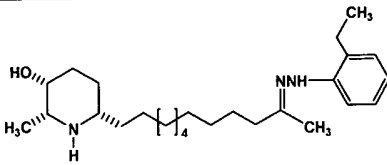
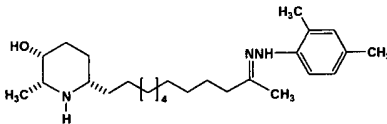
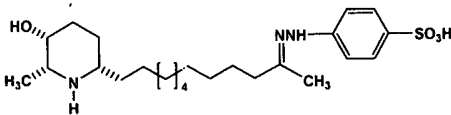
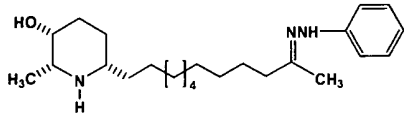
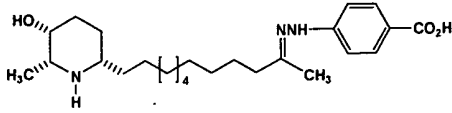
JSTCC24 (09)		446,0	73% (DCC)
JSTCC25		416,0	80% (DCC)

Tabela 2: Estrutura das aril-hidrazonas derivadas da cassina

Entrada	Código	Estrutura	Dados
1	CVPD43	 . HCl	$C_{24}H_{39}N_5O_5$ MW= 513,5
2	CVPD56 MMIC08	 . HCl	$C_{24}H_{40}N_3OCl$ MW= 458
3	CVPD64 MMIC04	 . HCl	$C_{25}H_{43}N_3O$ MW= 437,5
4	CVPD65 MMIC03	 . HCl	$C_{24}H_{40}N_3OBr$ MW= 502,4
5	CVPD68 MMIC01	 . HCl	$C_{26}H_{45}N_3O$ MW= 451,5
6	CVPD69 MMIC02	 . HCl	$C_{26}H_{45}N_3O$ MW= 451,5
7	MMIC05	 . HCl	$C_{24}H_{41}N_3SO_4$ MW= 503,5

8	CVPD50 CVPD51 MMIC07	 <chem>CC1(C)CC(O)CCN1CCCCC(=NNc2ccccc2)CCCCC</chem> . HCl	$C_{24}H_{41}N_3O$ MW= 423,5
9	CVPD13 0	 <chem>CC1(C)CC(O)CCN1CCCCC(=NNc2ccc(cc2)C(=O)O)CCCCC</chem> . HCl	$C_{25}H_{41}N_3O_3$ MW= 467,5

Teste de Contorções Abdominais Induzidos por Ácido Acético

O perfil da antinocicepção 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.

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 ₅₀	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).

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 (μmol/kg)	n ^a	^b Número de contorções abdominais	Inibição (%)
Controle positivo	---	9	37,8 ± 2,2	---
^c 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%

- 5 ^aNúmero de animais; ^bresultados expressos em média ± epm; *p<0.05 (ANOVA One Way seguido do teste de Dunnet test), ^cdose em mg/kg.

Teste de Formalina

- 10 O ensaio consiste na injeção subcutânea de 20μl 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^a fase) e outra de hiperalgesia (2^a fase),
 15 sendo a 1^a fase – ou os 5 primeiros minutos após injeção subplantar e a 2^a 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.

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

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

^aNúmero de animais; ^bresultados expressos em média ± epm; *p<0.05 (ANOVA One Way seguido do teste de Dunnet test), ^cdose em mg/kg.

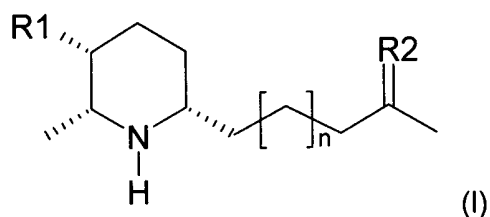
10 Os versados na arte valorizarão imediatamente os importantes benefícios decorrentes do uso da presente invenção. Variações na forma de concretizar o conceito inventivo aqui exemplificado devem ser compreendidas como dentro do espírito da invenção e das reivindicações anexas.

Reivindicações

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

5

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

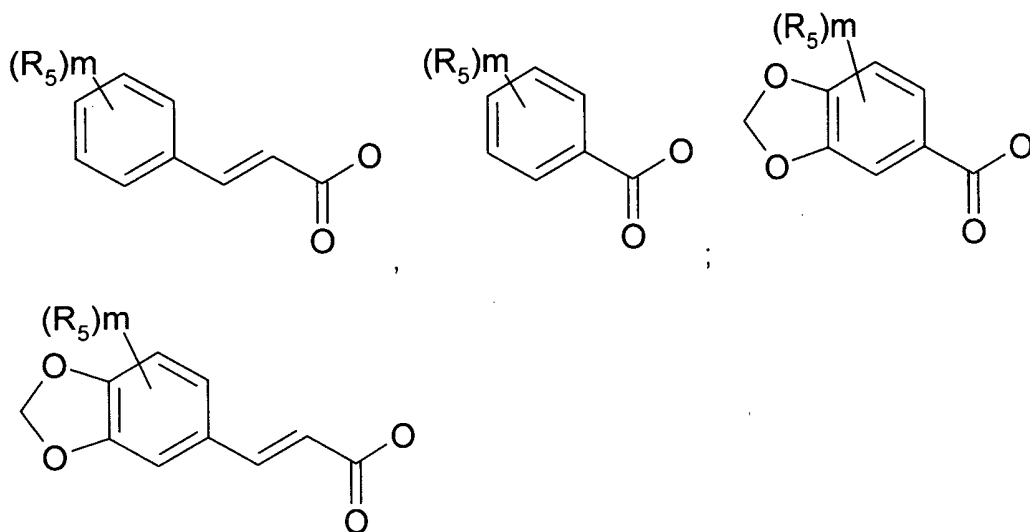


onde:

10

n é um número inteiro escolhido de 2 a 10;

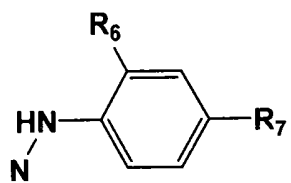
R1 é escolhido do grupo que compreende OH, R₃R₄NOCO,



m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;

15

R2 é escolhido do grupo que compreende O,



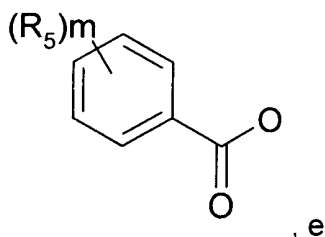
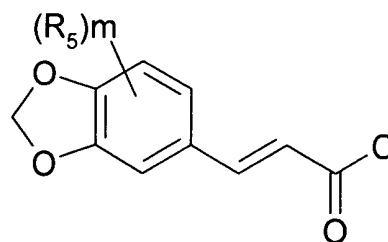
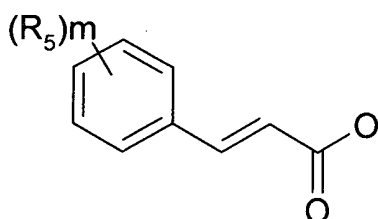
R₃ e R₄ são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende grupos H, alquila C1-C7; benzila, fenila, arilalquila C1-C7;

R₅ é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-clicloalcoxila, *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*-clicloalcoxila, *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*-clicloalcoxila, *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;

R₆ e R₇ são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO₂, NH₂, N(C1-C5)(C1-C5), F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH, OC1-C5, SO₃H, CN, COO(C1-C5), SO₃(C1-C5), S(C1-C5);

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

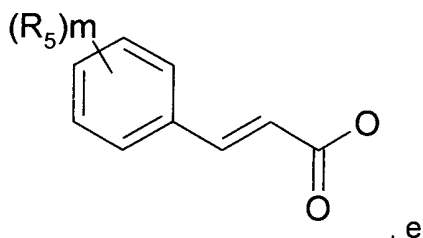
2. Derivado, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que quando R₂ é O, n é 7, R₁ é escolhido do grupo que compreende



m é igual a 1;

R₅ é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, para-nitro, para-amino.

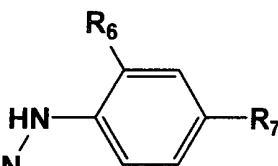
3. Derivado, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que quando R₂ é O, n é 7, R₁ é

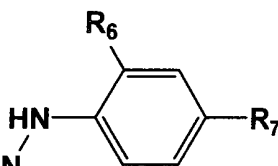


10 m é igual a 2;

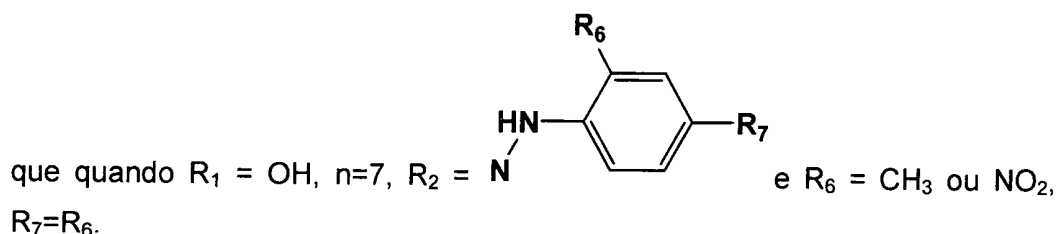
R₅ é escolhido do grupo que compreende hidroxila.

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



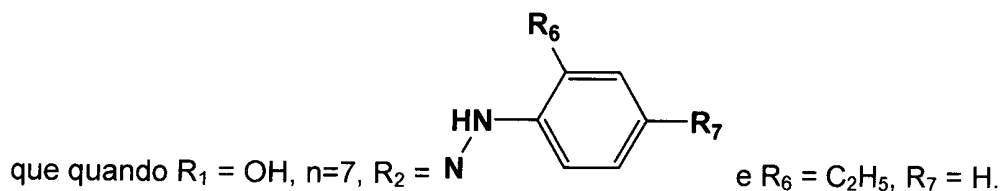
que quando R₁ = OH, n=7, R₂ = N , R₆ = H, R₇ é escolhido do grupo que compreende Cl, CH₃, Br, SO₃H, H e COOH e mistura dos mesmos.

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



5

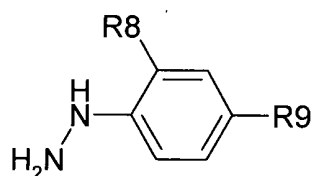
6. Derivado, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de



7. Processo de produção de derivados piperidínicos da (-)-Cassina e/ou
10 (-)-Spectralina 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:



15 onde R_8 e R_9 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO_2 , NH_2 , $\text{N}(\text{C}1-\text{C}5)(\text{C}1-\text{C}5)$, F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH , $\text{OC}1-\text{C}5$, SO_3H , CN, $\text{COO}(\text{C}1-\text{C}5)$, $\text{SO}_3(\text{C}1-\text{C}5)$, $\text{S}(\text{C}1-\text{C}5)$;

- isocianatos de fórmula geral $\text{R}_{10}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ onde R_{10} é escolhido do grupo que compreende H, alquila C1-C7, benzila, fenila, e arilalquila C1-C7;
20

- cloretos de carbamoila 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;

- intermediários reativos;

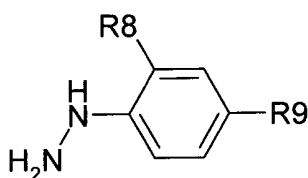
5

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;

10

b) adicionar uma aril-hidrazina de fórmula:



onde R_8 e R_9 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO_2 , NH_2 , $N(C_1-C_5)(C_1-C_5)$, F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH, OC1-C5, SO_3H , CN, $COO(C_1-C_5)$, $SO_3(C_1-C_5)$, $S(C_1-C_5)$;

15

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 $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , EtOH, MeOH e/ou DMSO.

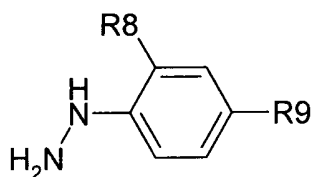
20

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

25

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_2 , NH_2 , $\text{N}(\text{C}1-\text{C}5)(\text{C}1-\text{C}5)$, F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH , $\text{OC}1-\text{C}5$, SO_3H , CN, $\text{COO}(\text{C}1-\text{C}5)$, $\text{SO}_3(\text{C}1-\text{C}5)$, $\text{S}(\text{C}1-\text{C}5)$;

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

b) adicionar um catalisador;

c) elevar a temperatura por meio de microondas.

10 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, sílica gel e/ou mistura dos mesmos.

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

20 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.

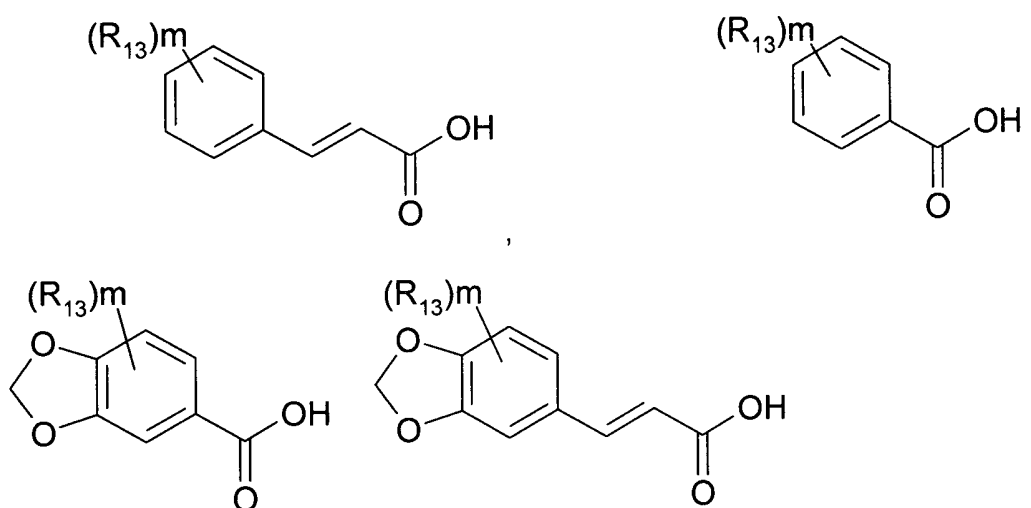
25 16. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pela reação da (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina com isocianatos de fórmula geral $\text{R}_{10}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ onde R_{10} é escolhido do grupo que compreende H, alquila C1-C7,

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
 5 reação da (-)-Cassina e/ou (-)-Spectralina com cloretos de carbamoila de fórmula geral $\text{R}_{11}\text{-NR}_{12}\text{-COCl}$ 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 .

10 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:



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

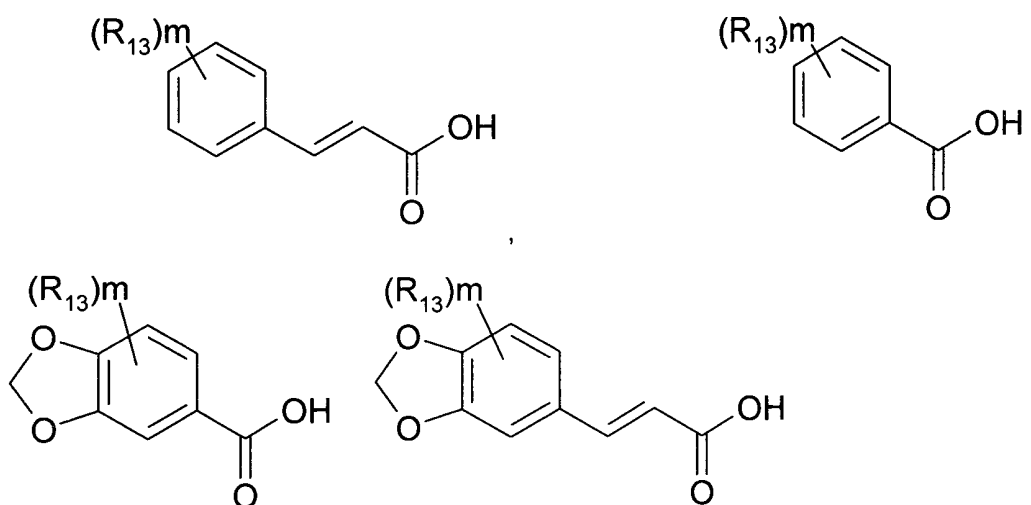
R_{13} é escolhido do grupo que compreende hidrogênio, hidroxila, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-clicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-ariloxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-haletos,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

5 *para*-amino, *para*-amido, *para*-haletos, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotioalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro;

com MsCl em atmosfera de N₂ e na presença de trietilamina; ou

a.2) reação de um ácido de fórmula:



10

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*-clicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-ariloxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas,

15 *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-haletos, *orto*- carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-clicloalcoxila, *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*-clicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-ariloxila, *para*-sulfonas, *para*- sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas,

20

para-amino, para-amido, para-haletos, para-carboalcoxila, para-carbotioalcoxila, para-trihaloalcano, para-ciano ou para-nitro; com DCC na presença de 4-DMAP;

5 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 CH_2Cl_2 ; e

10 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:

15 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 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$;

20 f) extrair a solução da etapa e) com AcOEt ou CHCl_3 ;

g) extrair a solução da etapa f) com HCl ;

h) opcionalmente fracionar a solução da etapa g) em coluna de adsorção.

25 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.

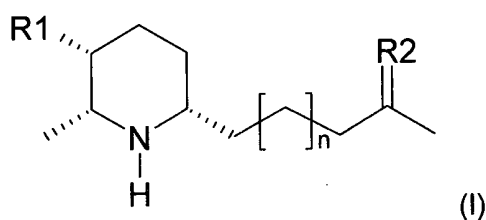
22. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo material vegetal rico em (-)-Cassina e/ou (-)-Spectalina ser flores de *Senna spectabilis*.

5 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.

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

25. Composição farmacêutica caracterizada por compreender:

a) um composto de fórmula geral (I):

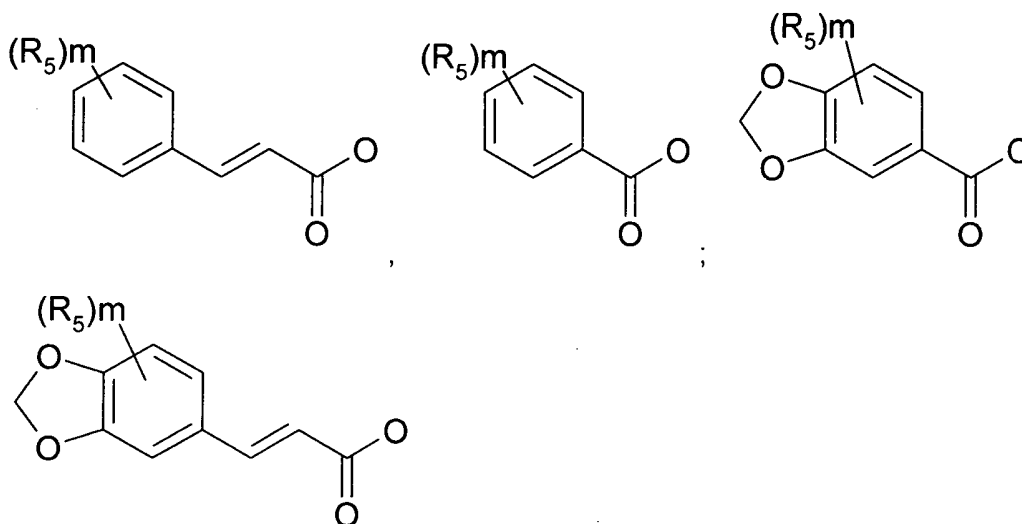


15

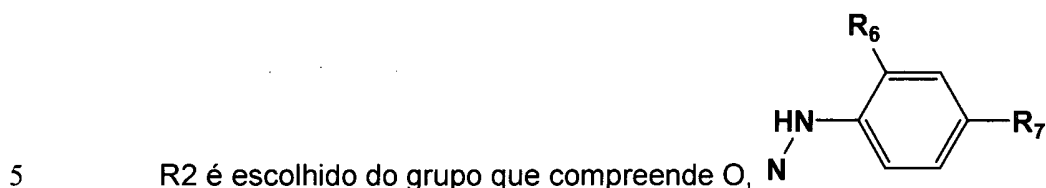
onde:

n é um número inteiro escolhido de 2 a 10;

R1 é escolhido do grupo que compreende OH, $R_3R_4\text{NOCO}$,



m é um número inteiro escolhido de 1 a 5;



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, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-clicloalcoxila, *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*-clicloalcoxila, *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*-clicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-ariloxila, *para*-sulfonas, *para*-sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas,

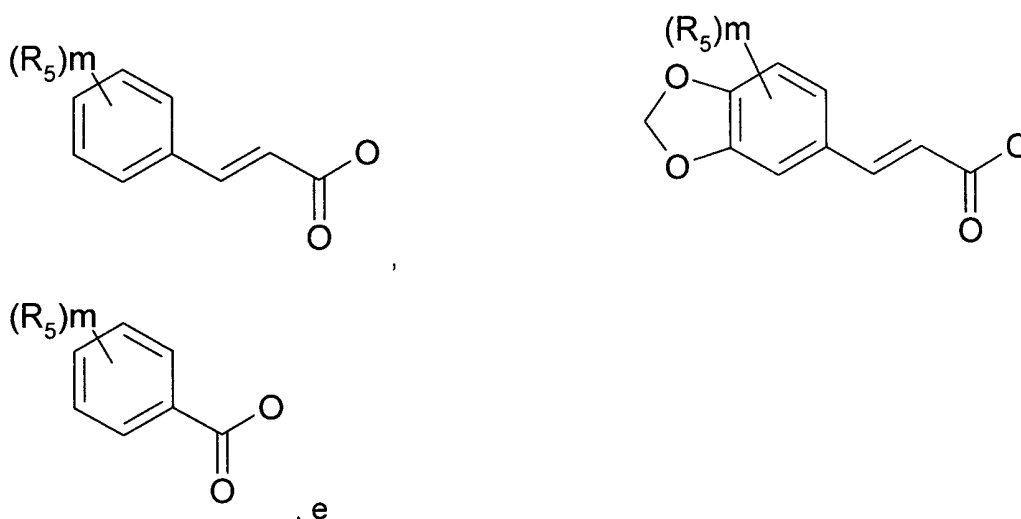
para-amino, para-amido, para-haletos, para-carboalcoxila, para-carbotioalcoxila, para-trihaloalcano, para-ciano ou para-nitro;

- R_6 e R_7 são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO_2 , NH_2 , $\text{N}(\text{C}1-\text{C}5)(\text{C}1-\text{C}5)$, F, Cl, Br, I, C1-C5, COOH , $\text{OC}1-\text{C}5$,
 5 SO_3H , CN , $\text{COO}(\text{C}1-\text{C}5)$, $\text{SO}_3(\text{C}1-\text{C}5)$, $\text{S}(\text{C}1-\text{C}5)$;

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

b) um veículo farmaceuticamente aceitável.

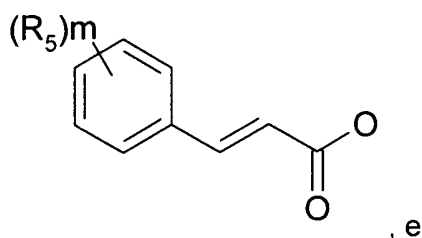
- 10 26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que quando R_2 é O, n é 7, R_1 é escolhido do grupo que compreende



- 15 m é igual a 1;

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

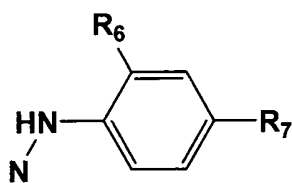
- 20 27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que quando R_2 é O, n é 7, R_1 é



m é igual a 2;

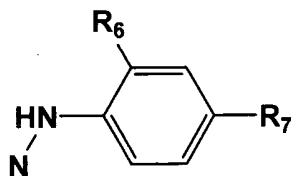
R_5 é escolhido do grupo que compreende hidroxila.

- 5 28. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que quando $R_1 = OH$, $n=7$, $R_2 =$



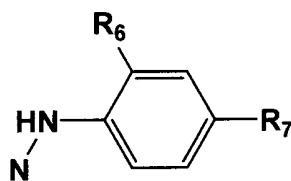
, $R_6 = H$, R_7 é escolhido do grupo que compreende Cl, CH_3 , Br, SO_3H , H e $COOH$ e mistura dos mesmos.

- 10 29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que quando $R_1 = OH$, $n=7$, $R_2 =$



e $R_6 = CH_3$ ou NO_2 , $R_7=R_6$.

- 15 30. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que quando $R_1 = OH$, $n=7$, $R_2 =$



e $R_6 = C_2H_5$, $R_7 = H$.

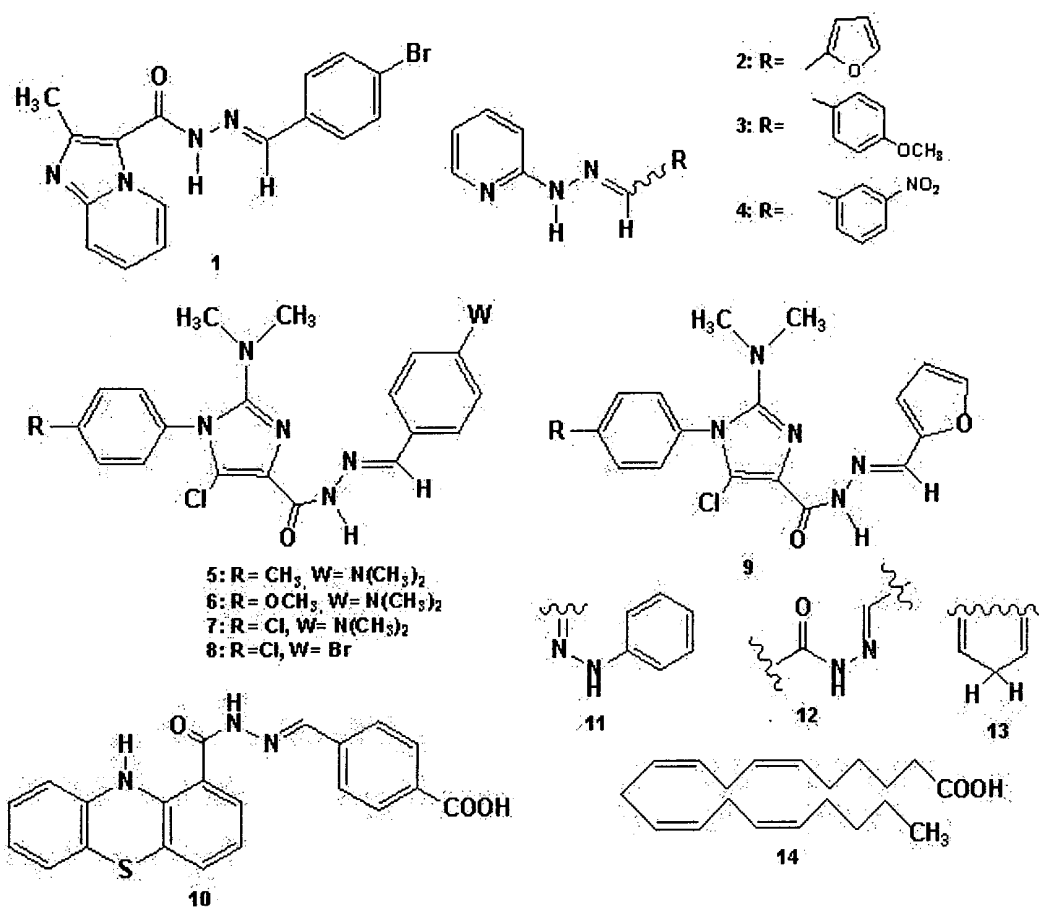
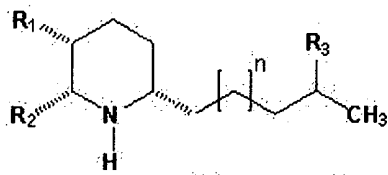
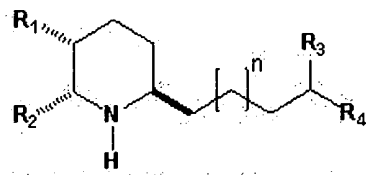


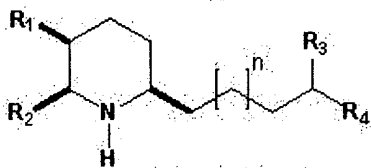
FIGURA 1



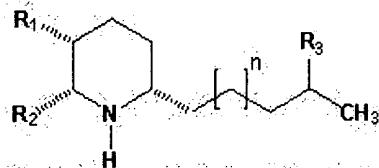
- 15- R_1 : OH, R_2 : CH_3 , R_3 : =O, $n=10$
 16- R_1 : OH, R_2 : CH_3 , R_3 : OH, $n=8$
 17- R_1 : OAc, R_2 : CH_3 , R_3 : =O, $n=10$
 18- R_1 : OH, R_2 : CH_2OH , R_3 : =O, $n=10$
 28- R_1 : OH, R_2 : CH_3 , R_3 : =O, $n=8$



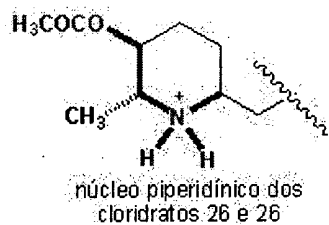
- 22- R_1 : OH, R_2 : CH_3 , R_3 : OH, R_4 : CH_3 , $n=10$
 23- R_1 : OH, R_2 : CH_3 , R_3 : H, R_4 : $COOH$, $n=8$
 24- R_1 : OH, R_2 : CH_3 , R_3 : =O, R_4 : CH_3 , $n=8$
 25- R_1 : OH, R_2 : CH_2OH , R_3 : =O, R_4 : CH_3 , $n=10$



- 19- R_1 : OH, R_2 : CH_3 , R_3 : OH, R_4 : $COOH$, $n=8$
 20- R_1 : OAc, R_2 : CH_3 , R_3 : OH, R_4 : $COOH$, $n=8$
 21- R_1 : OH, R_2 : CH_3 , R_3 : OH, R_4 : CH_3 , $n=10$



- 26- R_1 : OAc, R_2 : CH_3 , R_3 : =O, $n=10$, .HCl
 27- R_1 : O-*t*-butoxycarbonyl, R_2 : CH_3 , R_3 : =O, $n=10$, .HCl



similaridade
estrutural

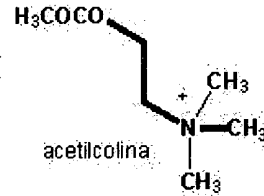


FIGURA 2

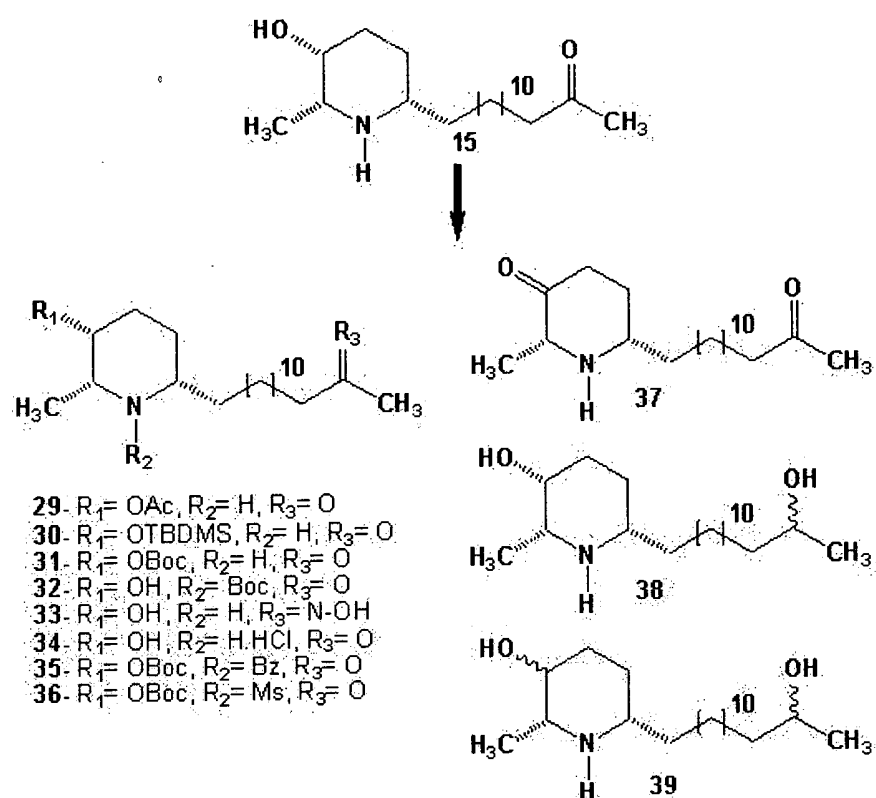


FIGURA 3

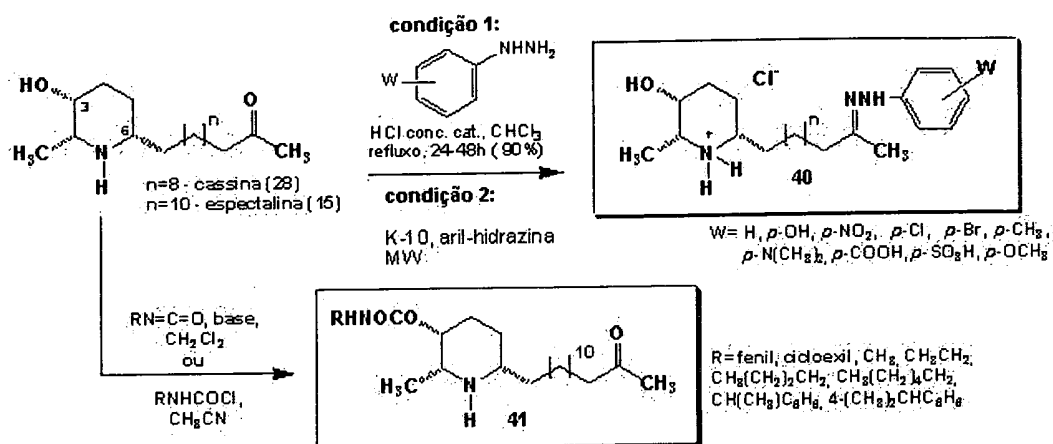


FIGURA 4

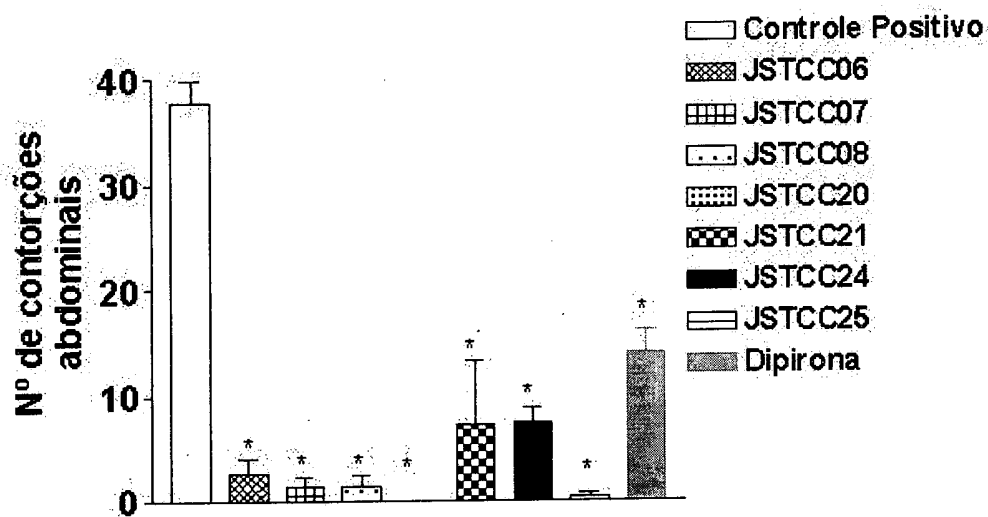


FIGURA 5

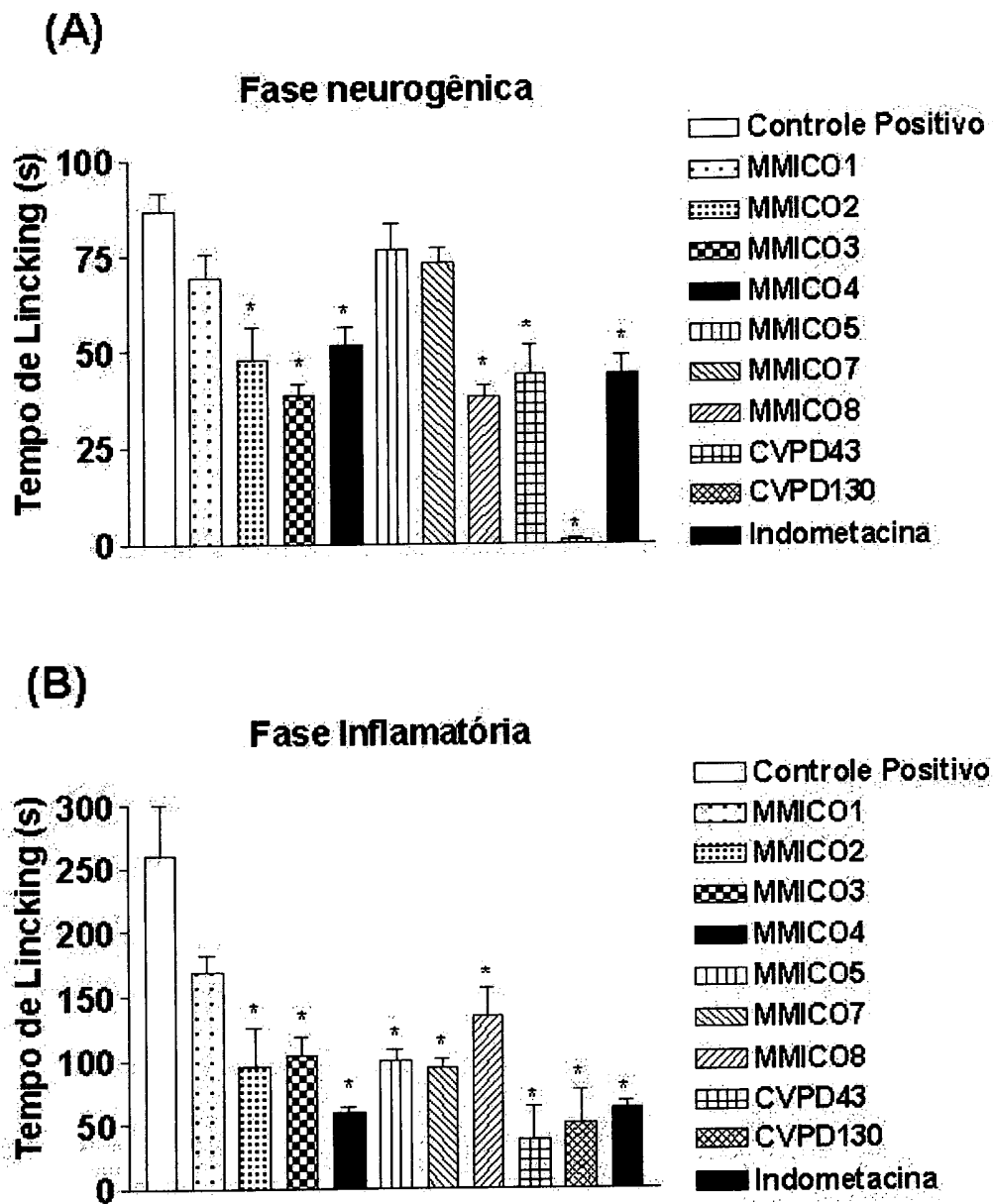
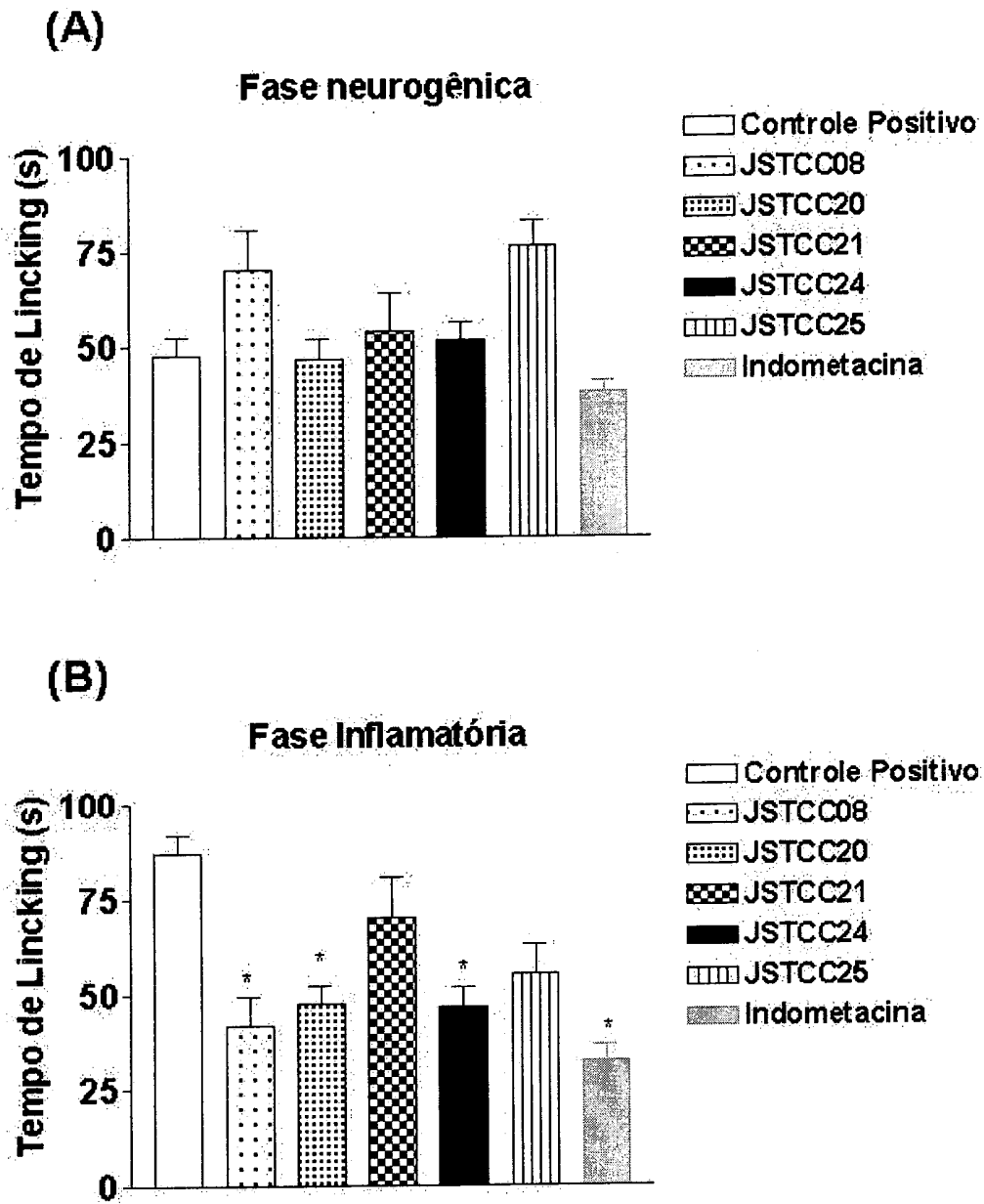


FIGURA 6



Resumo

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

5

A presente invenção proporciona derivados piperidínicos, em especial a arilhidrazonas e/ou ésteres cinâmicos e/ou benzóicos derivados da (-)-Cassina, e/ou (-)-Spectralina de acordo com fórmula geral (I). Em especial, tais compostos apresentam atividade analgésica e antiinflamatória em ensaios farmacológicos, podendo ser úteis no tratamento de doenças inflamatórias incluindo neuropatias como a Doença de Alzheimer. Também são descritos: um processo para a preparação destes compostos; e composições farmacêuticas contendo os mesmos.

15

