



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0316595-7

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 0316595-7

(22) Data do Depósito: 05/12/2003

(43) Data da Publicação do Pedido: 17/06/2004

(51) Classificação Internacional: A61K 31/37; C07D 311/20; A61P 13/12; A61P 3/10; A61P 9/10; A61P 9/12; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: CN 02155525.7 de 05/12/2002.

(54) Título: COMPOSTO, MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DE UM COMPOSTO

(73) Titular: INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES. Endereço: Nº 1, Xian Nong Tan Street, Xuanwu District, Beijing 100050, CHINA(CN)

(72) Inventor: SHIPING XU; XIAOGUANG CHEN; SONG XU; LANMIN LI; LONGFEI XIE; HONGYAN LI; YAN LI; GUIFANG CHENG.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 26/12/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 26/12/2018

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

**“COMPOSTO, MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DE UM COMPOSTO”**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a novas cumarinas, aos seus derivados de carboxamida, ao seu método de preparação, às composições farmacêuticas que contêm os mesmos e ao seu uso como medicamentos para a proteção dos rins, bem como para o tratamento de hipertensão, doenças cárdio-cérebro-vasculares, diabetes não-insulino dependente (NIDD), tumor, lesões pré-neoplásicas e edemas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Em 1990, o German Federal Institute of Drugs and Medicinal Products (BfArM) publicou uma monografia sobre a erva trevo-de-cheiro (*Meliloti herba*), na qual o uso do trevo-de-cheiro é indicado para os sintomas e os sinais na insuficiência venosa crônica, como dores; o tratamento adjuvante da tromboflebite e da linfostase. Scheel et al. (*Microbiol Toxins* 8: 47-66, 1972) relataram que as cumarinas têm efeitos bactericida, anti-viral e anti-tumoral. Kovach et al. (*Arzeim-Forsch/Drug Res* 20:1630-33, 1970) provaram que as cumarinas podem aumentar o fluxo do sangue e melhorar a isquemia do miocárdio. Casley-Smith, (*Vasomed* 6: 232-4, 1994), Gaffney (*J Pathol* 133: 229-42, 1981), Piller (*Br J Exp Pathol* 59: 319-26, 1978) e Knight (*Clin Sci* 77: 69-76, 1989) mostraram que as cumarinas têm efeitos de proteção do sistema endotelial e promoção da circulação linfática, etc. Nair et al. (*Carcinogenesis* 12 (1):65-69, 1991) relataram a atividade anticarcinogênica dos compostos de cumarina. Ishizuka et al. (US 5.096.924) provaram que as cumarinas substituídas têm atividades anticarcinogênicas. Marshall et al. (*J. Biol. Resp. Mod.* 8: 62, 1989) relataram que as cumarinas têm efeitos imunoestimulantes, tal como a melhora das capacidades antitumorais mediante o aumento considerável dos monócitos de pacientes que sofrem de câncer. Preuss-Ueberschar et al. (*Drug Res.* 34: 1305-1313, 1984) mostraram que as cumarinas são não-teratogênicas. Takagaki, Hidetsugu et al. (EP 0.796.854 A1, 1997) descreveram os efeitos das cumarinas 3-, 4-, ou 7-hidróxi ou alcóxi

substituídas no tratamento das doenças cardíacas. Markal et al. (WO 98/25, 608, 1998) revelaram que as 4-arilcumarinas substituídas podem ser usadas no tratamento de infecções virais, tais como o herpes zoster ou o herpes simplex. Trkovnik et al. (WO 99/21550, 1999) relataram que a 4-metil-7-hidroxycumarina pode ser usada no tratamento ou na prevenção de nefroesclerose, pancreatite e distúrbios na bexiga ou nos tratos alimentares. Takagaki et al. (*Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 07.277.972, 1995) relataram que os derivados de cumarina podem inibir a diabetes de ratos induzida pela estreptozotocina. Scott et al. (US 5.723.476, 1998) descreveram que os compostos da 3-carboxamida-4-hidroxycumarina são eficazes para os modelos da diabetes não-insulino dependente. Han, Xingmei et al. (*Zhongguo Yaolixue Tongbao*, 15(4): 332-5, 1999) relataram que a 6,7-dimetoxicumarina é eficaz para a insuficiência renal aguda induzida por endotoxinas. Allen et al. (documento WO 2001019396 A1 2001) relataram que os antagonistas de TGF- β 1 podem ser usados para o tratamento ou a profilaxia da nefrite crônica.

[003] Na pesquisa realizada, uma série de derivados de cumarina foi sintetizada e as suas atividades biológicas foram avaliadas. Por exemplo, Huang Xiao-long et al. relataram que os derivados de 3-acetil- e 3-glioxal-cumarinas substituídas possuem bons efeitos anti-mutagênicos (*Yaoxue Xuebao* 31 (6): 431-436, 1996; *ibid* 31 (7): 509-516, 1996). Shi-ping Xu et al. descobriram que os retinóides da cumarina exibem uma potente diferenciação de indução de efeitos anti-mutagênicos e anti-carcinogênicos (CN 97116602.1 e CN1207392A). O estudo de Song Xu et al. sobre as 6- ou 7-estirilcumarinas substituídas e as 4-, 6- ou 7-feniliminometilenocumarinas substituídas exibem efeitos anticarcinogênicos (*Yaoxue Xuebao* 35 (2): 103-107, 2000; *ibid* 36 (4): 269-273, 2001; *ibid* 37 (2): 113-116, 2002).

[004] Seguindo tal pesquisa, com base em trabalhos de pesquisa contínuos sobre compostos de cumarina, foi sintetizada uma série de novas cumarinas e de carboxamidas de cumarina. E foi verificado que tais compostos de carboxamida de cumarina possuem potentes efeitos de inibição na transformação do fator de crescimento β 1 (TGF- β 1) que não

tenham sido relatados anteriormente. Os inibidores de TGF- β 1 podem ser usados para o tratamento de disfunções renais crônicas e de disfunções renais diabéticas. Entrementes, tais inibidores também podem diminuir de maneira significativa a angiotensina II (AngII). Portanto, os compostos da presente invenção podem ser usados nos medicamentos para o tratamento de insuficiência renal crônica, nefrite, hipertensão e até mesmo da cirrose hepática e da fibrose pulmonar. Por exemplo, Allen et al. (documento WO 2001019396 A1 2001) relataram que os antagonistas de TGF- β podem ser usados para o tratamento ou para a profilaxia da nefrite crônica.

[005] As insuficiências renais, em particular a insuficiência renal crônica, são o resultado de danos renais com várias patogêneses e deterioração progressiva. Entre as principais nefropatias, a mais comum é a glomerulonefrite crônica, e a nefrite tubulointersticial vem em segundo lugar. Entre as nefropatias secundárias, a nefropatia diabética detém a primeira posição. Atualmente, a nefropatia diabética concentra cerca de 27% da origem das insuficiências renais crônicas e ainda está aumentando; a nefropatia hipertensiva vem em segundo, cerca de 22,7%, e a glomerulonefrite vem em seguida, com cerca de 21,2% e todas as outras patogêneses ocupam 26,6% na origem das insuficiências renais crônicas. Sendo uma doença comum *per se*, as nefropatias, não importando qual a patogênese, ou sendo um mecanismo imunológico ou não-imunológico, a menos que seja tratado de imediato, pode resultar em uma insuficiência renal crônica e em danos renais crônicos irreversíveis.

[006] Com as pesquisas do campo, é revelado que a transformação do fator de crescimento β 1 (TGF- β 1) tem uma relação estreita com as insuficiências renais crônicas causadas por diversas patogêneses. Após 4 horas da nefrectomia, o TGF- β 1 começou a aumentar e o sistema de renina-angiotensina foi conseqüentemente influenciado. A elevação contínua do TGF- β 1 e a superexpressão irão resultar na inibição da degradação da matriz extracelular, promovendo a integração da matriz, e também está relacionada com a proteinúria da insuficiência renal, bem como a fibrose da matriz. Portanto, a esclerose glomerular e a fibrose intersticial

têm uma relação direta com o TGF- β 1, e o sistema de renina-angiotensina e o TGF- β 1 são os dois fatores críticos relacionados com as insuficiências renais crônicas. Além disso, como a inibição da primeira tem uma relação estreita com a diminuição da produção de TGF- β 1, tal relação sugere que o aumento do TGF- β 1 pode ser uma patogênese importante dos danos renais para as insuficiências renais de estado terminal e seria um alvo novo para a seleção de novos fármacos contra as insuficiências renais.

[007] Os compostos de cumarina possuem atividades biológicas extensas, no entanto, não foi relatado nas literaturas que tais compostos podem ser usados para o tratamento de insuficiências renais crônicas. Os presentes compostos constituem um novo tipo de compostos e podem inibir o TGF- β 1 consideravelmente, o que é uma patogênese importante dos danos renais para a insuficiência renal de estado terminal. Comprovou-se que o composto da presente invenção apresenta efeitos satisfatórios no tratamento de insuficiências renais.

[008] As insuficiências renais, em especial as insuficiências renais crônicas, são doenças crônicas difíceis de serem curadas. Com o aumento contínuo da diabetes e da hipertensão, a incidência de insuficiências renais aumenta cada vez mais e não há nenhum fármaco ou outros métodos para o tratamento ou a profilaxia eficazes até o presente. Portanto, o objetivo da presente invenção é o desenvolvimento de um novo fármaco para o tratamento de insuficiências renais.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[009] Um objeto da presente invenção é a superação de uma ou mais deficiências do estado da técnica e o fornecimento de uma nova cumarina, em particular para obter derivados de carboxamida da mesma de baixa toxicidade.

[010] Um outro objeto da presente invenção consiste no fornecimento de um método de preparação de derivados de carboxamida de cumarina.

[011] Um aspecto da presente invenção consiste no fornecimento de composições farmacêuticas que compreendem um

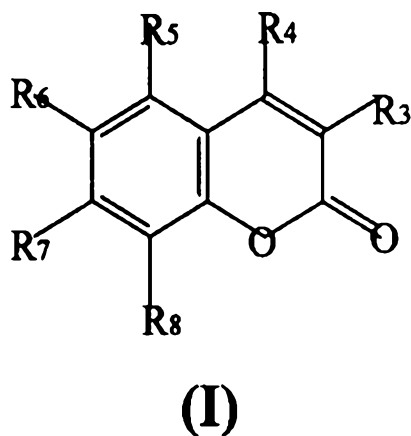
composto de fórmula geral (I) ou um isômero do mesmo como ingrediente ativo e veículos farmacêuticamente aceitáveis.

[012] Um outro objeto da presente invenção consiste no fornecimento do uso dos novos derivados de carboxamida de cumarina ou das composições dos mesmos como inibidores do TGF- β 1 e angiotensina II (AngII).

[013] Um outro objeto ainda da presente invenção consiste no fornecimento do uso de novos derivados de carboxamida de cumarina ou das composições dos mesmos para a preparação de medicamentos para o tratamento de distúrbios renais (tais como diversas nefrites crônicas, insuficiência renal diabética e hipertensiva), diabetes não-insulino dependente, doenças cárdio-cérebro-vasculares e hipertensão.

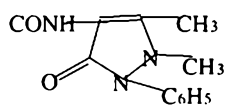
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[014] Especificamente, o primeiro aspecto da presente invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I)



na qual,

R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, carboxila, alquiloxicarbonila, 5'-(feniloxadiazol-2')-il, 5'-(piridil-4"-oxadizol-2')-il,



, $CONHR_9$, em que R_9 é selecionado do grupo que consiste em ácido graxo C_2 - C_8 , benzoxamido, isonicotinamido, fenila não-substituída ou mono- ou multi-substituída na qual o substituinte pode ser hidroxila,

alcoxila C₁-C₈, CF₃, carboxila, alquilocarbonila, OCH₂CO₂H, NO₂, halogênio, SO₃H, SO₂NHR₁₁, em que R₁₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, amidino, 2"-tiazolila, 3"-(5"-metilisooxazolila), 2"-pirimidinila, 2"-(4",6"-dimetilpirimidinila), 4"-(5",6"-dimetoxipirimidinila);

R₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, CONHR₁₀, em que R₁₀ é selecionado do grupo que consiste em ácido graxo C₂-C₈, benzoxamido, isonicotiniamido, fenila não-substituída ou mono- ou multi-substituída na qual o substituinte pode ser hidroxila, alcoxila C₁-C₈, CF₃, carboxila, alcoxycarbonila, OCH₂CO₂H, NO₂, halogênio, SO₃H, SO₂NHR₁₂, em que R₁₂ é selecionado do grupo que consiste em H, amidino, 2"-tiazolila, 3"-(5"-metilisooxazolila), 2"-pirimidinila, 2"-(4",6"-dimetilpirimidinila), 4"-(5",6"-dimetoxipirimidinila);

R₅ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila C₁-C₄;

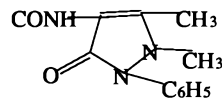
R₆ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila C₁-C₁₂, halogênio, NO₂, CONHR₁₃, em que R₁₃ é uma fenila substituída;

R₇ é selecionado do grupo que consiste em H, hidroxila, alquila ou alcoxila C₁-C₄, carboxilalquilenoxila, OCH₂CONHR₁₄, em que R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em fenila não-substituída, mono- ou multi-substituída na qual o substituinte pode ser hidroxila, OCH₃, CF₃, CO₂H, CO₂C₂H₅, NO₂;

R₈ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila ou alcoxila C₁-C₄, NO₂;

[015] A fim de atingir o objetivo da presente invenção, os compostos preferidos incluem, mas sem ficar a tais limitados, os seguintes compostos:

R₃ é selecionado do grupo que consiste em H, COOH, CO₂C₂H₅,



5'-(feniloxadiazol-2')-il, 5'-(piridil-4"-oxadiazol-2')-il, CONHR₉, em que R₉ é o ácido n-butírico, *o*-, *m*-, *p*-fenol, *o*-, *m*-, *p*-carboxil-fenila, *o*-, *m*-, *p*-alquilocarbofenila, metoxilfenila, 3'-hidróxi-4'-carboxifenila, 3'-salicilila, 4'-salicilila, *m*-CF₃-fenila, 3'-CF₃-4'-NO₂-fenila, 2'-CO₂H-4'-I-fenila, isonicotinamido, benzoxamido, 3'-carbóxi-metilenoxifenila, 4'-

amidossulfonilfenila, 4'-guanidinosulfonilfenila, 4'-(2"-tiazolamidossulfonil)fenila, 4'-(5"-metilisooxazolil-3"-amidossulfonil)fenila, 4'-(pirimidinil-2"-amidossulfonil)fenila, 4'-(4", 6"-dimetilpirimidinil-2"-amidossulfonil)fenila, 4'-(5",6"-dimetoxipirimidinil-4"-amidossulfonil)fenila;

R₄ é selecionado do grupo que consiste em H, CONHR₁₀, em que R₁₀ é selecionado do grupo que consiste em H, 4'-CO₂H-fenila, 4'-CO₂C₂H₅fenila, 3'-CF₃-fenila;

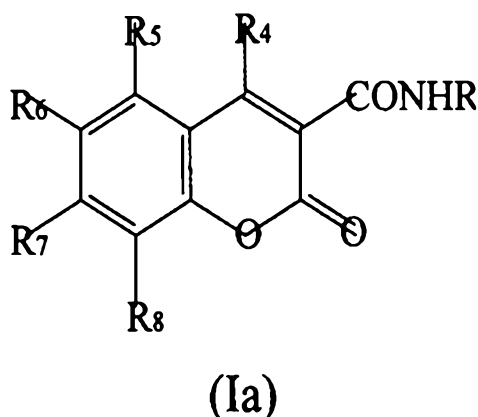
R₅ é selecionado do grupo que consiste em H, CH₃;

R₆ é selecionado do grupo que consiste em H, C₂H₅, n-C₆H₁₃, NO₂, NH₂, Cl, Br, CONHR₁₃, em que R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em fenila substituída por carboxila e alcóxicarbonila;

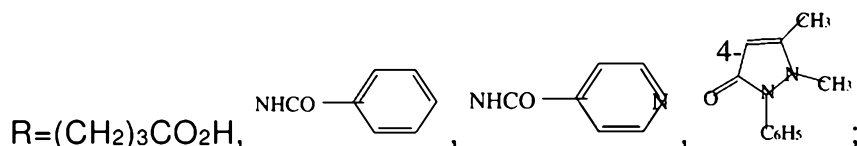
R₇ é selecionado do grupo que consiste em H, OH, CH₃, OCH₃, OCH₂CONHR₁₄, em que R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em fenila, *o*-, *m*- e *p*-hidroxifenol, *o*-, *m*- e *p*-carboxilfenila, *m*- e *p*-etóxicarbonilfenila, *m*-CF₃-fenila, *m*-CF₃-*p*-NO₂-fenila, *p*-CH₃O-fenila, 4-salicilila, 3-salicilila;

R₈ é selecionado do grupo que consiste em H, CH₃, OCH₃, NO₂;

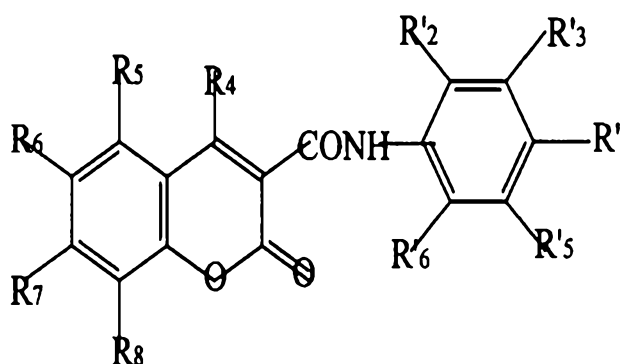
[016] A fim de completar o objetivo da presente invenção, os compostos preferidos incluem, mas sem ficar a tais limitados, os compostos representados pela seguinte fórmula geral (Ia):



na qual R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ são conforme definidos na fórmula geral (I),



[017] A fim de completar o objetivo da presente invenção, os compostos preferidos incluem, mas sem ficar a tais limitados, os compostos representados pela seguinte fórmula geral (Ib):

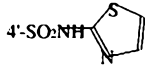


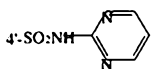
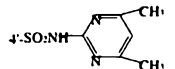
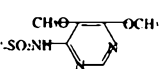
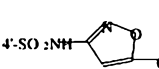
(Ib)

na qual R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ são conforme definidos na fórmula geral (I),

R'₂ é selecionado do grupo que consiste em H, OH, CO₂H, etc.;

R'₃ é selecionado do grupo que consiste em H, OH, CO₂H, CF₃, OCH₂CO₂H, etc.;

R'₄ é selecionado do grupo que consiste em H, OH, CO₂H, CO₂Et, iodo, NO₂, OCH₃, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NH(C=NH)NH₂, ,

, , , , etc.;

cada um de R'₅ e R'₆ é H;

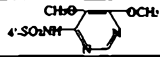
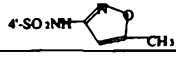
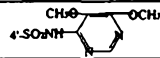
[018] A fim de completar o objetivo da presente invenção, os compostos preferidos incluem, mas sem ficar a tais limitados, os compostos das Tabelas 1 e 2 a seguir, nos quais os grupos R₄-R₈ são H, exceto onde especificado, e os grupos R'₂-R'₆ são H, exceto onde especificado.

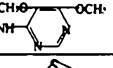
TABELA 1

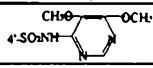
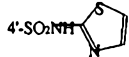
No.	R ₄ —R ₈		MP°C
1	7-OCH ₃	4'-COOH	>300
2	7-OCH ₃	3'-COOH	>300
3	7-OCH ₃	2'-COOH	>300
4	7-OCH ₃	2'-OH	>300
5	7-OCH ₃	3'-OH	265
6	7-OCH ₃	4'-OH	>300
7	7-OCH ₃	3'-OH, 4'-COOH	279d
8	7-OCH ₃	3'-COOH, 4'-OH	230d
9	7-OCH ₃	2'-COOH, 4'-I	>300
10	7-OCH ₃	4'-COOEt	247
11	7-OCH ₃	3'-CF ₃	218
12	7-OCH ₃	3'-CF ₃ 4'-NO ₂	>300
13	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	>300
14	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	>300
15	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	>300
16	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	>300
17	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	298
18	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	300
19	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	282d
20	7-OCH ₃	4'-OCH ₃	233
21	7-OCH ₃	4'-SO ₃ H	284
22	6-Et 7-OCH ₃	4'-COOH	>300
23	6-Et 7-OCH ₃	3'-COOH	298
24	6-Et 7-OCH ₃	2'-COOH	294
25	6-Et 7-OCH ₃	4'-OH	304
26	6-Et 7-OCH ₃	3'-OH, 4'-COOH	266

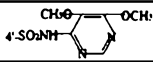
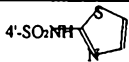
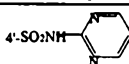
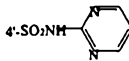
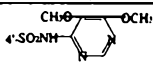
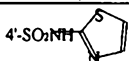
27	6-Et	7-OCH ₃	3'-COOH, 4'-OH	298
28	6-Et	7-OCH ₃	4'-COOEt	233
29	6-Et	7-OCH ₃	3'-CF ₃	224
30	6-Et	7-OCH ₃	3'-CF ₃ 4'-NO ₂	234
31	6-Et	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	>300
32	6-Et	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	299
33	6-Et	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	>300
34	6-Et	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	>300
35	6-Et	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	278
36	6-Et	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	260d
37	6-Et	7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	>300
38	6-Et	7-OCH ₃	4'-OCH ₃	202
39	6-Et	7-OCH ₃	4'-SO ₃ H	>300
40	7-OCH ₃	8-CH ₃	4'-COOH	>300
41	7-OCH ₃	8-CH ₃	3'-COOH	>300
42	7-OCH ₃	8-CH ₃	2'-COOH	264
43	7-OCH ₃	8-CH ₃	3'-OH, 4'-COOH	279
44	7-OCH ₃	8-CH ₃	3'-COOH, 4'-OH	290
45	7-OCH ₃	8-CH ₃	2'-COOH, 4'-I	284
46	7-OCH ₃	8-CH ₃	4'-COOEt	270
47	7-OCH ₃	8-CH ₃	3'-CF ₃	258
48	7-OCH ₃	8-CH ₃	3'-CF ₃ , 4'-NO ₂	252
49	7-OCH ₃	8-CH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	300
50	7-OCH ₃	8-CH ₃	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	>300
51	7-OCH ₃	8-CH ₃	4'-SO ₂ NH 	>300
52	7-OCH ₃	8-CH ₃	4'-SO ₂ NH 	277
53	7-OCH ₃	8-CH ₃	4'-SO ₂ NH 	220d
54	7-OCH ₃	8-CH ₃	4'-SO ₂ NH 	286

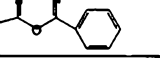
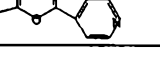
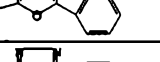
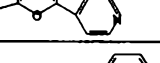
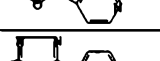
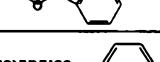
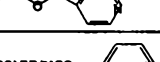
55	7-OCH ₃ 8-CH ₃	4'-SO ₂ NH 	286
56	7-OCH ₃ 8-CH ₃	4'-OCH ₃	258
57	7-OCH ₃ 8-CH ₃	4'-SO ₃ H	286
58	7-OCH ₃ 8-OCH ₃	4'-COOH	315
59	7-OCH ₃ 8-OCH ₃	3'-OH, 4'-COOH	264
60	7-OCH ₃ 8-OCH ₃	3'-COOH, 4'-OH	264
61	7-OCH ₃ 8-OCH ₃	4'-COOEt	236
62	7-OCH ₃ 8-OCH ₃	3'-CF ₃	243
63	7-OCH ₃ 8-OCH ₃	3'-CF ₃ , 4'-NO ₂	283
64	7-OCH ₃ 8-OCH ₃	3'-OCH ₂ COOH	188
65	7-OCH ₃ 8-OCH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	280
66	7-OCH ₃ 8-OCH ₃	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	252
67	5-CH ₃ 7-OCH ₃	4'-COOH	299
68	5-CH ₃ 7-OCH ₃	3'-COOH	>300
69	5-CH ₃ 7-OCH ₃	2'-COOH	>300
70	5-CH ₃ 7-OCH ₃	2'-OH	246
71	5-CH ₃ 7-OCH ₃	3'-OH	292
72	5-CH ₃ 7-OCH ₃	4'-OH	255
73	5-CH ₃ 7-OCH ₃	3'-OH, 4'-COOH	284
74	5-CH ₃ 7-OCH ₃	3'-COOH 4'-OH	>300
75	5-CH ₃ 7-OCH ₃	4'-COOEt	265
76	5-CH ₃ 7-OCH ₃	3'-CF ₃	221
77	5-CH ₃ 7-OCH ₃	3'-CF ₃ , 4'-NO ₂	>300
78	5-CH ₃ 7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	283
79	5-CH ₃ 7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	293
80	5-CH ₃ 7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	288
81	5-CH ₃ 7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	>300
82	5-CH ₃ 7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	274d

83	5-CH ₃ 7-OCH ₃		268
84	5-CH ₃ 7-OCH ₃		271
85	5-CH ₃ 7-OCH ₃	4'-OCH ₃	210
86	6-Cl 7-OCH ₃	4'-COOH	>300
87	6-Cl 7-OCH ₃	3'-OH, 4'-COOH	253
88	6-Cl 7-OCH ₃	3'-COOH, 4'-OH	>300
89	6-Cl 7-OCH ₃	4'-COOEt	294
90	6-Cl 7-OCH ₃	3'-CF ₃	282
91	6-Cl 7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	>300
92	6-Cl 7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	302
93	6-Cl 7-OCH ₃		317
94	6-Br 7-OCH ₃	4'-COOH	>300
95	6-Br 7-OCH ₃	2'-COOH	288
96	6-Br 7-OCH ₃	3'-OH, 4'-COOH	298
97	6-Br 7-OCH ₃	2'-COOH, 4'-I	>300
98	6-Br 7-OCH ₃	4'-COOEt	298
99	6-Br 7-OCH ₃	3'-CF ₃	284
100	6-Br 7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	298
101	6-Br 7-OCH ₃	4'-OCH ₃	262
102	6-nHex 7-OCH ₃	4'-COOH	248
103	6-nHex 7-OCH ₃	2'-COOH	272
104	6-nHex 7-OCH ₃	3'-OH, 4'-COOH	268
105	6-nHex 7-OCH ₃	2'-COOH, 4'-I	249
106	6-nHex 7-OCH ₃	4'-COOEt	160
107	6-nHex 7-OCH ₃	3'-CF ₃	201
108	6-nHex 7-OCH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	242
109	6-nHex 7-OCH ₃	4'-OCH ₃	170
110	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	4'-COOH	>300
111	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	3'-COOH	232

112	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	4'-OCH ₃	256
113	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	3'-OH	160
114	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	2'-OH	217
115	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	4'-COOEt	193
116	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	3'-OH, 4'-COOH	>300
117	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	3'-COOH, 4'-OH	266d
118	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	3'-CF ₃	218
119	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	3'-CF ₃ , 4'-NO ₂	217
120	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	290d
121	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	284
122	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	190d
123	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	220d
124	6-NO ₂ 7-OCH ₃ 8-OCH ₃	4'-SO ₂ NH 	200d
125	6-C ₂ H ₅ , 7-OH 8-NO ₂	4'-COOH	234
126	6-C ₂ H ₅ , 7-OH 8-NO ₂	4'-OCH ₃	218d
127	6-C ₂ H ₅ , 7-OH 8-NO ₂	3'-OH	>300
128	6-C ₂ H ₅ , 7-OH 8-NO ₂	2'-OH	248d
129	6-C ₂ H ₅ , 7-OH 8-NO ₂	4'-COOEt	160
130	6-C ₂ H ₅ , 7-OH 8-NO ₂	3'-OH, 4'-COOH	>300
131	6-C ₂ H ₅ , 7-OH 8-NO ₂	3'-COOH, 4'-OH	>300
132	6-C ₂ H ₅ , 7-OH 8-NO ₂	3'-CF ₃	169
133	6-C ₂ H ₅ , 7-OH 8-NO ₂	4'-SO ₂ NH ₂	206d
134	6-C ₂ H ₅ , 7-OH 8-NO ₂	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	181
135	6-C ₂ H ₅ , 7-OH 8-NO ₂	4'-SO ₂ NH 	>300
136	6-C ₂ H ₅ 7-OCH ₃ 8-NO ₂	4'-COOH	273
137	6-C ₂ H ₅ 7-OCH ₃ 8-NO ₂	4'-OH	252
138	6-C ₂ H ₅ 7-OCH ₃ 8-NO ₂	4'-OCH ₃	169
139	6-C ₂ H ₅ 7-OCH ₃ 8-NO ₂	4'-COOEt	186
140	6-C ₂ H ₅ 7-OCH ₃ 8-NO ₂	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	206d

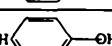
141	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	4'-COOH	>300
142	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	2'-COOH	227
143	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	4'-OH	>300
144	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	3'-OH	>300
145	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	2'-OH	>300
146	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	4'-OCH ₃	254
147	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	4'-COOEt	>300
148	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	3'-OH, 4'-COOH	271
149	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	3'-COOH, 4'-OH	>300
150	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	3'- CF ₃	231
151	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	3'- CF ₃ , 4'-NO ₂	226
152	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	>300
153	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	>300
154	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	4'-SO ₂ NH 	>300
155	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	4'-SO ₂ NH 	254
156	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	4'-SO ₂ NH 	>300
157	6- NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	2'-COOH, 4'-I	262
158	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	4'-COOH	301
159	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	3'-COOH	280
160	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	2'-COOH	282
161	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	4'-OH	>300
162	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	3'-OH	231
163	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	2'-OH	285
164	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	4'-OCH ₃	209
165	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	4'-COOEt	230
166	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	3'-OH, 4'-COOH	249
167	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	3'-CF ₃	182
168	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	3'-CF ₃ , 4'-NO ₂	236
169	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	>300

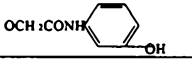
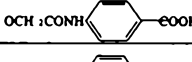
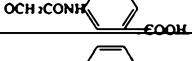
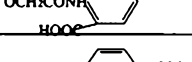
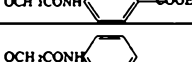
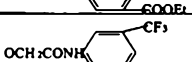
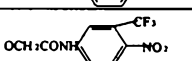
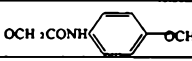
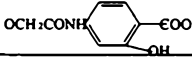
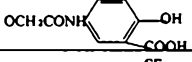
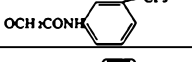
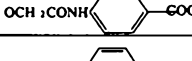
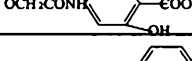
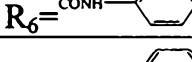
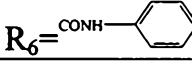
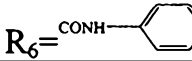
170	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	301
171	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃		276
172	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃		270
173	6- NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃		299
174	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂	4'-COOH	>300
175	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂	4'-OH	260
176	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂	3'-OH	>300
177	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂	2'-OH	>300
178	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂	4'-OCH ₃	>300
179	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂	4'-COOEt	281
180	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂	3'-CF ₃	197
181	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂	4'-SO ₂ NH ₂	>300
182	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	216
183	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂		>300
184	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂		170
185	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂		>300
186	6-NO ₂ , 7-OH, 8- NO ₂	2'-COOH	285
187	6-NO ₂ , 7-OCH ₃ 8- NO ₂	4'-OH	257
188	6-NO ₂ , 7-OCH ₃ 8- NO ₂	4'-COOEt	236
189	6-NO ₂ , 7-OCH ₃ 8- NO ₂	4'-OCH ₃	205
190	6-Cl 7- OH 8- NO ₂	4'-OCH ₃	285
191	6-Cl 7- OH 8- NO ₂	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH	300d
192	6-Cl 7- OH 8- NO ₂	3'-OH 4'-COOH	>300
193	5-CH ₃ , 6-, 8-(NO ₂) ₂ 7- OH	4'-COOH	>300
194	5-CH ₃ 6-, 8- (NO ₂) ₂ , 7- OH	3'-COOH	246
195	5-CH ₃ 6-, 8- (NO ₂) ₂ 7- OH	2'-COOH	214
196	5-CH ₃ 6-, 8- (NO ₂) ₂ 7- OH	4'-OCH ₃	242
197	5-CH ₃ 6-, 8- (NO ₂) ₂ 7- OH	4'-COOEt	244

198	5-CH ₃ 6-, 8- (NO ₂) ₂ 7- OH	4'-SO ₂ NH ₂	256
199	5-CH ₃ , 6-, 8-(NO ₂) ₂ 7- OH	4'-SO ₂ NH(C=NH)NH ₂	>300
200	5-CH ₃ 6-, 8- (NO ₂) ₂ 7- OH	4'-SO ₂ NH 	>300
201	5-CH ₃ 6-, 8- (NO ₂) ₂ 7- OH	4'-SO ₂ NH 	220
202	5-CH ₃ 6-, 8- (NO ₂) ₂ 7- OH	4'-SO ₂ NH 	276
	R ₄ -R ₈	R ₃	
203	7-OCH ₃	CONH(CH) ₃ CO ₂ H	193
204	7-OCH ₃	CONHNHCO 	293
205	7-OCH ₃	CONH 	248
206	7-OCH ₃		238
207	6-C ₂ H ₅ , 7-OCH ₃	CONH(CH) ₃ CO ₂ H	226
208	6-C ₂ H ₅ , 7-OCH ₃	CONHNHCO 	293
209	6-C ₂ H ₅ , 7-OCH ₃		196
210	5-CH ₃ , 7-OCH ₃	CONHNHCO 	248
211	5-CH ₃ , 7-OCH ₃		176
212	5-CH ₃ , 7-OCH ₃		240
213	7-OCH ₃ , 5-CH ₃	CONHNHCO 	254
214	7-OCH ₃ , 8-CH ₃	CONHNHCO 	254
215	7-OCH ₃ 8-CH ₃		278
216	7-OCH ₃ 8-CH ₃		270
217	6-Br 7-OCH ₃	CONHNHCO 	248
218	6-Br 7-OCH ₃	CONH 	>300
219	6-Br 7-OCH ₃		295
220	6-n-C ₆ H ₁₃ 7-OCH ₃	CONHNHCO 	198
221	6-n-C ₆ H ₁₃ 7-OCH ₃		196
222	6-n-C ₆ H ₁₃ 7-OCH ₃	CONH 	139
223	6-NO ₂ , 7-OH, 8-CH ₃	CONHNHCO 	>300

224	6-NO ₂ , 7-OCH ₃ , 8-CH ₃	CONHNHCO- 	220
225	6-NO ₂ 7,8-(OCH ₃) ₂	CONHNHCO- 	199
226	6-NO ₂ 7,8-(OCH ₃) ₂	CONHNHCO- 	>300

TABELA 2

No.	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	MP°C
227	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	191
228	CO ₂ H	H	H	NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	188
229	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	NO ₂	OH	CH ₃	210
230	CO ₂ H	H	H	NO ₂	OH	CH ₃	251
231	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	NH ₂	OH	CH ₃	203
232	CO ₂ H	H	H	NO ₂	OCH ₃	CH ₃	178
233	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	OH	NO ₂	143
234	CO ₂ H	H	H	C ₂ H ₅	OH	NO ₂	178
235	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	OCH ₃	NO ₂	140
236	CO ₂ H	H	H	C ₂ H ₅	OCH ₃	NO ₂	176
237	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	NO ₂	OH	NO ₂	176
238	CO ₂ H	H	H	NO ₂	OH	NO ₂	296
239	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	NO ₂	OCH ₃	NO ₂	152
240	CO ₂ H	H	H	NO ₂	OCH ₃	NO ₂	246
241	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	Cl	OH	NO ₂	195
242	CO ₂ H	H	H	Cl	OH	NO ₂	>300
243	CO ₂ H	H	CH ₃	NO ₂	OH	NO ₂	211
244	CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₃	NO ₂	OH	NO ₂	104
245	H	CONH- 	H	H	CH ₃	H	223
246	H	CONH- 	H	H	CH ₃	H	>300
247	H	CONH- 	H	H	CH ₃	H	197
248	H	CH ₃	H	H	OCH ₃ -CONH- 	H	230
249	H	CH ₃	H	H	OCH ₃ -CONH- 	H	220

250	H	CH ₃	H	H		H	240
251	H	CH ₃	H	H		H	196
252	H	CH ₃	H	H		H	304
253	H	CH ₃	H	H		H	>300
254	H	CH ₃	H	H		H	296
255	H	CH ₃	H	H		H	207
256	H	CH ₃	H	H		H	157
257	H	CH ₃	H	H		H	243
258	H	CH ₃	H	H		H	301
259	H	CH ₃	H	H		H	180
260	H	CH ₃	H	H		H	215
261	H	CH ₃	H	H		H	277
262	H	CH ₃	H	H		CH ₃	216
263	H	CH ₃	H	H		CH ₃	205
264	H	CH ₃	H	H		CH ₃	260
265	R ₃ = R ₄ = R ₅ = R ₇ = R ₈ = H				R ₆ = 		214
266	R ₃ = R ₄ = R ₅ = R ₇ = R ₈ = H				R ₆ = 		300

[019] Neste relatório descritivo, o termo "halogênio" indica flúor, cloro, bromo e iodo. As expressões "alcano inferior" e "alquila inferior" significam alcanos e alquilas lineares ou ramificadas que têm 1 a 6 átomos de carbono.

[020] De acordo com a presente invenção, os compostos podem ter isômeros e, em geral, ditos "compostos da presente invenção" incluem os seus isômeros.

[021] Os compostos da presente invenção podem conter isômeros *cis/trans* de uma ligação dupla, um centro assimétrico com as configurações *S* e *R*, e incluem todos os isômeros estereoscópicos potenciais e as misturas de dois ou mais isômeros. No caso em que existam também isômeros *cis/trans*, a presente invenção também se refere aos isômeros *cis* e *trans* e às suas misturas, e um isômero puro pode ser separado de acordo com os métodos convencionais ou sintetizado a partir de reagentes estereo-seletivos

se for necessário.

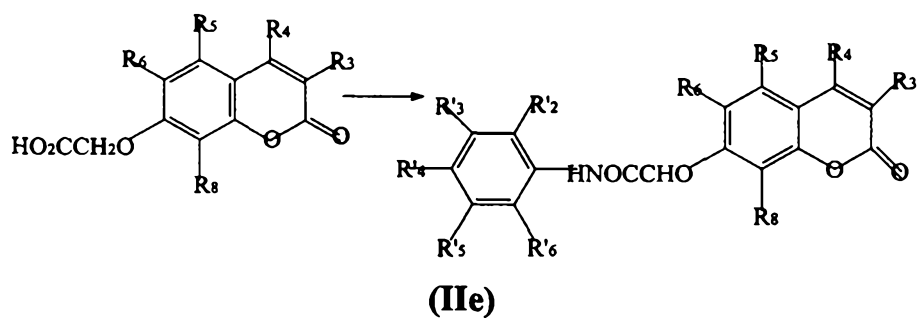
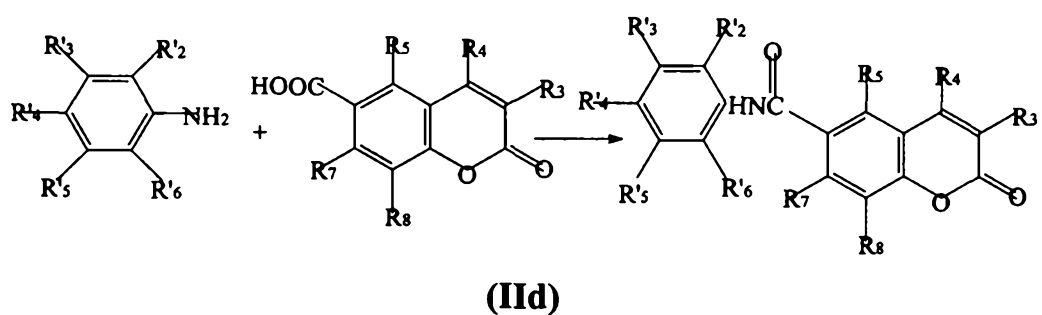
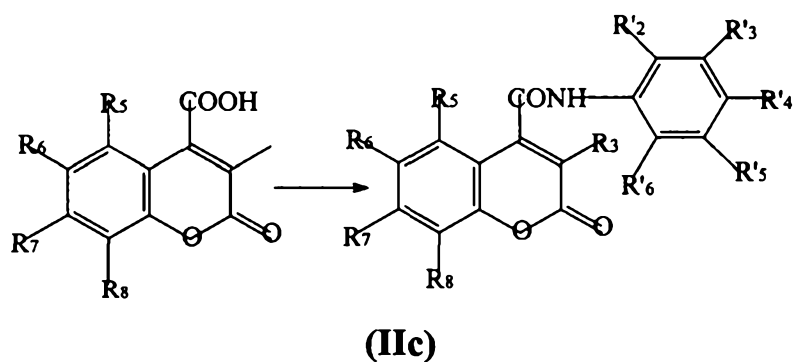
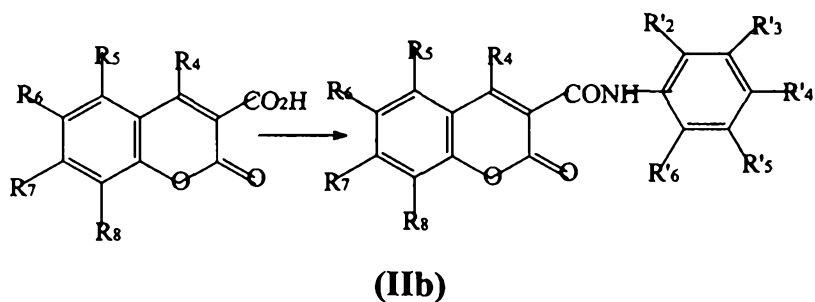
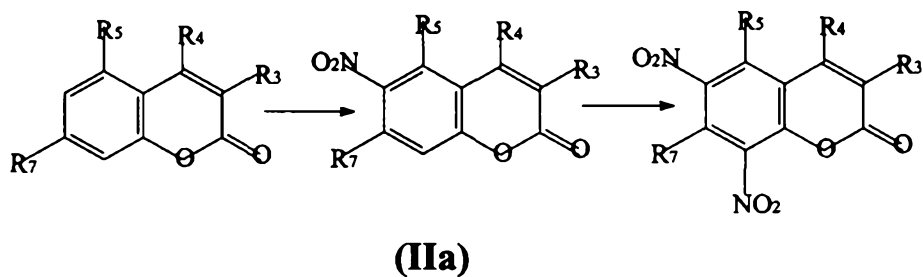
[022] De acordo com as realizações da presente invenção, ditos compostos também podem incluir os sais e hidrato(s) farmaceuticamente aceitáveis, ésteres ou pró-fármacos dos mesmos.

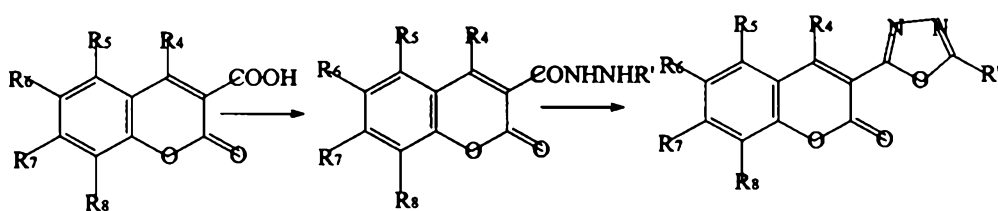
[023] De acordo com a presente invenção, também são fornecidos métodos de preparação dos compostos da presente invenção, os quais são preparados via nitração ou binitração de diversas 3-esteril ou 3-carbóxi-cumarinas substituídas para obter, desse modo, parte dos compostos alvos da presente invenção e, desse modo, os intermediários para os compostos alvos; pela reação dos ácidos intermediários, diversas cumarinas 3-carbóxi substituídas, diversas cumarinas 4-carbóxi substituídas, diversas cumarinas 6-carbóxi substituídas e diversas cumarinas 7-carbóxi substituídas com as aminas substituídas correspondentes para obter os compostos alvo.

[024] A reação de amidação é realizada com os reagentes e catalisadores correspondentes e nos solventes apropriados. Ditos reagentes incluem tricloreto de fósforo, oxicleto de fósforo, pentacloreto de fósforo, cloreto de tionila, 1,3-dicicloexilcarbodiimida, dipiridilcarbonato (2-DPC), 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIPC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etc. Os reagentes preferidos incluem pentacloreto de fósforo, tricloreto de fósforo e cloreto de tionila, sendo que os reagentes de maior preferência são o pentacloreto de fósforo e o cloreto do tionila. Os agentes catalíticos para a preparação dos compostos da presente invenção incluem aminas terciárias, piridina, 4-dimetilaminopiridina e 4-pirrolidilpiridina, de preferência, aminas terciárias e piridina, com maior preferência, a piridina. A reação é executada em um solvente apropriado ou no agente de condensação acima, tal como um solvente aprótico anidro, sulfóxido de dimetila (DMSO), tolueno, diclorometano, 1, 2-dicloroetano, éter dimetílico de etileno glicol, tetraidrofurano e N,N-dimetilformamida (DMF), de preferência o tolueno, DMSO e DMF, com maior preferência, tolueno e DMF.

[025] A temperatura da reação é de 10 ~ 110 °C, de preferência de 20 ~ 90 °C, com maior preferência, de 30 ~ 80 °C, particularmente, de preferência, de 50 ~ 70 °C.

[026] As rotas sintéticas são explicadas especificamente nas seguintes rotas IIa, IIb, IIc, IId, IIe e If.





(IIf)

[027] Desse modo, a presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica que contém um composto da presente invenção como um ingrediente ativo e excipientes ou auxiliares convencionalmente farmacêuticos. Em geral, a composição pode compreender o composto da presente invenção de 0,1 a 95% em peso.

[028] A composição da presente invenção pode ser preparada pelos métodos comuns de acordo com o estado da técnica. Para tal finalidade, os compostos da presente invenção podem ser combinados com um ou mais excipientes e/ou auxiliares sólidos, semi-sólidos ou líquidos para preparar uma forma de administração ou formas de dosagem apropriadas para o uso humano ou animal.

[029] Os compostos da presente invenção ou as composições que contêm os mesmos podem ser administrados nas formas de dosagem unitária e nas vias de administração que podem ser orais ou parenterais, tais como oral, intramuscular, subcutânea, nasal, mucosa oral, transdermal, intraperitoneal ou retal, etc.

[030] Os compostos da presente invenção ou as composições que contêm os mesmos podem ser administrados via injeção, incluindo a injeção intravenosa, intramuscular, subcutânea, intradermal, de acuponto, etc.

[031] As formas de administração podem ser nas formas líquida ou sólida. Por exemplo, as formas líquidas podem ser soluções, colóides, partículas finas, emulsão, suspensões e outras ainda. Outras formas podem ser comprimidos, cápsulas, sprays, pílulas de gotejamento (*dripping pills*), aerossóis, pílulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos, supositórios, pó seco por congelamento para injeções e outros ainda.

[032] Os presentes compostos podem ser preparados como preparações normais ou de liberação sustentada, liberação controlada ou dirigida e vários sistemas de aplicação de partículas finas.

[033] A fim de preparar formas de administração unitárias para comprimidos, podem ser usados veículos bem conhecidos no estado da técnica. Os veículos como diluentes e absorventes, tais como amido, dextrina, sulfato de cálcio, lactose, manitol, sacarose, cloreto de sódio, glicose, uréia, carbonato de cálcio, caulim, celulose microcristalina, silicato de alumínio e outros ainda; agentes umectantes e ligantes, por exemplo, água, glicerol, polietilenoglicol, etanol, propanol, pasta de amido, dextrina, xaropes, mel, solução de glicose, goma arábica, gelatina, carboximetilcelulose de sódio, lacta, metilcelulose, fosfato de potássio, polivinilpirrolidona e outros ainda; desintegrantes, por exemplo, amido seco, alginatos, ágar em pó, laminarina, hidrogenocarbonato de sódio - ácido cítrico, carbonato de cálcio, polioxietileno - ésteres de ácido graxo de sorbitol, lauril sulfonato de sódio, metilcelulose, etilcelulose e outros ainda; inibidores de desintegrantes, tais como sacarose, triestearato de glicerol, manteiga de cacau, óleo hidrogenado e outros ainda; promotores de absorção, por exemplo, sais de amônio quaternário, lauril sulfato de sódio e outros ainda; lubrificantes, por exemplo, talco, sílica, amido de milho, estearatos, ácido bórico, parafina líquida, polietilenoglicol e outros ainda. Os comprimidos também podem ser revestidos, por exemplo, com cobertura de açúcar, revestimento de película, revestimento entérico ou comprimidos de duas ou múltiplas camadas.

[034] Para a preparação de pílulas a partir das unidades de administração, veículos bastante conhecidos no estado da técnica podem ser usados. Os veículos como diluentes e absorventes, tais como glicose, lactose, amido, manteiga de cacau, óleos vegetais hidrogenados, polivinilpirrolidona, Gelucire®, caulim, talco e outros ainda; agentes de ligação tais como goma arábica, tragacanto, gelatina, etanol, mel, açúcares líquidos, pastas de arroz ou pastas de farinha e outros ainda; desintegrantes tais como ágar em pó, amido seco, alginatos, lauril sulfonato de sódio, metilcelulose, etilcelulose, etc.

[035] Para a preparação de cápsulas a partir das unidades de administração, os compostos da presente invenção podem ser misturados com o(s) veículo(s) acima e as misturas obtidas dessa maneira são acondicionadas em cápsulas duras ou moles. Alternativamente, os presentes compostos também podem ser preparados como microcápsulas e podem ser usados como suspensão

em um meio aquoso ou acondicionados em cápsulas duras ou em injeções.

[036] Para a preparação das formas de dosagem injetáveis, os compostos da presente invenção podem ser formulados como soluções, suspensões, emulsões, pós secos por congelamento para injetáveis. Tais formulações podem ser aquosas ou anidras, as quais podem conter um ou dois ou mais veículo(s) farmacêuticamente aceitáveis, diluentes, conservantes, tensoativos ou agentes dispersantes. Por exemplo, os diluentes são selecionados entre água, etanol, polietilenoglicol, 1,3-propilenoglicol, álcool etoxiisoestearílico, álcool polioxiisoestearílico, polioxietileno - ésteres de ácido graxo de sorbitol e outros ainda. Adicionalmente, para preparar os injetáveis isotônicos, cloreto de sódio, glicose ou glicerol podem ser adicionados à solução injetável e, além destes, agentes solubilizantes, agentes tampão, moduladores de pH e outros ainda também podem ser adicionados.

[037] Além disso, caso desejado, agentes colorantes, conservantes, perfumes, corretores, agentes adoçantes e outros ainda, também podem ser adicionados ao preparado farmacêutico.

[038] Para atingir o objetivo de administração e intensificar o efeito do tratamento, os compostos ou as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administrados por quaisquer métodos conhecidos. A dosagem de administração da presente invenção pode ser variada extensamente, dependendo de uma série de fatores, por exemplo, da gravidade das doenças a serem tratadas ou prevenidas, do sexo, idade, peso do corpo, disposição e diferenças individuais dos pacientes ou dos animais, das rotas de administração ou do número de vezes, das finalidades do tratamento, etc. Em geral, as dosagens eficazes dos ingredientes farmacêuticamente ativos são conhecidas dos técnicos no assunto e a dose de administração real pode ser ajustada de maneira apropriada com base na dosagem exata contida nas formulações para atingir os objetivos do tratamento ou da profilaxia.

[039] As faixas apropriadas diárias das dosagens dos compostos da presente invenção situam-se dentro de 0,001 a 150 mg/kg do peso corporal, de preferência, de 0,1 a 100 mg/kg, com maior preferência de 1 a 60 mg/kg e, com maior preferência ainda, de 2 a 30 mg/kg. Tais doses podem ser

administradas em uma única dose ou podem ser divididas em várias doses, por exemplo, duas, três ou quatro vezes por dia, o que depende das experiências dos médicos e dos outros meios terapêuticos diferentes.

[040] A dose total de cada tratamento pode ser administrada em uma porção ou pode ser dividida em múltiplas porções, dependendo da dose total. O composto ou as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser adotados sozinhos ou em combinação com outros fármacos e, neste último caso, a dose também pode ser ajustada.

[041] As atividades e os efeitos dos compostos e/ou das composições da presente invenção podem ser determinados através de testes *in vitro* e *in vivo*, tal como o antagonismo de TGF- β 1, o tratamento das insuficiências renais e outros ainda, que são todos conhecidos no campo. Nos últimos anos, as pesquisas confirmaram que o TGF- β 1 é um dos fatores mais críticos que resultam na insuficiência renal progressiva com glomerulosclerose e fibrose intersticial.

[042] Os testes farmacológicos revelam que os compostos da presente invenção possuem efeitos bloqueadores da ligação do TGF- β 1 com os receptores e efeitos de inibição da produção do TGF- β 1. De todos os 33 compostos presentes em doses de 10 μ g/ mL, 11 compostos possuem atividades excedendo 50%, 8 compostos possuem atividades excedendo 60%, 7 compostos possuem atividades excedendo 70%, 5 compostos possuem atividades excedendo 80% e 4 compostos possuem atividades excedendo 90%.

[043] No modelo de inibição do crescimento das células epiteliais pulmonares de vison induzido por TGF- β 1, de todos os 5 compostos presentes, 3 compostos possuem atividades excedendo 60%, 2 compostos possuem atividades excedendo 70% e 1 composto possui a atividade excedendo 90%. Desse modo, os presentes compostos podem ser usados para o tratamento ou a profilaxia de distúrbios renais crônicos, incluindo: (a) nefropatias primárias, normalmente tais como a glomerulonefrite crônica, a nefrite intersticial, a pielonefrite crônica e outras ainda; (b) nefropatias secundárias, normalmente tais como a nefropatia diabética crônica, a nefropatia hipertensiva, a nefropatia de lúpica e outras ainda; (c) doenças congênitas e obstrutivas, tais como rim

policístico, distúrbios da válvula uretral posterior, hiperplasia neurogênica da bexiga, hiperplasia prostática, litíase urinária, etc.

[044] Pesquisas adicionais revelam que os compostos da presente invenção podem inibir consideravelmente o efeito de Ang II ($P < 0,01$). Tal como mencionado acima, o TGF- β 1 e o sistema de renina-angiotensina estão estreitamente relacionados com as insuficiências renais que têm múltiplas patogêneses. O TGF- β 1 e o sistema de renina-angiotensina são os dois fatores mais críticos na deterioração progressiva dos distúrbios renais e a inibição de Ang II está estreitamente relacionada com a redução de TGF- β 1. Uma vez que Ang II desempenha um papel importante no início de vários tipos de hipertensão, os compostos da presente invenção podem ser usados para o tratamento de hipertensões renais, hipertensões diabéticas, hipertensões vasculares periféricas e de doenças cardíaco-cérebro-vasculares que têm a patogênese acima.

[045] Os testes *in vivo* no modelo de insuficiência renal crônica induzida por uma nefrectomia 5/6 em ratos revelam que, em comparação com os controles positivos benazepril e losartan, os compostos da presente invenção são superiores ao de benazepril e correspondem (ligeiramente melhores que) ao de losartan na redução de nitrogênio e uréia do soro sanguíneo (BUN) e creatinina (Cre), bem como na inibição de TGF- β 1 e Ang II.

[046] Nos testes do modelo de fibrose intersticial renal da ligação uretral unilateral em ratos, o presente composto 149 é melhor que o de benazepril e corresponde (ligeiramente melhor que) ao de losartan, e os resultados patológicos revelam que o composto da presente invenção é melhor que o de benazepril e corresponde ao de losartan.

[047] Os compostos testados têm baixas toxicidades, sob as dosagens de 5 g/kg do peso corporal e 10 g/kg do peso corporal, dentro de uma observação contínua de duas semanas e nenhuma morte nos camundongos submetidos aos testes foi observada ou nenhuma outra expressão anormal foi encontrada.

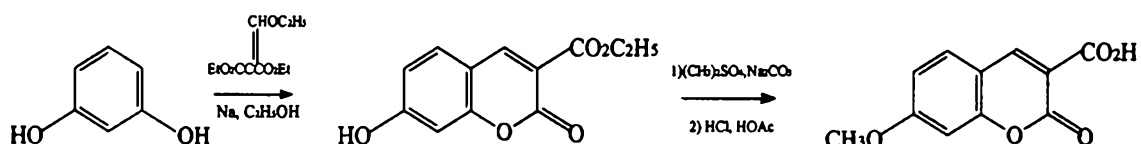
[048] No teste de Ames do presente composto 149, foram

obtidos resultados negativos, os quais não revelam nenhuma mutagênese.

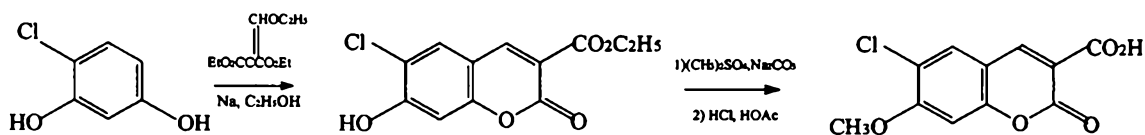
EXEMPLOS

[049] Os vários materiais de partida dos exemplos podem ser preparados via método comum do campo ou métodos normalmente conhecidos pelos técnicos no assunto, os quais podem ser preparados, por exemplo, através das seguintes rotas de reação.

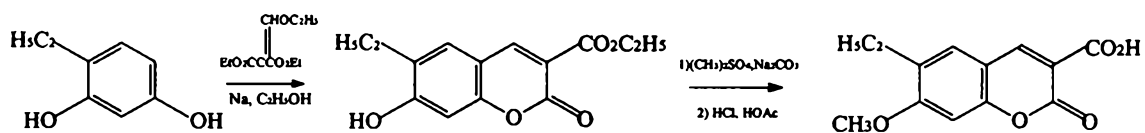
(1) 3-etoxicarbonil-7-hidroxycumarina e 3-carbóxi-7-metoxicumarina



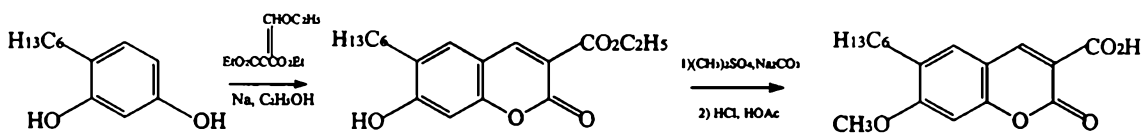
(2) 3-etoxicarbonil-6-cloro-7-hidroxycumarina e 3-carbóxi-6-cloro-7-metoxicumarina



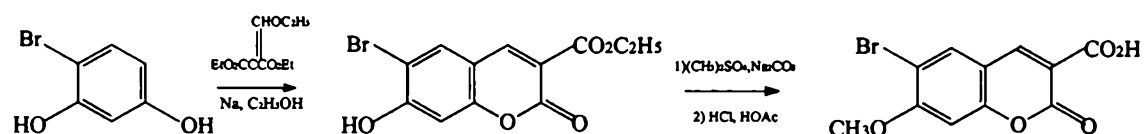
(3) 3-etoxicarbonil-6-etil-7-hidroxycumarina e 3-carbóxi-6-etil-7-metoxicumarina



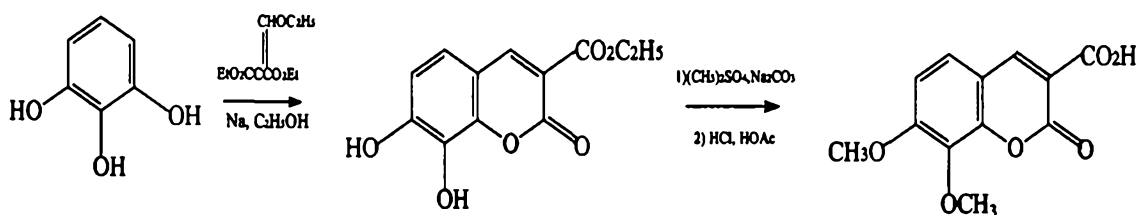
(4) 3-etoxicarbonil-6-hexil-7-hidroxycumarina e 3-carbóxi-6-hexil-7-metoxicumarina



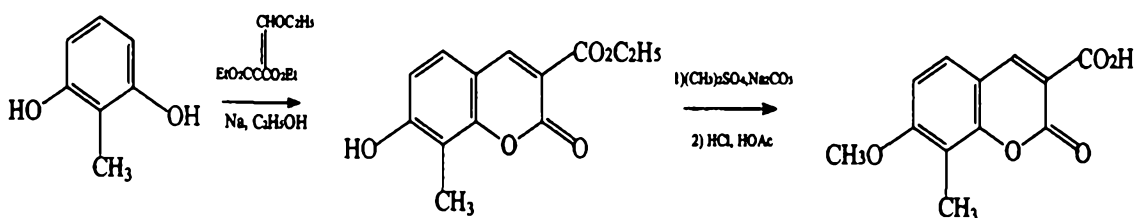
(5) 3-etoxicarbonil-6-bromo-7-hidroxycumarina e 3-carbóxi-6-bromo-7-metoxicumarina



(6) 3-etoxicarbonil-7,8-di-hidroxycumarina e 3-carbóxi-7,8-dimetoxicumarina

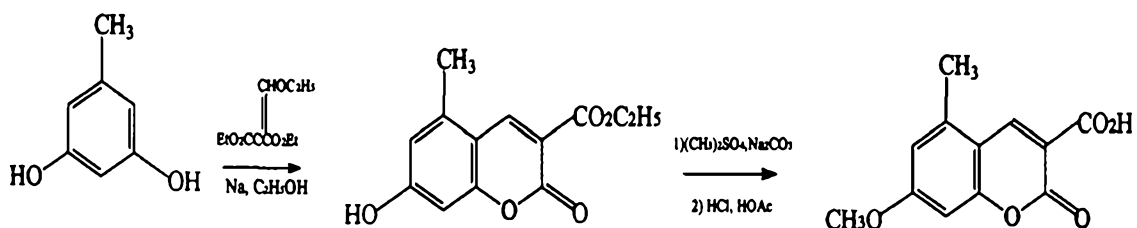


(7) 3-etoxicarbonil-7-hidr3xi-8-metilcumarina e 3-carb3xi-7-met3xi-8-metilcumarina

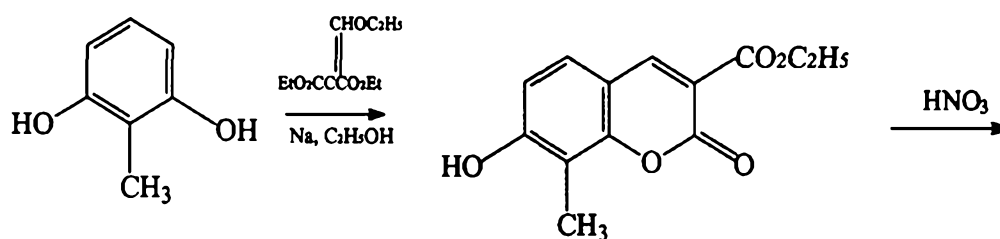


(8) 3-etoxicarbonil-7-hidr3xi-5-metilcumarina e 3-carb3xi-7-met3xi-5-metilcumarina

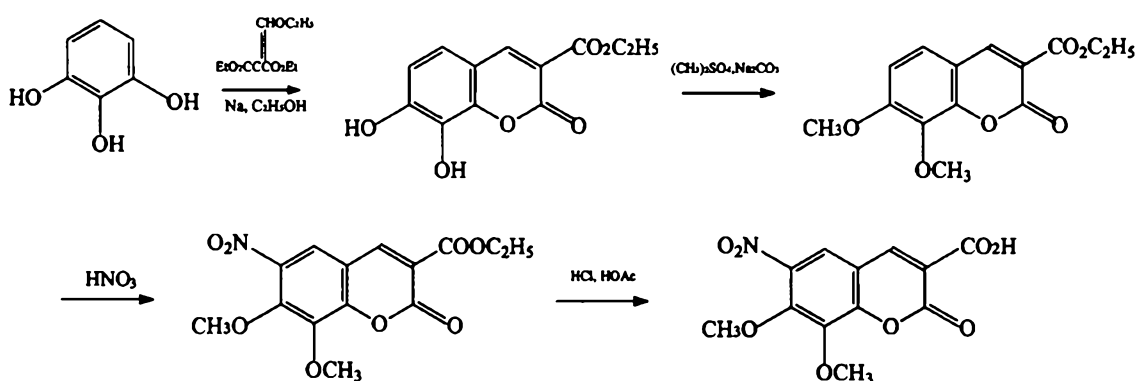
3



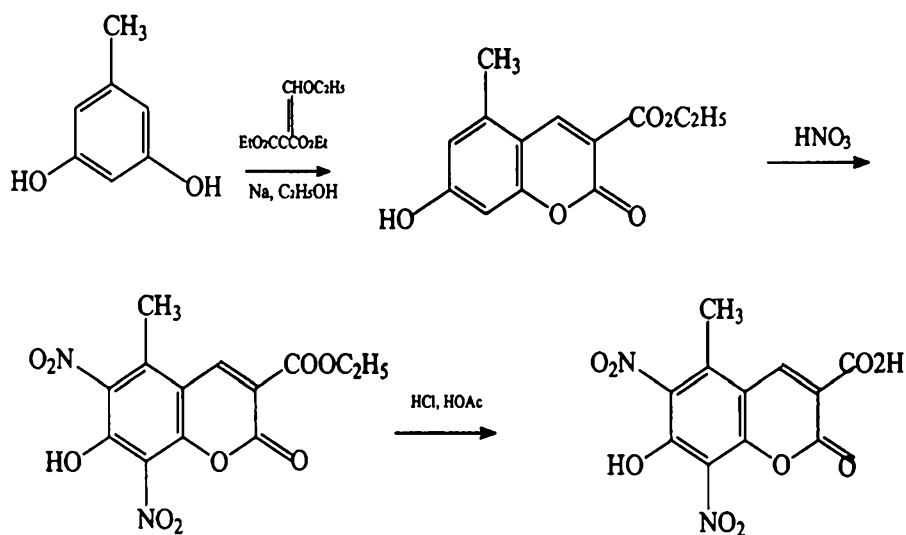
(9) 3-etoxicarbonil-6-nitro-7-hidr3xi-8-metilcumarina e 3-carb3xi-6-nitro-7-met3xi-8-metilcumarina



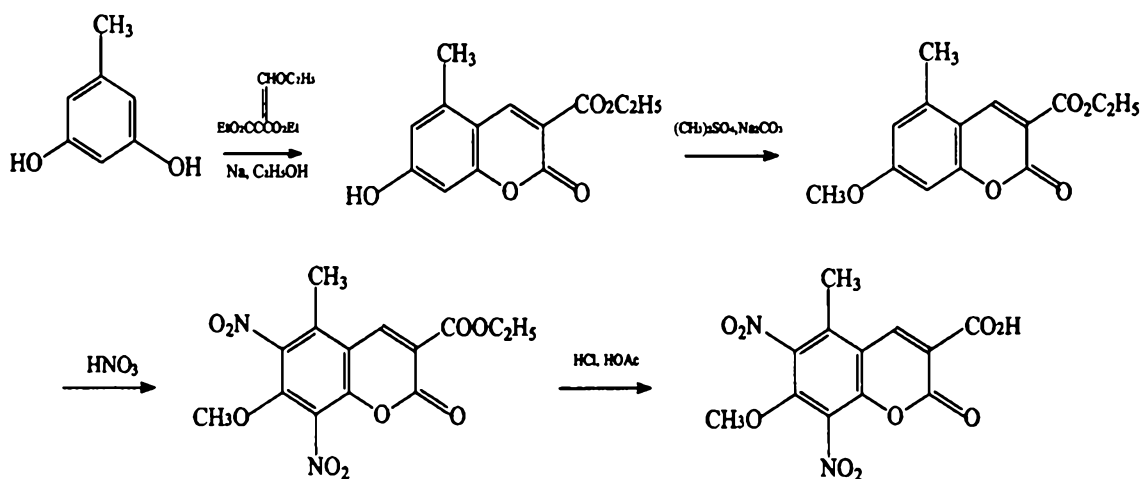
(10) 3-etoxicarbonil-6-nitro-7,8-diidroxicumarina e 3-carb3xi-6-nitro-7,8-dimetoxicumarina



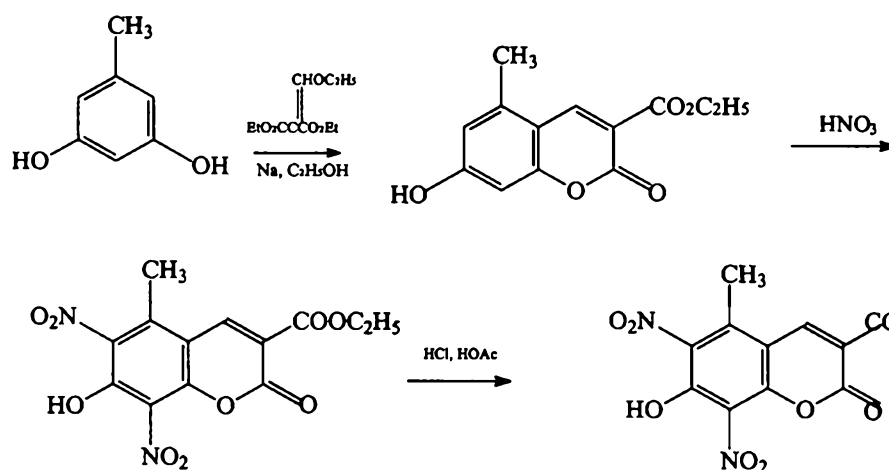
(11) 3-etoxicarbonil-5-metil-6,8-dinitro-7-hidroxicumarina e 3-carbóxi-5-metil-6, 8-dinitro-7-hidroxicumarina



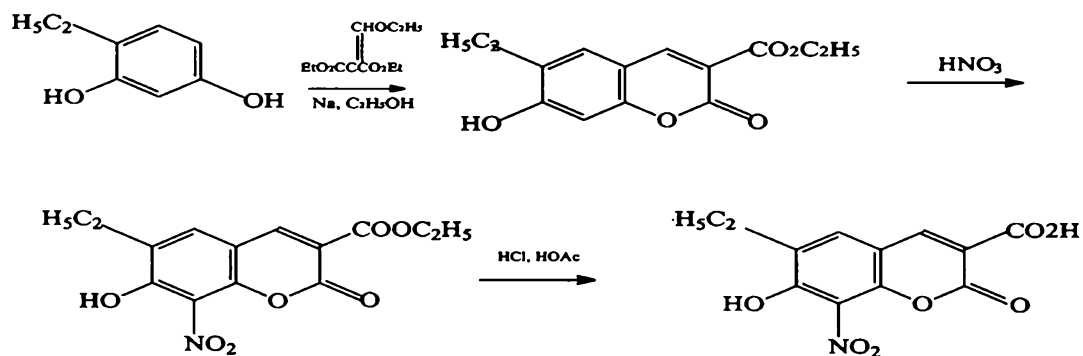
(12) 3-etoxicarbonil-5-metil-6,8-dinitro-7-metoxicumarina e 3-carbóxi-5-metil-6, 8-dinitro-7-metoxicumarina.



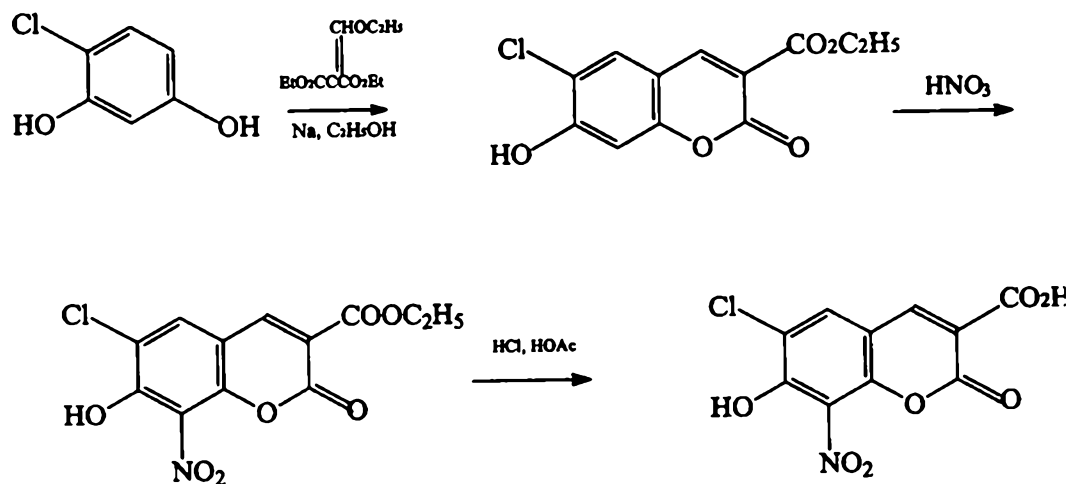
(13) 3-etoxicarbonil-5-metil-6, 8-dinitro-7-hidroxicumarina e 3-carbóxi-5-metil-6, 8-dinitro-7-hidroxicumarina



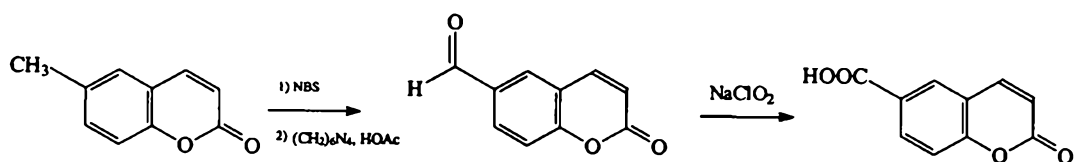
(14) 3-etoxicarbonil-6-etil-7-hidróxi-8-nitrocumarina e 3-carbóxi-6-etil-7-hidróxi-8-nitrocumarina



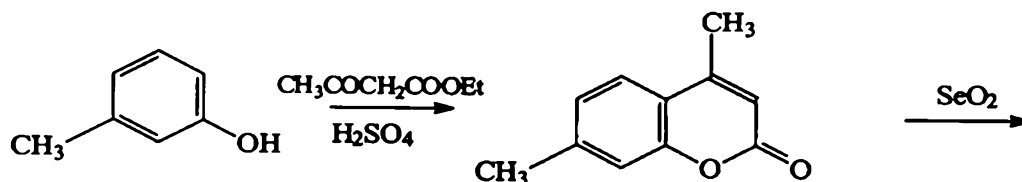
(15) 3-etoxicarbonil-6-cloro-7-hidróxi-8-nitrocumarina e 3-carbóxi-6-cloro-7-hidróxi-8-nitrocumarina



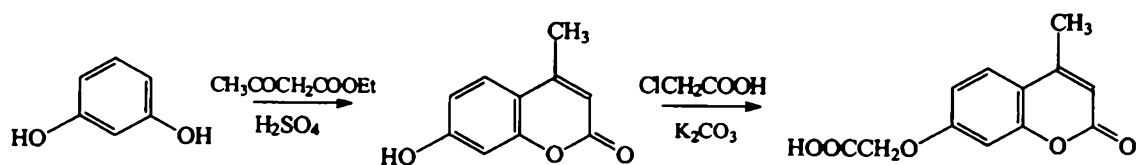
(16) 6-carboxicumarina



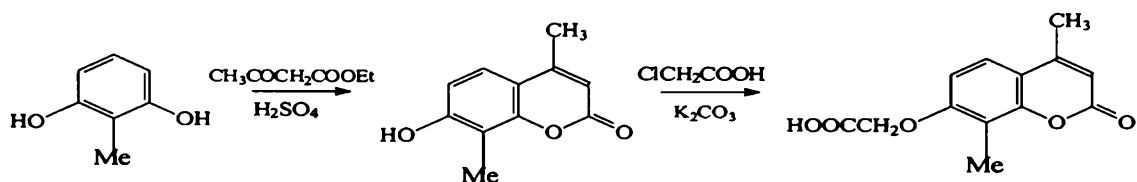
(17) 4-carbóxi-7-metilcumarina



(18) 4-metil-7-carboximetoxicumarina



(19) 4, 8-dimetil-7-carboximetoxicumarina



[050] Os exemplos a seguir prestam-se a ilustrar a presente invenção, no entanto tais exemplos não devem limitar o âmbito da presente invenção.

EXEMPLO 1

SÍNTESE DA 3-ETOXICARBONIL-6-CLORO-7-HIDRÓXI-8-NITROCUMARINA (241)

[051] Foram adicionados 2,75 g (10,2 mmol) de 3-etoxicarbonil-6-cloro-7-hidroxycumarina em 10 mL de ácido sulfúrico concentrado, 1,74 g (20,4

mmol) de ácido nítrico concentrado foram adicionados em porções sob resfriamento com banho de gelo e sal, a reação foi monitorada através de cromatografia em camada delgada para confirmar a conclusão, e foi adicionado gelo para parar a reação. A mistura da reação foi então filtrada, lavada com água e seca para se obter 1,52 g do composto do título (241).

[052] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 1,266 (t, 3H, CH_3), 4,232 (q, 2H, CH_2), 8,017 (s, 1H, 5-H), 8,593 (s, 1H, 4-H)

[053] Os compostos 229-246 nas tabelas foram preparados ao seguir o mesmo procedimento.

EXEMPLO 2

SÍNTESE DA 3-ETOXICARBONIL-6-ETIL-7-HIDRÓXI-8-NITROCUMARINA (233)

[054] O composto 233 foi preparado conforme a preparação do composto 241, exceto pelo fato de que a 3-etoxycarbonil-6-etil-7-hidroxycumarina foi nitrada para se obter o composto do título 233.

[055] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 1,262 (t, 3H, 6-etil- CH_3), 1,401 (t, 3H, éster- CH_3), 2,753 (q, 2H, 6-etil- CH_2), 3,988 (s, 3H, 7- OCH_3), 4,408 (q, 2H, éster- CH_2), 7,527 (s, 1H, 5-H), 8,479 (s, 1H, 4-H).

EXEMPLO 3

SÍNTESE DA 3-ETOXICARBONIL-6-NITRO-7,8-DIMETOXICUMARINA (227)

[056] O composto 227 foi preparado conforme a preparação do composto 241, exceto pelo fato de que a 3-etoxycarbonil-7,8-dimetoxicumarina foi nitrada para se obter o composto do título 227.

[057] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 1,397 (t, 3H, éster- CH_3), 4,063-4,118 (d, 6H, 7,8- OCH_3), 4,423 (q, 2H, éster- CH_2), 7,757 (s, 1H, 5-H), 9,252 (s, 1H, 4-H).

EXEMPLO 4

SÍNTESE DA 3-ETOXICARBONIL-6, 8-DINITRO-7-METOXICUMARINA (239)

[058] O composto foi preparado conforme a preparação do composto 241, exceto pelo fato de que a 3-etoxycarbonil-7-metoxicumarina foi bis-nitrada para se obter o composto do título 239.

[059] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 1,290 (t, 3H, éster- CH_3), 4,011 (s, 3H, 7- OCH_3), 4,292 (q, 2H, éster- CH_2), 8,873 (s, 1H, 4-H), 8,955 (s, 1H, 5-H).

EXEMPLO 5**SÍNTESE DA 3-ETOXICARBONIL-6, 8-DINITRO-7-HIDROXICUMARINA (237)**

[060] O composto 237 foi preparado conforme a preparação do composto 241, exceto pelo fato de que a 3-etoxycarbonil-7-hidroxicumarina foi bis-nitrada para se obter o composto do título 237.

[061] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 1,237 (t, 3H, éster-CH₃), 4,196 (q, 2H, éster-CH₂), 8,399 (s, 1H, 4-H), 8,636 (s, 1H, 5-H).

EXEMPLO 6**SÍNTESE DA 3-(3'-HIDRÓXI-4'-CARBÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-6-ETIL-7-METOXICUMARINA (26)**

[062] Foram aquecidos 248 mg (1 mmol) de 3-carbóxi-6-3-carbóxi-6-etil-7-metoxicumarina e 2 mL de SOCl₂ para completar a reação. Depois disso, o SOCl₂ foi removido e 153 mg (1 mmol) de ácido 4-amino salicílico e 2 mL de piridina foram adicionados. A mistura foi aquecida para completar a reação. O produto bruto foi purificado com DMSO para se obter 140 mg do composto do título (26).

[063] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 1,142 (t, 3H, CH₃), 2,569 (q, 2H, CH₂), 3,906 (s, 3H, 7-OCH₃), 7,069 (d, 1H, 6'-H), 7,098 (s, 1H, 8-H), 7,509 (s, 1H, 2'-H), 7,758 (d, 1H, 5-H), 8,856 (s, 1H, 4-H), 10,848 (s, 1H, CONH), 11,399 (s, 1H, OH).

[064] Os compostos 1-109, 204-206, 208, 209, 213, 214, 217, 218, 220, 222-228 na Tabela 1 e os compostos 247-249 foram preparados ao seguir o mesmo procedimento.

EXEMPLO 7**SÍNTESE DA 3-(3'-CARBÓXI-4'-HIDRÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-6-ETIL-7-METOXICUMARINA (27)**

[065] O composto 27 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que o ácido 4-amino salicílico foi substituído pelo ácido 5-amino salicílico para se obter o composto do título 27.

[066] ¹H-NMR 500 MHz (DMSO): 1,162 (t, 3H, etil-CH₃), 2,602 (q, 2H, etil-CH₂), 3,937 (s, 3H, 7-OCH₃), 6,786 (d, 1H, 5'-H), 7,178 (s, 1H, 6-H), 7,746 (d, 1H, 6'-H), 7,770 (s, 1H, 5-H), 8,239 (s, 1H, 2'-H), 8,834 (s, 1H, 4-H), 10,583 (s, 1H, CONH).

[067] Análise dos elementos para: C₂₀H₁₇NO₇.

[068] Calculado (%): C 62,66, H 4,47, N 3,65.

[069] Obtido (%): C 62,87, H 4,49, N 3,71.

EXEMPLO 8

SÍNTESE DA 3-(*m*-CARBÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-7-METOXICUMARINA (2)

[070] O composto 2 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-7-metoxicumarina foi reagida com ácido *m*-amino benzóico para se obter o composto do título 2.

[071] Análise dos elementos para: C₁₈H₁₃NO₆•1/2H₂O.

[072] Calculado (%): C 62,07, H 4,05, N 4,02.

[073] Obtido (%): C 62,72, H 3,74, N 4,55.

EXEMPLO 9

SÍNTESE DA 3-(3'-HIDRÓXI-4'-CARBÓXI FENILAMIDOCARBONIL)-7-METOXICUMARINA (7)

[074] O composto 7 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-7-metoxicumarina foi reagida com ácido 4-amino salicílico para se obter o composto do título 7.

[075] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 3,91 (s, 3H, 7-OCH₃), 7,08 (d, 1H, 6-H), 7,11 (s, 1H, 6'-H), 7,53 (s, 1H, 2'-H), 7,77 (d, 1H, 5-H), 7,95 (d, 1H, 5'-H), 8,91 (s, 1H, 4-H), 10,83 (s, 1H, CONH), 11,40 (br, 1H, OH).

[076] Análise dos elementos para: C₁₈H₁₃NO₇.

[077] Calculado (%): C 60,85, H 3,69, N 3,94.

[078] Obtido (%): C 60,52, H 3,59, N 4,10.

EXEMPLO 10

SÍNTESE DA 3-(3'-CARBÓXI-4'-HIDROXIFENILAMIDOCARBONIL)-7-METOXICUMARINA (8)

[079] O composto 8 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-7-metoxicumarina foi reagida com ácido 5-amino salicílico para se obter o composto do título 8.

[080] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 3,906 (s, 3H, 7-OCH₃), 6,964 (d, 1H, 5'-H), 7,037 (d, 1H, 6-H), 7,083 (s, 1H, 8-H), 7,745 (d, 1H, 6'-H), 8,001 (d, 1H, 5-H), 8,234 (s, 1H, 2'-H), 8,877 (s, 1H, 4-H), 10,547 (s, 1H, CONH), 11,103 (br, OH).

[081] Análise dos elementos para: $C_{18}H_{13}NO_7$.

[082] Calculado (%): C 60,85, H 3,69, N 3,94.

[083] Obtido (%): C 60,50, H 3,62, N 3,64.

EXEMPLO 11

SÍNTESE DA 3-[4'-(5''-METILISOOXAZOL-3''-IL)-AMIDOSULFONIL]FENILAMIDOCARBONIL]-7-METOXICUMARINA (19)

[084] O composto 19 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-7-metoxicumarina foi reagida com sulfametoxazol (SMZ), para se obter o composto do título 19.

[085] Análise dos elementos para: $C_{21}H_{17}N_3O_7S \cdot 1/2H_2O$.

[086] Calculado (%): C 54,31, H 3,91, N 9,05.

[087] Obtido (%): C 54,56, H 3,49, N 8,90.

EXEMPLO 12

SÍNTESE DA 3-(3'-CARBOXIPROPILAMIDOCARBONIL)-7-METOXICUMARINA (203)

[088] O composto 203 foi preparado conforme a preparação do composto, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-7-metoxicumarina foi reagida com ácido γ -amino butírico, para se obter o composto do título 203.

[089] ^1H -NMR 300 MHz (DMSO): 1,719 (t, 2H, 3'-CH₂), 2,235 (t, 2H, 2'-CH₂), 3,311 (t, 2H, 4'-CH₂), 3,861 (s, 3H, 7-OCH₃), 7,001 (d, 1H, 6-H), 7,074 (s, 1H, 8-H), 7,861 (d, 1H, 5-H), 8,771 (s, 1H, 4-H).

[090] Análise dos elementos para: $C_{15}H_{15}NO_6$.

[091] Calculado (%): C 59,01, H 4,95, N 4,59.

[092] Obtido (%): C 59,05 H 4,60, N 4,73.

EXEMPLO 13

SÍNTESE DA 3-[4'-(5''-METILISOOXAZOL-3''-IL)-AMIDOSULFONIL]FENILAMIDOCARBONIL]-7-METÓXI-8-METILCUMARINA(55)

[093] O composto 55 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-7-metóxi-8-metilcumarina foi reagida com SMZ, para se obter o composto do título 55.

[094] Análise dos elementos para: $C_{22}H_{19}N_3O_7S$.

[095] Calculado (%): C 56,28, H 4,08, N 8,95.

[096] Obtido (%): C 56,61, H 4,06, N 9,01.

EXEMPLO 14**SÍNTESE DA 3-(*M*-CARBOXIMETILENÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-7,8-DIMETOXICUMARINA****(64)**

[097] O composto 64 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-7,8-dimetoxicumarina foi reagida com *m*-carbóxi metilenóxi anilina, para se obter o composto do título 64.

[098] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 3,852 (s, 3H, 8-OCH₃), 3,951 (s, 3H, 7-OCH₃), 4,641 (s, 2H, OCH₂), 6,676 (q, 1H, 5'-H), 7,198-7,420 (m, 3H, 4', 6', 6-H), 7,502 (s, 1H, 2'-H), 7,751 (d, 1H, 5-H), 8,853 (s, 1H, 4-H), 10,584 (s, 1H, CONH).

[099] Análise dos elementos para: C₂₀H₁₇NO₈.

[100] Calculado (%): C 60,15, H 4,29, N 3,51.

[101] Obtido (%): C 60,41, H 4,65, N 3,75.

EXEMPLO 15**SÍNTESE DA 3-(4'-GUANIDINOSULFONILFENILAMIDOCARBONIL)-7,8-DIMETOXICUMARINA****(66)**

[102] O composto 66 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-7,8-dimetoxicumarina foi reagida com sulfaguanidina (SG), para se obter o composto do título 66.

[103] Análise dos elementos para: C₁₉H₁₈N₄O₇S·2H₂O.

[104] Calculado (%): C 47,30, H 4,56, N 11,61.

[105] Obtido (%): C 47,34, H 4,08, N 11,00.

EXEMPLO 16**SÍNTESE DA 3-(3'-CARBÓXI-4'-HIDRÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-7,8-DIMETOXICUMARINA****(60)**

[106] O composto 60 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-7,8-dimetoxicumarina foi reagida com ácido 5-amino salicílico, para se obter o composto do título 60.

[107] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 3,849-3,947 (d, 6H, 7,8-bis-OCH₃), 6,962 (d, 1H, 5'-H), 7,233 (d, 1H, 6-H), 7,727-7,755 (d, 2H, 5, 6'-H), 8,210 (s, 1H, 2'-H), 8,813 (s, 1H, 4-H), 10,495 (s, 1H, CONH).

[108] Análise dos elementos para: C₁₉H₁₅NO₈•1/4H₂O.

[109] Calculado (%): C 58,61, H 4,01, N 3,59.

[110] Obtido (%): C 58,27, H 3,86, N 3,92.

EXEMPLO 17

SÍNTESE DA 3-(BENZOILIDRAZINOCARBONIL)-5-METIL-7-METOXICUMARINA (210)

[111] O composto 210 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-5-metil-7-metoxicumarina foi reagida com benzoil hidrazina, para se obter o composto do título 210.

[112] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,482 (s, 3H, 5-CH₃), 3,888 (s, 3H, 7-OCH₃), 6,979 (d, 2H, 6, 8-H), 7,477-7,583 (q, 2H, 3', 5'-H), 7,500 (t, 1H, 5'-H), 7,889 (d, 2H, 2', 6'-H), 8,792 (s, 1H, 4-H), 10,24 (s, 1H, CONH), 10,868 (s, 1H, CONH).

EXEMPLO 18

SÍNTESE DA 3-(ISONICOTINOILIDRAZINOCARBONIL)-5-METIL-7-METOXICUMARINA (213)

[113] O composto 213 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-5-metil-7-metoxicumarina foi reagida com isoniazida, para se obter o composto do título 213.

[114] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,553 (s, 3H, 5-CH₃), 3,878 (s, 3H, 7-OCH₃), 6,979 (d, 2H, 6, 8-H), 7,935 (d, 2H, 3', 5'-H), 8,781 (s, 1H, 4-H), 10,545 (s, 1H, CONH), 11,362 (s, 1H, CONH).

EXEMPLO 19

SÍNTESE DA 3-(3'-CARBÓXI-4'-HIDRÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-5-METIL-7-METOXICUMARINA (74)

[115] O composto 74 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-5-metil-7-metoxicumarina foi reagida com ácido 5-amino salicílico, para se obter o composto do título 74.

[116] Análise dos elementos para: C₁₉H₁₅NO₇.

[117] Calculado (%): C 61,79, H 4,09, N 3,79.

[118] Obtido (%): C 61,57, H 4,07, N 3,81.

EXEMPLO 20

SÍNTESE DA 3-(3'-HIDRÓXI-4'-CARBÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-6-CLORO-7-METOXICUMARINA (87)

[119] O composto 87 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-6-cloro-7-metoxicumarina foi reagida com ácido 4-amino salicílico, para se obter o composto do título 87.

[120] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 3,996 (s, 3H, 7-OCH₃), 7,114 (d, 1H, 6'-H), 7,376 (s, 1H, 8-H), 7,485 (s, 1H, 2'-H), 7,768 (d, 1H, 5'-H), 8,146 (s, 1H, 5-H), 8,839 (s, 1H, 4-H), 10,721 (s, 1H, CONH).

[121] Análise dos elementos para: C₁₈H₁₂ClNO₇.

[122] Calculado (%): C 55,47, H 3,11, N 3,59.

[123] Obtido (%): C 55,97, H 3,13, N 4,48.

EXEMPLO 21

SÍNTESE DA 3-(3'-CARBÓXI-4'-HIDRÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-6-CLORO-7-

METOXICUMARINA (88)

[124] O composto 88 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-6-cloro-7-metoxicumarina foi reagida com ácido 5-amino salicílico, para se obter o composto do título 88.

[125] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 4,010 (s, 3H, 7-OCH₃), 6,968 (d, 1H, 5'-H), 7,380 (s, 1H, 8-H), 7,752 (d, 1H, 6'-H), 8,153 (s, 1H, 5-H), 8,211 (s, 1H, 2'-H), 8,817 (s, 1H, 4-H), 10,475 (s, 1H, CONH).

[126] Análise dos elementos para: C₁₈H₁₂ClNO₇.

[127] Calculado (%): C 55,47, H 3,11, N 3,59.

[128] Obtido (%): C 55,60, H 3,18, N 4,1.

EXEMPLO 22

SÍNTESE DA 3-(3'-HIDRÓXI-4'-CARBÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-6-BROMO-7-

METOXICUMARINA (96)

[129] O composto 96 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-6-bromo-7-metoxicumarina foi reagida com ácido 4-amino salicílico, para se obter o composto do título 96.

[130] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 3,996 (s, 3H, 7-OCH₃), 7,118 (d, 1H, 6'-H), 7,343 (s, 1H, 8-H), 7,496 (s, 1H, 2'-H), 7,774 (d, 1H, 5'-H), 8,306 (s, 1H, 5-H), 8,846 (s, 1H, 4-H), 10,722 (s, 1H, CONH).

EXEMPLO 23

SÍNTESE DA 3-(4'-GUANIDINOSULFONILFENILAMIDOCARBONIL)-6-ETIL-7-METOXICUMARINA

(32)

[131] O composto 32 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-6-etil-7-metoxicumarina foi reagida

com SG, para se obter o composto do título 32.

[132] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 1,148 (t, 3H, etil- CH_3), 2,572 (q, 2H, etil- CH_2), 3,896 (s, 3H, OCH_3), 6,690 (br, 4H, guanidino-H), 7,125 (s, 1H, 8-H), 7,709 (s, 1H, 5-H), 7,739 (q, 4H, Ar-H), 8,827 (s, 1H, 4-H), 10,841 (s, 1H, CONH).

[133] Análise dos elementos para: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$.

[134] Calculado (%): C 53,55, H 4,60, N 12,48.

[135] Obtido (%): C 53,49, H 4,63, N 12,40.

EXEMPLO 24

SÍNTESE DA 3-(4'-GUANIDINOSULFONILFENILAMIDOCARBONIL)-6-CLORO-7-METOXICUMARINA (92)

[136] O composto 92 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-6-cloro-7-metoxicumarina foi reagida com SG, para se obter o composto do título 92.

[137] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 3,999 (s, 3H, 7- OCH_3), 7,407 (s, 1H, 8-H), 7,776 (q, 4H, Ar-H), 8,172 (s, 1H, 5-H), 8,860 (s, 1H, 4-H), 10,787 (s, 1H, CONH).

[138] Análise dos elementos para: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$.

[139] Calculado (%): C 47,95, H 3,35, N 12,43.

[140] Obtido (%): C 47,54, H 3,45, N 12,15.

EXEMPLO 25

SÍNTESE DA 3-(3'-HIDRÓXI-4'-CARBÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-7-METÓXI-8-METILCUMARINA (43)

[141] O composto 43 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-7-metóxi-8-metilcumarina foi reagida com ácido 4-amino salicílico, para se obter o composto do título 43.

[142] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 2,215 (s, 3H, 8- CH_3), 3,912 (s, 3H, 7- OCH_3), 7,081 (d, 1H, 6'-H), 7,182 (d, 1H, 6-H), 7,612 (s, 1H, 2'-H), 7,747 (d, 1H, 5-H), 7,872 (d, 1H, 5'-H), 8,834 (s, 1H, 4-H), 10,813 (s, 1H, CONH).

[143] Análise dos elementos para: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_7\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$.

[144] Calculado (%): C 60,32, H 4,26, N 3,70.

[145] Obtido (%): C 60,26, H 4,03, N 4,14.

EXEMPLO 26

SÍNTESE DA 3-(3'-CARBÓXI-4'-HIDRÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-7-METÓXI-8-METILCUMARINA (44)

[146] O composto 44 foi preparado conforme a preparação do composto 26, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-7-3-carbóxi-7-metóxi-8-metilcumarina foi reagida com ácido 5-amino salicílico, para se obter o composto do título 44.

[147] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,209 (s, 3H, 8-CH₃), 3,753 (s, 3H, 7-OCH₃), 6,959 (d, 1H, 5'-H), 7,168 (d, 1H, 6-H), 7,723 (d, 1H, 6'-H), 7,848 (d, 1H, 5-H), 8,197 (s, 1H, 2'-H), 8,794 (s, 1H, 4-H), 10,504 (s, 1H, CONH).

[148] Análise dos elementos para: C₁₉H₁₅NO₇•1/2H₂O.

[149] Calculado (%): C 60,32, H 4,26, N 3,70.

[150] Obtido (%): C 59,66, H 3,92, N 3,81.

EXEMPLO 27

SÍNTESE DA 3-(4'-METÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-6-NITRO-7-HIDRÓXI-8-METILCUMARINA (146)

[151] Foram aquecidos 160 mg (0,604 mmol) de 3-carbóxi-6-nitro-7-metóxi-8-metilcumarina e 2 mL de cloreto de tionila para completar a reação. O cloreto de tionila extra foi removido, e 74,3 mg (0,604 mmol) de *p*-anisidina, 1 mL de piridina e 1 mL de DMF foram adicionados, e a mistura obtida dessa maneira foi aquecida para completar a reação. A mistura da reação foi então filtrada e lavada com água, cloridrato diluído, água e etanol, respectivamente, seca e foi purificada com ácido acético glacial, para se obter 170 mg do composto do título (146).

[152] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,280 (s, 3H, Ar-CH₃), 3,740 (s, 3H, OCH₃), 6,941 (d, 2H, 3', 5'-H), 7,621 (d, 2H, 2', 6'-H), 8,673 (s, 1H, 5-H), 8,897 (s, 1H, 4-H), 10,374 (s, 1H, CONH).

[153] Os compostos 110-203, 225-228 foram preparados ao seguir o mesmo procedimento.

EXEMPLO 28**SÍNTESE DA 3-(4'-GUANIDINOSULFONILFENILAMIDOCARBONIL)-6-NITRO-7-****METÓXI-8-METILCUMARINA (169)**

[154] O composto 169 foi preparado conforme a preparação do composto 146, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-6-nitro-7-3-carbóxi-6-nitro-7-metóxi-8-metilcumarina foi reagida com SG, e foi purificada com DMF, para se obter o composto do título 169.

[155] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,382 (s, 3H, 8-CH₃), 3,940 (s, 3H, 7-OCH₃), 6,677 (br, 4H, guanidino-H), 7,790 (q, 4H, Ar-H), 8,593 (s, 1H, 5-H), 8,903 (s, 1H, 4-H), 10,707 (s, 1H, CONH).

[156] Análise dos elementos para: C₁₉H₁₇N₅O₈S•1/2H₂O.

[157] Calculado (%): C 47,10, H 3,75, N 14,46.

[158] Obtido (%): C 47,27, H 3,73, N 14,58.

EXEMPLO 29**SÍNTESE DA 3-(4'-CARBÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-6-NITRO-7,8-****DIMETOXICUMARINA (110)**

[159] O composto 110 foi preparado conforme a preparação do composto 146, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-6-nitro-7,8-metoxicumarina foi reagida com ácido *p*-amino benzóico, para se obter o composto do título 110.

[160] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 3,99-4,06 (q, 6H, 7,8-bis-OCH₃), 7,82 (d, 2H, J=8,7, Ar-H), 7,9 (d, 2H, J=8,7, Ar-H), 8,15 (s, 1H, 5-H), 9,09 (s, 4-H)10,91 (s, 1H, CONH).

EXEMPLO 30**SÍNTESE DA 3-(3'-CARBÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-6-NITRO-7,8-****DIMETOXICUMARINA (111)**

[161] O composto 111 foi preparado conforme a preparação do composto 146, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-6-nitro-7,8-dimetoxicumarina foi reagida com ácido *m*-amino benzóico, para se obter o composto do título 111.

[162] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 3,97-4,05 (q, 6H, 7,8-bis-OCH₃), 7,49 (t, 1H, 5'-H), 7,67 (d, 1H, 6'-H), 7,76 (d, 1H, 4'-H), 7,93 (s, 1H,

2'-H), 8,32 (s, 1H, 5-H), 9,08 (s, 1H, 4-H), 10,66 (s, 1H, CONH).

EXEMPLO 31

SÍNTESE DA 3-[4'-(5'',6'')-DIMETOXIPYRIMIDINA-4'']-

AMIDOSULFONILFENILAMIDOCARBONIL]-6-NITRO-7,8-DIMETOXICUMARINA (123)

[163] O composto 123 foi preparado conforme a preparação do composto 146, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-6-nitro-7,8-metoxicumarina foi reagida com sulfadoxina (SDM), para se obter o composto do título 123.

[164] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 3,694 (s, 3H, pirimidina-OCH₃), 3,894 (s, 3H, 8-OCH₃), 4,064 (s, 3H, 7-OCH₃), 7,886-7,996 (q, 4H, Ar-H), 7,974 (s, 1H, 2''-H), 8,109 (s, 1H, 5-H), 9,092 (s, 1H, 4-H), 10,791 (s, 1H, CONH), 10,947 (br, 1H, SO₂NH).

EXEMPLO 32

SÍNTESE DA 3-(3'-HIDRÓXI-4'-CARBOXIFENILAMIDOCARBONIL)-6-NITRO-7-HIDRÓXI-8-

METILCUMARINA (148)

[165] O composto 148 foi preparado conforme a preparação do composto 146, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-6-nitro-7-hidróxi-8-metilcumarina foi reagida com ácido 4-amino salicílico, para se obter o composto do título 148.

[166] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,27 (s, 3H, Ar-CH₃), 7,11 (dd, 1H, J=7,8Hz, 1,8Hz, 6'-H), 7,498 (d, 1H, J=1,8Hz, 2'-H), 7,775 (d, 1H, J=7,8, 5'-H), 8,65 (s, 1H, 5-H), 8,892 (s, 1H, 4-H), 10,69 (s, 1H, CONH).

EXEMPLO 33

SÍNTESE DA 3-(3'-CARBÓXI-4'-HIDRÓXI-FENILAMIDOCARBONIL)-6-NITRO-7-HIDRÓXI-8-

METILCUMARINA (149)

[167] O composto 149 foi preparado conforme a preparação do composto 146, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-6-nitro-7-hidróxi-8-metilcumarina foi reagida com ácido 5-amino salicílico, para se obter o composto do título 149.

[168] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,268 (s, 3H, Ar-H), 6,971 (d, 1H, J=8,7Hz, 5'-H), 7,747 (dd, 1H, J=8,7Hz, 2,7Hz, 6'-H), 8,208 (d, 1H, J=2,7Hz, 2'-H), 8,658 (s, 1H, 5-H), 8,867 (s, 1H, 4-H), 10,403 (s, 1H, CONH).

[169] Análise dos elementos para: C₁₈H₁₂N₂O₉•1/2H₂O.

[170] Calculado (%): C 52,83, H 3,22, N 6,85.

[171] Obtido (%): C 52,92, H 3,26, N 6,99.

EXEMPLO 34**SÍNTESE DA 3-[4'-(2"-PRIMIDINILAMIDOSULFONIL)FENILAMIDOCARBONIL]-5-METIL-6,8-DINITRO-7-HIDROXICUMARINA (200)**

[172] O composto 200 foi preparado conforme a preparação do composto 146, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-5-metil-6,8-nitro-7-hidroxicumarina foi reagida com sulfadiazina (SD), para se obter o composto do título 200.

[173] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,291 (s, 3H, 5-CH₃), 7,025 (t, 1H, 5"-H), 7,884 (q, 4H, Ar-H), 8,483 (d, 2H, 4", 6"-H), 8,640 (s, 1H, 4-H), 10,705 (s, 1H, CONH).

EXEMPLO 35**SÍNTESE DA 3-(4'-AMIDOSULFONILFENILAMIDOCARBONIL)-5-METIL-6,8-DINITRO-7-HIDROXICUMARINA (198)**

[174] O composto 198 foi preparado conforme a preparação do composto 146, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-5-metil-6, 8-nitro-7-hidroxicumarina foi reagida com sulfanilamida, para se obter o composto do título 198.

[175] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,254 (s, 3H, 5-CH₃), 7,240 (br, 2H, NH₂), 7,788 (q, 4H, Ar-H), 8,666 (s, 1H, 4-H), 10,676 (s, 1H, CONH).

EXEMPLO 36**SÍNTESE DA 3-(2'-TIAZOLAMIDOSULFONILFENILAMIDOCARBONIL)-5-METIL-6,8-DINITRO-7-HIDROXICUMARINA (201)**

[176] O composto 201 foi preparado conforme a preparação do composto 146, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-5-metil-6, 8-nitro-7-hidroxicumarina foi reagida com sulfatiazol (ST), para se obter o composto do título 201.

[177] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,291 (s, 3H, 5-CH₃), 6,802 (d, 1H, tiazol-H), 7,225 (d, 1H, tiazolil-H), 7,737 (q, 4H, Ar-H), 8,651 (s, 1H, 4-H), 10,667 (s, 1H, CONH).

EXEMPLO 37**SÍNTESE DA 3-(4'-GUANIDINOSULFONILFENILAMIDOCARBONIL)-5-METIL-6,8-DINITRO-7-HIDROXICUMARINA (199)**

[178] O composto 199 foi preparado conforme a preparação do

composto 146, exceto pelo fato de que a 3-carbóxi-5-metil-6,8-dinitro-7-hidroxicumarina foi reagida com SG, para se obter o composto do título 199.

[179] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 2,293 (s, 3H, 5-CH₃), 6,685 (br, 4H, guanidino-H), 7,746 (q, 4H, Ar-H), 8,657 (s, 1H, 4-H), 10,647 (s, 1H, CONH).

EXEMPLO 38

SÍNTESE DA 3-(2'-FENIL-1',3',4'-OXADIAZOL-5'-IL)-7-METÓXI-8-METILCUMARINA (216)

[180] Foram reagidos 295 mg (0,84 mmol) de 3-(benzoilidrazinocarbonil) 7-metóxi-8-metilcumarina com 4,6 mL de oxicloreto de fósforo a 100 °C por 5 horas, e a mistura da reação foi colocada para resfriar e então despejada em água gelada, filtrada, lavada com água e seca. Foram obtidos 290 mg do produto bruto, e então tal produto foi purificado com DMF, para se obter 160 mg do composto do título 216.

[181] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 2,252 (s, 3H, 8-CH₃), 3,968 (s, 3H, 7-OCH₃), 7,174 (d, 1H, 6-H), 7,634 (m, 3H, Ar'-H), 7,812 (d, 1H, 5-H), 8,088 (m, 2H, Ar'-H), 8,874 (s, 1H, 4-H).

[182] Os compostos 206, 207, 210-212, 215, 216, 219 e 221 na Tabela 2 foram preparados ao seguir o mesmo procedimento.

EXEMPLO 39

SÍNTESE DA 3-(2'-FENIL-1',3',4'-OXADIAZOL-5'-IL)-7-METOXICUMARINA (206)

[183] O composto **206** foi preparado conforme a preparação do composto **216**, exceto pelo fato de que a 3-(benzoilidrazinocarbonil)-7-metoxicumarina foi reagida com oxicloreto de fósforo, para se obter o composto do título **206**.

[184] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 3,929 (s, 3H, 7-OCH₃), 7,021 (d, 1H, 6-H), 7,085 (s, 1H, 8-H), 7,599-7,668 (m, 3H, Ar'-H), 7,871 (d, 1H, 5-H), 8,095 (m, 2H, Ar'-H), 8,898 (s, 1H, 4-H).

[185] Análise dos elementos para: C₁₈H₁₂N₂O₄.

[186] Calculado (%): C 67,49, H 3,78, N 8,75.

[187] Obtido (%): C 67,57, H 3,98, N 8,41.

EXEMPLO 40

SÍNTESE DA 3-[(2'-PIRIDIL-4'')-1',3',4'-OXADIAZOL-5'-IL]-6-HEXIL-7-METOXICUMARINA (221)

[188] O composto 221 foi preparado conforme a preparação do

composto 216, exceto pelo fato de que a 3-(isonicotinoilidrazinocarbonil)-6-hexil-7-metoxicumarina foi reagida com oxicloreto de fósforo, para se obter o composto do título 221.

[189] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 0,869 (t, 3H, hezil- CH_3), 1,240 (br, 6H, hezil- CH_2), 1,574 (t, 2H, hexil- CH_2), 2,734 (t, 2H, hezil- CH_2), 3,959 (s, 3H, 7- OCH_3), 7,116 (s, 1H, 8-H), 7,699 (s, 1H, 5-H), 8,070 (br, 2H, piridil-H), 8,920 (br, 2H, piridil-H), 8,921 (s, 1H, 4-H).

[190] Análise dos elementos para: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

[191] Calculado (%): C 60,12, H 6,36, N 9,15.

[192] Obtido (%): C 59,51, H 5,51, N 8,96.

EXEMPLO 41

SÍNTESE DA 4-METIL-7-(4'-ETOXICARBONILFENILAMIDOCARBONIL-METILENÓXI)

CUMARINA (255)

[193] Foram aquecidos 60 mg (0,256 mmol) de 4-metil-7-carbóxi-metilenóxi cumarina e 2 mL de cloreto de tionila para completar a reação. O cloreto de tionila extra foi removido e o resíduo foi dissolvido em 5 mL de cloreto de metileno. Foram adicionados 44 mg (0,267 mmol) de 4-amino-benzoato de etila em 5 mL de cloreto de metileno e 3 mL de piridina, a mistura da reação foi agitada por 0,5 hora para precipitar o sólido e a agitação continuou por mais 1 hora. O produto foi filtrado, lavado com cloreto de metileno e seco, para se obter 80 mg do composto do título (255).

[194] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 1,293 (t, 3H, éster-metil), 2,389 (s, 3H, 4-metil); 4,269 (q, 2H, éster- CH_2), 4,881 (s, 2H, OCH_2), 6,219 (s, 1H, 3-H), 7,018 (d, 1H, 8-H), 7,056 (d, 1H, 6-H), 7,712 (d, 1H, 5-H), 7,760 (d, 2H, 2', 6'-H), 7,919 (d, 2H, 3', 5'-H), 10,479 (s, 1H, CONH).

[195] Análise dos elementos para: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_6$.

[196] Calculado (%): C 66,13, H 5,02, N 3,67.

[197] Obtido (%): C 66,26, H 4,91, N 3,81.

[198] Os compostos 250-264 na Tabela 2 foram preparados ao seguir o mesmo procedimento.

EXEMPLO 42

SÍNTESE DA 4-METIL-7-FENILAMIDOCARBONIL-METILENOXICUMARINA (248)

[199] O composto 248 foi preparado conforme a preparação do

composto 255, exceto pelo fato de que o 4-amino-benzoato de etila foi substituído por anilina, para se obter o composto do título 248.

[200] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 2,377 (s, 3H, 4-CH₃), 4,825 (s, 2H, 7-OCH₂), 6,208 (s, 1H, 3-H), 6,997 (m, 3H, 4', 6, 8-H), 7,306 (t, 2H, 3', 5'-H), 7,593 (d, 2H, 2', 6'-H), 7,711 (d, 1H, 5-H), 10,144 (s, CONH).

[201] Análise dos elementos para: C₁₈H₁₅NO₄.

[202] Calculado (%): C 69,89, H 4,89, N 4,53.

[203] Obtido (%): C 69,61, H 4,891, N 4,58.

EXEMPLO 43

SÍNTESE DA 4-METIL-7-(4'-CARBOXIFENILAMIDOCARBONIL-METILENÓXI)CUMARINA (252)

[204] O composto 252 foi preparado conforme a preparação do composto 255, exceto pelo fato de que o 4-amino-benzoato de etila foi substituído por ácido *p*-amino benzóico, para se obter o composto do título 252.

[205] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 2,404 (s, 3H, 4-CH₃), 4,899 (s, 2H, 7-OCH₂), 6,235 (s, 1H, 3-H), 7,036 (s, 1H, 8-H), 7,073 (d, 1H, 6-H), 7,713 (d, 1H, 5-H), 7,739-7,924 (q, 4H, Ar-H), 10,491 (s, 1H, CONH)

[206] Análise dos elementos para: C₁₉H₁₅NO₆•1/4H₂O

[207] Calculado (%): C 63,77, H 4,37, N 3,92

[208] Obtido (%): C 63,76, H 4,28, N 4,24

EXEMPLO 44

SÍNTESE DA 4-METIL-7-(4'-HIDROXIFENILAMIDOCARBONIL-METILENÓXI)CUMARINA (249)

[209] O composto 249 foi preparado conforme a preparação do composto 255, exceto pelo fato de que o 4-amino-benzoato de etila foi substituído por *p*-amino fenol, para se obter o composto do título 249.

[210] $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (DMSO): 2,084 (s, 3H, 4-CH₃), 4,781 (s, 2H, 7-OCH₂), 6,230 (s, 1H, 3-H), 6,705-7,390 (q, 4H, Ar-H), 7,014 (s, 1H, 8-H), 7,060 (d, 1H, 6-H), 7,723 (d, 1H, 5-H), 9,905 (s, 1H, CONH).

[211] Análise dos elementos para: C₁₈H₁₅NO₅.

[212] Calculado (%): C 66,45, H 4,65, N 4,31.

[213] Obtido (%): C 66,14, H 4,62, N 4,32.

EXEMPLO 45**SÍNTESE DA 4-METIL-7-(3'-CARBÓXI-4'-HIDROXIFENILAMIDOCARBONIL-METILENÓXI)CUMARINA (261)**

[214] O composto 261 foi preparado conforme a preparação do composto 255, exceto pelo fato de que o 4-amino-benzoato de etila foi substituído por ácido 5-amino salicílico, para se obter o composto do título **261**.

[215] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,495 (s, 3H, 4-CH₃), 4,818 (s, 2H, 7-OCH₂), 6,233 (s, 1H, 3-H), 6,940 (d, 1H, 6-H), 7,052 (s, 1H, 8-H), 7,077 (d, 1H, 5'-H).

[216] Análise dos elementos para: C₁₉H₁₅NO₇.

[217] Calculado (%): C 61,79, H 4,09, N 3,79.

[218] Obtido (%): C 61,49, H 3,96, N 3,86.

EXEMPLO 46**SÍNTESE DA 4-METIL-7-(3'-TRIFLUOROMETILFENILAMIDOCARBONIL-METILENÓXI)CUMARINA (257)**

[219] O composto 257 foi preparado conforme a preparação do composto 255, exceto pelo fato de que o 4-amino-benzoato de etila foi substituído por 3-fluorometil anilina, para se obter o composto do título 257.

[220] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,389 (s, 3H, 4-CH₃), 4,872 (s, 2H, 7-OCH₂), 6,220 (s, 1H, 3-H), 7,027-7,075 (m, 2H, 6, 8-H), 7,429 (d, 1H, 6'-H), 7,567 (t, 1H, 5'-H), 7,719 (d, 1H, 5-H), 7,857 (d, 1H, 4'-H), 8,096 (s, 1H, 2'-H), 10,446 (s, 1H, CONH).

[221] Análise dos elementos para: C₁₉H₁₄F₃NO₄.

[222] Calculado (%): C 60,48, H 3,74, N 3,71.

[223] Obtido (%): C 60,17, H 3,45, N 3,79.

EXEMPLO 47**SÍNTESE DA 4-METIL-7-(3'-TRIFLUOROMETIL-4'-NITROFENILAMIDOCARBONIL-METILENÓXI)CUMARINA (258)**

[224] O composto 258 foi preparado conforme a preparação do composto 255, exceto pelo fato de que o 4-amino-benzoato de etila foi substituído por 3-fluorometil-4'-nitro-anilina, para se obter o composto do título 258.

[225] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 2,409 (s, 3H, 4-CH₃), 4,955 (s, 2H, 7-OCH₂), 6,243 (s, 1H, 3-H), 7,061 (s, 1H, 8-H), 7,086 (d, 1H, 6-H), 7,734

(d, 1H, 5'-H), 8,127 (d, 1H, 6'-H), 8,215 (d, 1H, 5-H), 8,331 (s, 1H, 2'-H), 10,945 (s, 1H, CONH).

[226] Análise dos elementos para: $C_{19}H_{13}F_3N_2O_6 \cdot 1/2H_2O$.

[227] Calculado (%): C 52,91, H 3,27, N 6,50.

[228] Obtido (%): C 53,19, H 3,05, N 6,76.

EXEMPLO 48

SÍNTESE DA 4,8-DIMETIL-7-(3'-TRIFLUOROMETILFENILAMIDOCARBONIL-METILENÓXI)CUMARINA (262)

[229] O composto 262 foi preparado conforme a preparação do composto 255, exceto pelo fato de que a 4,8-dimetil-7-carbóxi-metilenoxicumarina foi reagida com 3-fluorometilanilina, para se obter o composto do título 262.

[230] ^1H -NMR 300 MHz (DMSO): 2,291 (s, 3H, 8-CH₃), 2,392 (s, 3H, 4-CH₃), 4,934 (s, 2H, 7-OCH₂), 6,237 (s, 1H, 3-H), 7,002 (d, 1H, 6-H), 7,440 (d, 1H, 6'-H), 7,564 (d, 1H, 5'-H), 7,603 (d, 1H, 5-H), 7,816 (d, 1H, 4'-H), 8,103 (s, 1H, 2'-H), 10,503 (s, 1H, CONH).

[231] Análise dos elementos para: $C_{20}H_{16}F_3NO_4$.

[232] Calculado (%): C 61,38, H 4,12, N 3,58.

[233] Obtido (%): C 61,16, H 4,03, N 3,67.

EXEMPLO 49

SÍNTESE DA 4,8-DIMETIL-7-(3'-HIDRÓXI-4-CARBOXIFENILAMIDOCARBONIL-METILENÓXI)-CUMARINA (264)

[234] O composto 264 foi preparado conforme a preparação do composto 255, exceto pelo fato de que a 4,8-dimetil-7-carbóxi-metilenoxicumarina foi reagida com ácido 4-amino salicílico, para se obter o composto do título 264.

[235] ^1H -NMR 300 MHz (DMSO): 2,270 (s, 3H, 8-CH₃), 2,371 (s, 3H, 4-CH₃), 4,931 (s, 2H, 7-OCH₂), 6,215 (s, 1H, 3-H), 6,958 (d, 1H, 6-H), 7,087 (d, 1H, 6'-H), 7,337 (s, 1H, 2'-H), 7,546 (d, 1H, 5'-H), 7,717 (d, 1H, 5-H), 10,455 (s, 1H, CONH).

[236] Análise dos elementos para: $C_{20}H_{17}NO_7$.

[237] Calculado (%): C 62,66, H 4,47, N 3,65.

[238] Obtido (%): C 62,43, H 4,43, N 3,88.

EXEMPLO 50**SÍNTESE DA 6-(4'-ETILOXICARBOFENILAMIDOCARBONIL)CUMARINA (265)**

[239] Uma mistura de 95 mg (0,5 mmol) de 6-carboxicumarina e de pentacloreto de fósforo em 50 mL de tolueno foi refluxada por 1 hora e a mistura da reação foi concentrada. Ao resíduo obtido, foram adicionados 83 mg (0,5 mmol) de *p*-amino benzoato de etila e 1 mL de piridina e o refluxo foi continuado por mais 10 minutos. A mistura da reação foi resfriada e acidificada com ácido clorídrico para se obter um sólido, o qual foi purificado com etanol para se obter 100 mg do composto do título (265).

[240] ¹H-NMR 300 MHz (DMSO): 1,31 (t, 3H, éster-CH₃), 4,28 (q, 2H, éster-CH₂), 6,59 (d, 1H, 3-H), 7,55 (d, 1H, 8-H), 7,92 (d, 2H, Ar'-H), 7,96 (d, 2H, Ar'-H), 8,16 (m, 2H, 4, 7-H), 8,34 (d, 1H, 5-H), 10,68 (s, 1H, CONH).

[241] Análise dos elementos para: C₁₉H₁₅NO₅•1/2H₂O.

[242] Calculado (%): C 65,80, H 4,65, N 4,04.

[243] Obtido (%): C 66,07, H 4,59, N 4,06.

[244] O composto 266 foi preparado ao seguir o mesmo procedimento.

EXPERIÊNCIAS FARMACOLÓGICAS**EXEMPLO 1****INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO DE CÉLULAS INDUZIDO POR TGF-β DOS COMPOSTOS DE
TESTE EM CÉLULAS EPITELIAIS PULMONARES DE VISON**

[245] Células epiteliais pulmonares de vison foram cultivadas em uma placa de 24 cavidades em uma densidade de 3×10^4 células/cavidade e cultivadas em meio Eagle modificado (MEM) contendo 10% de soro de feto bovino a 37 °C e 5% de CO₂. No dia seguinte, o soro foi substituído por um MEM contendo 0,2% de soro de feto bovino. Depois de 24 horas, o meio foi substituído por um meio fresco contendo 10 pmol/l de TGF-β1 e compostos de teste e incubados por 24 horas. [³H]timidina foi adicionada ao meio 2 horas antes do término da incubação. Depois de ser removido o meio, as células foram lavadas com PBS, dissolvidas em 0,5 mol/L de NaOH e a radioatividade foi medida. Os efeitos inibidores dos compostos de teste são representados como a porcentagem da recuperação de absorção de timidina (Tabela 3).

TABELA 3

INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO DE CÉLULAS INDUZIDO POR TGF- β DE COMPOSTOS DE
TESTE EM CÉLULAS EPITELIAIS DO PULMÃO DE VISON

Número de compostos testados (10 μg/ mL)	26	92	73	7	2
Taxa de recuperação da inibição do crescimento celular (%)	70,7	95,0	15,1	67,1	27,1

EXEMPLO 2

ENSAIO DE ANTAGONISMO DE LIGAÇÃO DO RECEPTOR DE TGF- β DOS COMPOSTOS
DE TESTE

[246] Células Balb/c 3T3 foram cultivadas em placas de 24 cavidades e cultivadas em meio Eagle modificado da Dulbecco (DMEM) suplementado com 10% de soro de feto bovino a 37°C e 5% de CO₂ por 2 a 4 dias. Quando as células estavam quase confluentes, o meio foi trocado pelo tampão de ligação (50 mmol/L de HEPES contendo NaCl, KCl, MgSO₄ e CaCl₂). O ensaio foi iniciado mediante a adição de 50 pmol/L de [¹²⁵I]TGF- β 1 e compostos de teste. Depois de uma incubação por 210 a 240 minutos, o meio foi removido e as células foram lavadas com tampão de ligação gelado. Foram determinadas as ligações não específicas na presença de 10 nmol/L de TGF- β 1. As células foram então solubilizadas ao se utilizar um tampão contendo Triton X-100 e a radioatividade foi medida (vide a Tabela 4).

TABELA 4

ANTAGONISMO DE LIGAÇÃO DE RECEPTOR DE TGF- β DOS COMPOSTOS TESTADOS EM
CÉLULAS BALB/C 3T3

Compostos (10 μg/mL)	Taxa de Inibição (%)	IC₅₀ (μg/mL)	Compostos (10 μg/mL)	Taxa de Inibição (%)	IC₅₀ (μg/mL)
1	32,2		42	4,1	
2	74,1	13,8	49	15,5	
3	11,7		55	52,3	
6	-6,0		66	52,3	

Compostos (10 µg/mL)	Taxa de Inibição (%)	IC₅₀ (µg/mL)	Compostos (10 µg/mL)	Taxa de Inibição (%)	IC₅₀ (µg/mL)
7	94,2	7,8	67	16,2	
9	11,4		73	60,0	
12	5,1		79	16,2	
14	35,9		83	21,2	
21	10,1		87	91,1	
22	37,4		88	111,2	5,3
25	11,6		91	34,7	
26	95,4	8,5	92	106,4	
27	77,2		93	29,7	
31	29,2		96	82,3	
33	32,1		104	42,8	
34	36,4		206	-0,7	
37	41,4				

EXEMPLO 3**PROTEÇÃO DO COMPOSTO TESTADO CONTRA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA CAUSADA
POR NEFRECTOMIA 5/6 EM RATOS**

[247] O modelo na insuficiência renal crônica induzida pela ablação renal parcial em ratos foi adequado de acordo com as Diretrizes de Pesquisa Pré-clínica para Novos Fármacos.

[248] Ratos Wistar machos com pesos corporais iniciais de aproximadamente 200 g, foram anestesiados com 35mg/kg de pentobarbital i.p., tiveram o rim direito removido e os parênquimas dos pólos superior e inferior do rim esquerdo resectados, o sangramento estancado, o abdômen fechado, e suturados. Após 4 semanas da cirurgia, foram determinados o BUN, a creatinina e a proteína urinária nos ratos. O nível de angiotensina II (All) foi determinado ao se empregar radioimunoensaio e TGF-β utilizando testes ELISA. Os ratos foram divididos aleatoriamente em 7 grupos, 30 por grupo, com técnicas fictícias (sham), modelo, benazepril (4mg/kg/dia) e losartan (10mg/kg/dia) como controle positivo, e foram compostos 149 grupos (7,5

mg/kg/dia, 15 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia, respectivamente). Todos os grupos foram sujeitos à administração intragástrica, uma vez por dia e 6 (seis) vezes por semana até 16 semanas após a cirurgia.

[249] Foram medidos os pesos corporais para observar o crescimento dos ratos. Os índices acima foram determinados a cada 4 semanas até a décima sexta semana depois de ser iniciada a administração do fármaco, e cada vez um número de animais foi sacrificado e os rins foram colhidos para a análise patológica.

[250] As lesões patológicas em modelos de insuficiência renal crônica são principalmente a glomerulosclerose e a fibrose intersticial. De acordo com a extensão dos danos a glomerulosclerose é dividida em cinco graus (0 aproximadamente IV). O grau 0 significa nenhuma mudança patológica dos glomérulos e o grau IV significa essencialmente esclerose glomerular e mudanças patológicas integrais. Foram observados 50 glomérulos na lâmina do tecido do rim de cada animal e a porcentagem de vários graus em cada grupo foi calculada com base nos 5 graus acima.

[251] Após 4 semanas da nefrectomia, o BUN no soro aumentou em 111,12% ($P < 0,01$), a concentração de proteína urinária aumentou em 86,13% ($P < 0,01$) e o nível de Tgf- β 1 aumentou em 70,84% ($P < 0,02$).

[252] Após 12 semanas da nefrectomia (8 semanas a partir da administração), os resultados morfológicos demonstraram que os ratos com o grau 0 de glomérulos em rim residual em 30 mg/kg dos grupos de composto 149 ($P < 0,05$) e em losartan ($P < 0,05$) eram mais elevados que aquele do grupo modelo com uma diferença significativa. As contagens patológicas de glomérulos eram significativamente menores que aquela do grupo modelo. A infiltração de célula inflamatória que ocorreu nos tecidos do rim de alguns animais do grupo de benazepril era severa e também surgiu a ampliação nefrotubular, bem como uma substância parecida com proteína.

[253] Após 16 semanas da nefrectomia (12 semanas a partir da administração), os resultados patológicos indicaram que o número de glomérulos de grau III no grupo de 30 mg/kg do composto 149 e no grupo losartan era significativamente menor que aquele do grupo modelo ($P < 0,01$ e $P < 0,05$,

respectivamente). A contagem patológica de glomérulos no grupo benazepril positivo era a mais alta, a infiltração de célula inflamatória na matriz do rim era meio severa e ocorreu fibrose intersticial, ampliação nefrotubular, bem como uma substância parecida com proteína.

[254] Os resultados são mostrados nas Tabelas 5A-E.

TABELA 5

PROTEÇÃO DO COMPOSTO DE TESTE NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA INDUZIDA POR NEFRECTOMIA 5/6 EM RATOS

A. A MUDANÇA DA CONCENTRAÇÃO DE CREATININA DO SORO E BUN NA 8ª SEMANA APÓS A ADMINISTRAÇÃO (AS 12 SEMANAS SEGUINTE DEPOIS DA NEFRECTOMIA)

Grupos	Dose (mg/kg)	Scr. (mg/dL)	Taxa de Mudança (%)	BUN (mg/dL)	Taxa de Mudança (%)
técnicas fictícias (sham)		2,08 ± 0,742		13,00 ± 2,326	125,90↑
Modelo		3,06 ± 0,768	47,93↑	29,37 ± 3,079 [#]	28,23↑
Benazepril	4	3,54 ± 1,140	15,36↑	37,66 ± 8,895	12,70↓
Losartan	10	2,34 ± 0,268*	23,46↓	25,64 ± 5,116	23,89↓
Composto	7,5	2,14 ± 0,500*	30,26↓	22,35 ± 3,120*	11,33↓
149	15	1,80 ± 0,550*	41,34↓	26,04 ± 4,234	3,98↑
	30	1,89 ± 0,184	38,20↓	30,54 ± 11,697	

[255] Nota: * P < 0,05, comparado com o grupo modelo; [#] P < 0,05, comparado com o grupo de técnicas fictícias (sham); ↑: aumento; ↓: diminuição.

B. A MUDANÇA DE TGF- β 1 - ANGIOTENSINA II DO SORO E PROTEÍNA URINÁRIA NA 8ª**SEMANA APÓS A ADMINISTRAÇÃO (AS 12 SEMANAS SEGUINTE APÓS A NEFRECTOMIA)**

Grupos	Dose (mg/kg)	TGF- β 1 (ng/mL)	Mudança (%)	Todos (pg/mL)	Mudança (%)	UP (mg/dia)	Mudança (%)
técnicas fictícias (sham)		20,1 $\pm$ 6,2		54,5 $\pm$ 22,7	12,7	18,3 $\pm$ 2,5	
Modelo		46,33 $\pm$ 14,74	130,5 $\uparrow$	94,5 $\pm$ 7,4 [#]	73,4 $\uparrow$	40,7 $\pm$ 14,2 [#]	122,5 $\uparrow$
Benazepril	4	40,9 $\pm$ 26,6	11,72 $\downarrow$	74,3 $\pm$ 13,2	21,4 $\downarrow$	51,1 $\pm$ 23,6	25,8 $\uparrow$
Losartan	10	18,7 $\pm$ 9,2	59,6 $\downarrow$	96,7 $\pm$ 32,1	2,2 $\uparrow$	32,7 $\pm$ 10,3	19,6 $\downarrow$
Composto	7,5	20,0 $\pm$ 6,7	56,8 $\downarrow$	63,9 $\pm$ 13,2 [*]	32,4 $\downarrow$	30,1 $\pm$ 16,6	26,0 $\downarrow$
149	15	18,6 $\pm$ 12,2	59,9 $\downarrow$	49,9 $\pm$ 21,3 [*]	47,2 $\downarrow$	30,4 $\pm$ 16,2	25,3 $\downarrow$
	30	18,9 $\pm$ 10,1	59,2 $\downarrow$	41,0 $\pm$ 12,5 [*]	56,6 $\downarrow$	34,3 $\pm$ 12,1	15,7 $\downarrow$

[256] Nota: ^{*} P < 0,05, comparado com o grupo modelo; [#] P < 0,05,comparado com o grupo técnicas fictícias (sham). $\uparrow$: aumento; $\downarrow$: diminuição**C. A MUDANÇA DE CREATININA DO SORO (SCR.) E CONCENTRAÇÃO DE BUN NA 12ª****SEMANA APÓS A ADMINISTRAÇÃO (AS 16 SEMANAS SEGUINTE APÓS A NEFRECTOMIA)**

Grupos	Dose (mg/kg)	Scr. (mg/dL)	Taxa de Mudança	BUN (mg/dL)	Taxa de Mudança
--------	--------------	--------------	-----------------	-------------	-----------------

			(%)		(%)
Técnicas fictícias (sham)		2,25 ± 0,39		21,24 ± 3,354	
Modelo		2,71 ± 0,49 [#]	20,70↑	38,93 ± 8,755 [#]	83,32↑
Benazepril	4	2,28 ± 0,70	19,01↑	39,48 ± 7,109	1,41↑
Losartan	10	2,21 ± 0,48 [*]	22,73↓	37,84 ± 5,672	2,80↓
Comp. 149	7,5	2,73 ± 0,78	0,75↓	39,42 ± 4,686	1,25↑
	15	2,63 ± 0,38	2,87↓	37,32 ± 5,467	4,14↓
	30	2,10 ± 0,71 [*]	28,82↓	36,60 ± 5,422	5,99↓

[257] Nota: ^{*} P < 0,05, comparado com o grupo modelo; [#] P < 0,05, comparado com o grupo técnicas fictícias (sham); ↑: aumento; ↓: diminuição.

D. A MUDANÇA DE TGF-β1 - ANGIOTENSINA II DO SORO E PROTEÍNA URINÁRIA NA 12ª

SEMANA APÓS A ADMINISTRAÇÃO (AS 16 SEMANAS SEGUINTE APÓS A NEFRECTOMIA)

Grupos	Dose (mg/kg)	TGF-β1 (ng/mL)	Mudança (%)	Todos (pg/mL)	Mudança (%)	UP (mg/dia)	Mudança (%)
técnicas fictícias (sham)		18,2 ± 8,9		30,0 ± 7,6		16,5 ± 17,3	
Modelo		12,8 ± 7,9		61,7 ± 24,3	105,7↑	54,2 ± 26,1 [#]	228↑
Benazepril	4	12,8 ±	0,57↑	47,8 ± 12,0	22,6↓	66,3 ± 31,9	22,3↑

		14,8					
Losartan	10	11,8 ± 12,6	7,48↓	38,9 ± 17,4*	37,2↑	39,3 ± 14,2	18,4↓
Composto 149	7,5	13,6 ± 7,1	6,28↑	48,3 ± 48,5	21,6↓	66,7 ± 38,8	23,1↑
	15	12,3 ± 7,7	3,91↓	41,3 ± 28,4	33,0↓	52,3 ± 34,4	0,06↓
	30	11,6 ± 6,7	9,38↓	19,2 ± 9,19*	68,6↓	48,2 ± 31,6	11,1↓

[258] Nota: * P < 0,05, comparado com o grupo modelo; # P < 0,05, comparado com o grupo técnicas fictícias (sham). ↑: aumento; ↓: diminuição.

E. RESULTADOS PATOLÓGICOS

Semana	Grupos	Grau de Glomerulosclerose (%)					
		0	I	II	III	IV	Grau Total
8 semanas após a admin.	Modelo	10,0 ± 17,3	38,7 ± 21,2	31,5 ± 17,3	13,6 ± 18,3	1,8 ± 3,3	4,9 ± 1,5
	Benazepril	12,2 ± 19,0	29,6 ± 23,9	28,1 ± 18,1	19,6 ± 24,2	5,9 ± 11,2	5,5 ± 2,6
	Losartan	54,4 ± 29,2**	31,9 ± 20,0	13,7 ± 14,0	1,1 ± 3,3**	0	2,8 ± 1,0**
	Comp. 149						
	30 mg/kg	28,3 ± 20,8	34,2 ± 23,0	7,5 ± 8,8*	17,5 ± 30,7	6,7 ± 13,4	4,9 ± 3,5
	15 mg/kg	37,5 ± 29,3*	27,5 ± 16,3	18,8 ± 9,9	13,3 ± 20,7	2,9 ± 8,2	3,9 ± 1,7*
	7,5 mg/kg	15,7 ± 19,0	24,0 ± 21,1	30,0 ± 20,8	23,2 ± 28,5	8,0 ± 13,0	5,7 ± 2,9
12 semana	Modelo	0	3,3 ± 6,4	29,0 ± 23,4	50,5 ± 18,7	17,6 ± 14,1	8,5 ± 1,3

Semana	Grupos	Grau de Glomerulosclerose (%)					
		0	I	II	III	IV	Grau Total
após a admin.	Benazepril	0	0	19,1 ± 27,1	46,2 ± 15,6	34,8 ± 29,9	9,8 ± 1,4
	Losartan	0	10,0 ± 2,9	45,7 ± 17,7	41,9 ± 25,6	2,8 ± 4,8	7,2 ± 1,3**
	Comp. 149						
	30 mg/kg	0	2,0 ± 4,5	71,3 ± 11,5*	26,7 ± 7,8**	0	6,7 ± 0,2**
	15 mg/kg	0	8,1 ± 14,1	38,1 ± 27,4	46,2 ± 26,1	9,1 ± 12,6	7,7 ± 1,7
	7,5 mg/kg	0	2,3 ± 6,3	37,1 ± 16,0	51,4 ± 8,6	13,8 ± 20,6	8,6 ± 1,9

[259] Nota: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, comparado com o grupo modelo.

[260] Os vários parâmetros acima com o tratamento do composto 149 são todos melhores que aqueles do grupo benazepril e são equivalentes àqueles do grupo losartan. Além disso, os resultados patológicos revelam que o composto de teste não teve nenhuma alteração significativa nos órgãos principais tais como o coração, o fígado, o baço e os pulmões.

EXEMPLO 4

INIBIÇÃO DO COMPOSTO DE TESTE NA FIBROSE TUBULOINTERSTICIAL DO RIM CAUSADA PELA OBSTRUÇÃO URETRAL UNILATERAL (UUO) EM RATOS

[261] Ratos Wistar machos com pesos corporais iniciais de 180 ~ 230 g foram usados. A obstrução uretral unilateral foi executada sob anestesia com pentobarbital (35 mg/kg) e em condições estéreis. Através de uma incisão no plano mediano do corpo, o ureter esquerdo foi ligado. A cirurgia de técnicas fictícias (sham) foi executada ao se fazer uma incisão no plano mediano do corpo, mas deixando o ureter intacto. Depois da cirurgia, os ratos foram divididos aleatoriamente em técnicas fictícias (sham),

modelo, benazepril (4 mg/kg/dia) e losartan (10 mg/kg/dia) como controle positivo, e o composto 149 (5 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia). Começando 2 dias antes da cirurgia, benazepril, losartan e o composto 149 foram administrados oralmente por 16 dias. O BUN e a creatinina no soro foram determinados no 11º e no 16º dias (Tabela 6) seguindo o início do tratamento com benazepril, losartan e o composto 149, quando então os animais foram mortos e os rins foram colhidos. Os tecidos foram dissecados, pesados, fixados em formaldeído a 10% e embutidos em cera de parafina para a análise patológica. No 9º dia, o BUN e a creatinina do soro no grupo modelo após a cirurgia aumentaram 78,7% ($P < 0,01$) e 20,73% ($P < 0,05$), respectivamente.

TABELA 6**INIBIÇÃO 6 DO COMPOSTO DE TESTE NA FIBROSE TUBULOINTERSTICIAL DO RIM****CAUSADA PELA OBSTRUÇÃO URETRAL UNILATERAL (UUO) EM RATOS**

Grupos	Dose (mg/kg)	Scr. (mg/dL)	Taxa de Mudança (%)	BUN (mg/dL)	Taxa de Mudança (%)
técnicas fictícias (sham)		1,45 ± 0,44		16,23 ± 2,70	
Modelo		2,20 ± 0,14 [#]	51,58↑	27,54 ± 3,32 [#]	69,73↑
Benazepril	4,0	1,92 ± 0,29	12,50↓	20,99 ± 1,58*	23,78↓
Losartan	10,0	2,15 ± 0,51	2,31↓	23,88 ± 2,94	13,30↓
Comp. 149	5,0	1,58 ± 0,49*	28,24↓	23,71 ± 4,17	13,92↓
	10,0	1,61 ± 0,36*	26,50↓	20,76 ± 1,56*	24,61↓
	20,0	1,60 ± 0,14*	27,27↓	20,77 ± 2,04*	24,58↓

[262] Nota: * $P < 0.05$, comparado com o grupo modelo; [#] $P < 0.05$, comparado com o grupo de controle; ↑: aumento, ↓: diminuição.

[263] Nesse ensaio, a melhora de cada índice bioquímico com o tratamento do composto 149 é mais significativa que aquela do grupo losartan e equivalente àquela do grupo benazepril. Houve uma ligeira diferença nas mudanças patológicas: a infiltração da célula inflamatória no grupo benazepril foi mais significativa e 4/7 dos animais tiveram formações de abscesso focal na medula renal, muitas células renais necrosadas e células inflamatórias e as células de abscesso se sobrepuseram no grupo benazepril. A infiltração da célula inflamatória e a fibrose tubulointersticial foram atenuadas de maneira significativa nos grupos do composto 149 e do losartan. Isto equivale dizer que o composto 149 é melhor que benazepril e equivalente ao losartan nos resultados patológicos.

EXEMPLO 5

TESTE DE TOXICIDADE AGUDA PRINCIPAL PARA O COMPOSTO DE TESTE

[264] Foram administrados oralmente 5 g/kg e 10 g/kg do composto 149 aos ratos uma vez e observados por 14 dias. Os pesos corporais em 48 horas após a administração nos ratos não eram diferentes. No 14º dia após a administração, os pesos corporais médios dos ratos nos grupos de 5 g/kg e 10 g/kg aumentaram em 7 g e 5 g, respectivamente. Não houve nenhuma outra diferença para cada animal e nenhuma morte foi observada.

EXEMPLO 6

TESTE DE AMES

[265] A *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 e TA102 do tipo His⁻ foram empregadas. A concentração do composto de teste era de 0,5, 5,0, 50,0, 500,0, 5000,0 µg/placa. S9 era o componente microssoma de um homogenato de fígado de um rato pesando 200 g. O composto de teste 149 foi testado na presença ou na ausência de S9.

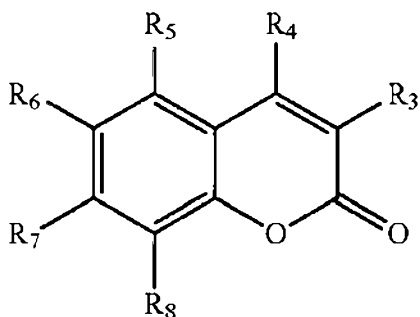
[266] De acordo com o método de teste mutagênico da enzima de *Salmonella typhimurium*/microssoma de mamífero revisado por Ames (1983), o ensaio de incorporação de uma dose de metabolismo ativado ou metabolismo não-ativado foi realizado no composto 149, e a linhagem que passou no teste foi cultivada no meio de cultura e incubada a 37°C sob agitação por 15 horas. Soluções de 100 µL do composto com várias concentrações foram adicionadas a 0,1 mL do líquido de cultura, e então a mistura S9 ou o tampão de fosfato foi

adicionado e as misturas foram incubadas em um banho de água a 37°C por 20 minutos. Depois disto, 2 mL de ágar da camada superior foram adicionados, bastante misturados e despejados em uma placa com ágar da camada inferior, e incubados a 37 °C por 48 horas. O número de colônias em cada placa foi contado.

[267] Os resultados mostram que o número de formação da colônia de *Salmonella tiphimurium* TA97, TA98, TA100 e TA102 induzida pelo composto 149 não aumentou. Tais resultados sugerem que o composto 149 não tem nenhuma mutagênese.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado por ser representado pela fórmula (I)



(I)

em que:

R₃ é CONHR₉, em que R₉ é fenila não substituída ou mono- ou multi-substituída, na qual o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em hidroxila, C₁-C₈ alcoxila, CF₃, carboxila, alquilocarbonila, OCH₂CO₂H, NO₂, halogênio, SO₃H, SO₂NHR₁₁, em que R₁₁ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, amidino, 2"-tiazolila, 3"-(5"-metilisooxazolila), 2"-pirimidinila, 2"-(4",6"-dimetilpirimidinila), e 4"-(5", 6"-dimetoxipirimidinila);

R₄ é hidrogênio;

R₅ é selecionado a partir do grupo que consiste em H e alquila C₁-C₄;

R₆ é selecionado a partir do grupo que consiste em H, alquila C₁-C₁₂, halogênio, NO₂, e CONHR₁₃, em que R₁₃ é uma fenila substituída;

R₇ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidroxila, alquila C₁-C₄ e alcoxila;

R₈ é selecionado a partir do grupo que consiste em H, alquila ou alcoxila C₁-C₄, e NO₂;

e quando R₅, R₆ e R₈ forem H, R₇ será OCH₃;

ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R₃ ser CONHR₉, em que R₉ é selecionado a partir de ácido n-butírico, *o*-, *m*-, *p*-hidroxifenila, *o*-, *m*-, *p*-carboxil-fenila, *o*-, *m*-, *p*-alquilocarbofenila,

metoxilfenila, 3'-hidróxi-4'-carboxifenila, 3'-salicilila, 4'-salicilila, *m*-CF₃-fenila, 3'-CF₃-4'-NO₂-fenila, 2'-CO₂H-4'-I-fenila, 3'-carbóxi-metilenoxifenila, 4'-aminosulfonilfenila, 4'-guanidinosulfonilfenila, 4'-(2''-tiazolaminosulfonil)fenila, 4'-(5''-metilisooxazolil-3''-aminosulfonil)fenila, 4'-(pirimidinil-2''-aminosulfonil)fenila, 4'-(4'',6''-dimetilpirimidinil-2''-aminosulfonil)fenila, e 4'-(5'',6''-dimetoxipirimidinil-4''-aminosulfonil) fenila;

R₄ ser H;

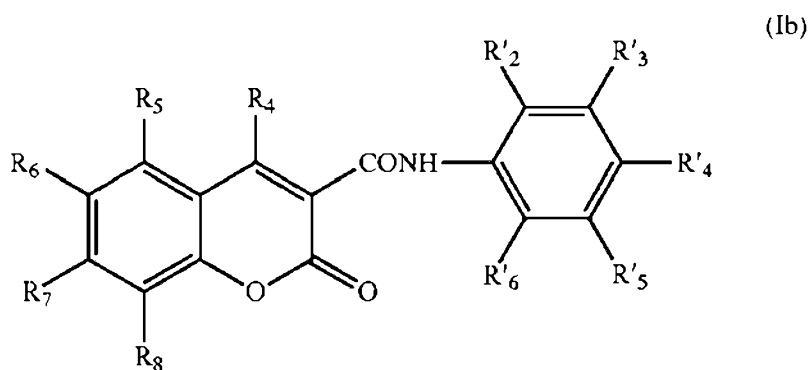
R₅ ser selecionado a partir do grupo que consiste em H e CH₃;

R₆ ser selecionado a partir do grupo que consiste em H, C₂H₅, *n*-C₆H₁₃, NO₂, NH₂, Cl, Br, e CONHR₁₃, em que R₁₃ é selecionado a partir do grupo que consiste em ácido 4-benzóico e 4-benzoato de etila;

R₇ ser selecionado a partir do grupo que consiste em H, OH, CH₃, e OCH₃; e

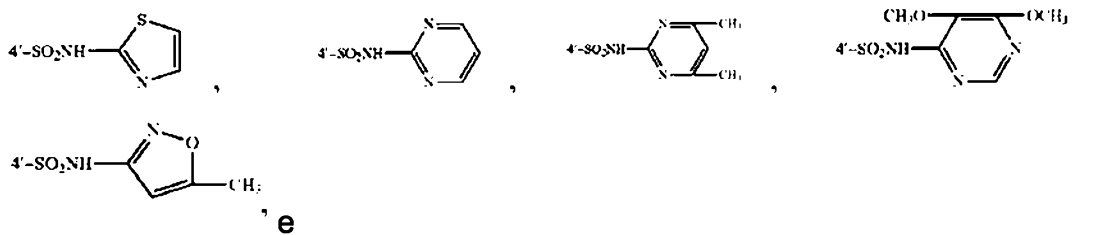
R₈ ser selecionado a partir do grupo que consiste em H, CH₃, OCH₃, e NO₂.

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo composto de fórmula (I) ser representado pela fórmula (Ib)



na qual R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ são conforme definidos na reivindicação 1, R'₂ é selecionado a partir do grupo que consiste em H, OH, e CO₂H, R'₃ é selecionado a partir do grupo que consiste em H, OH, CO₂H, CF₃, e OCH₂CO₂H,

R'₄ é selecionado a partir do grupo que consiste em H, OH, CO₂H, CO₂Et, iodo, NO₂, OCH₃, SO₃H, SO₂NH₂, SONH(C=NH)NH₂,



R⁵, R⁶ são cada um H.

4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, e R₈ serem selecionados, respectivamente, a partir de uma das combinações do grupo que consiste em:

R₃ = *p*-CO₂H-fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = *m*-CO₂H-fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = *o*-CO₂H-fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = *o*-OH-fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = *m*-OH-fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = *p*-OH-fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = *m*-OH-*p*-CO₂H-fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = *m*-CO₂H-*p*-OH-fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = *o*-CO₂H-*p*-I-fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = 4'-etoxicarbonilfenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = *m*-CF₃-fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = *m*-CF₃-*p*-NO₂-fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = 4'-aminosulfonilfenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = 4'-guanidinosulfonilfenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = 4'-(2'-tiazolaminosulfonila)fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = 4'-(2''-pirimidinilaminosulfonila)fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = 4'-[2''-(4'', 6''-dimetilpirimidinilaminosulfonila)]fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = 4'-(5'', 6''-dimetoxipirimidinil-4''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = 4'-(5''-metil-isooxazol-3''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;
 R₃ = *p*-OCH₃-fenilaminocarbonila, R₄ = R₅ = R₆ = R₈ = H, R₇ = OCH₃;

$R_3 = p\text{-SO}_3\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = o\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = p\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-OH-p-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-p-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-etoxicarbonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CF}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CF}_3\text{-4-NO}_2\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-guanidinosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(2''-tiazolaminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(2''-pirimidinilaminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(4'', 6''-dimetilpirimidinil-2'-aminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(5'', 6''-dimetoxipirimidinil-4''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(5''-CH}_3\text{-isooxazol-3''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = p\text{-SO}_3\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$, $R_7 = \text{OCH}_3$, $R_8 = \text{CH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$, $R_7 = \text{OCH}_3$, $R_8 = \text{CH}_3$;
 $R_3 = o\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$, $R_7 = \text{OCH}_3$, $R_8 = \text{CH}_3$;
 $R_3 = m\text{-OH-p-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$, $R_7 = \text{OCH}_3$, $R_8 = \text{CH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-p-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$, $R_7 = \text{OCH}_3$, $R_8 = \text{CH}_3$;
 $R_3 = o\text{-CO}_2\text{H-p-l-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$, $R_7 = \text{OCH}_3$, $R_8 = \text{CH}_3$;
 $R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$, $R_7 = \text{OCH}_3$, $R_8 = \text{CH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CF}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$, $R_7 = \text{OCH}_3$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = m\text{-CF}_3\text{-4-NO}_2\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4=R_5=R_6=H$, $R_7=OCH_3$, $R_8=CH_3$;
 $R_3 = 4'\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4=R_5=R_6=H$, $R_7=OCH_3$, $R_8=CH_3$;
 $R_3=4'\text{-guanidinosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4=R_5=R_6=H$, $R_7=OCH_3$, $R_8=CH_3$;
 $R_3=4'\text{-(2''-tiazolaminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4=R_5=R_6=H$, $R_7=OCH_3$, $R_8=CH_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(2''-pirimidinilaminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(4'', 6''-dimetilpirimidinil-2''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(5'',6''-dimetoxipirimidinil-4''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(5''-CH}_3\text{-isooxazol-3''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;
 $R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;
 $R_3 = p\text{-SO}_3\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;
 $R_3 = p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = R_8 = OCH_3$;
 $R_3 = m\text{-OH-p-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = R_8 = OCH_3$;
 $R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-p-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = R_8 = OCH_3$;
 $R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = R_8 = OCH_3$;
 $R_3 = m\text{-CF}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = R_8 = OCH_3$;
 $R_3 = m\text{-CF}_3\text{-p-NO}_2\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = R_8 = OCH_3$;
 $R_3 = m\text{-HO}_2\text{CCH}_2\text{O-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = R_8 = OCH_3$;
 $R_3 = 4'\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = R_8 = OCH_3$;
 $R_3 = 4'\text{-guanidinosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$, $R_7 = R_8 = OCH_3$;
 $R_3 = p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = H$, $R_5 = CH_3$, $R_7 = OCH_3$;
 $R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = H$, $R_5 = CH_3$, $R_7 = OCH_3$;
 $R_3 = o\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = H$, $R_5 = CH_3$, $R_7 = OCH_3$;
 $R_3 = o\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = H$, $R_5 = CH_3$, $R_7 = OCH_3$;
 $R_3 = m\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = H$, $R_5 = CH_3$, $R_7 = OCH_3$;
 $R_3 = p\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = H$, $R_5 = CH_3$, $R_7 = OCH_3$;
 $R_3 = m\text{-OH-p-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4=R_5=R_6=H$, $R_7=OCH_3$, $R_8=CH_3$;
 $R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-p-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4=R_5=R_6=H$, $R_7=OCH_3$, $R_8=CH_3$;
 $R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = H$, $R_5 = CH_3$, $R_7 = OCH_3$;

$R_3 = m\text{-CF}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CF}_3\text{-p-NO}_2\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-guanidosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(2''-tiazolaminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = 4'\text{-(2''-pirimidinilaminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = 4'\text{-(4'',6''-dimetilpirimidinil-2''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = 4'\text{-(5'',6''-dimetoxipirimidinil-4''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = 4'\text{-(5''-CH}_3\text{-isooxazol-3''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Cl}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = m\text{-OH-p-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-p-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Cl}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = m\text{-CF}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Cl}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = 4'\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Cl}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = 4'\text{-guanidosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Cl}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = 4'\text{-(5'',6''-dimetoxipirimidinil-4''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Cl}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Br}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = o\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Br}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = m\text{-OH-p-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = o\text{-CO}_2\text{H-p-l-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Br}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = m\text{-CF}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Br}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = 4'\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_6 = R_8 = \text{H}$, $R_5 = \text{CH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Br}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;

$R_3 = p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = n\text{-Hex}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = o\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = n\text{-Hex}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-OH-p-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Hex}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = o\text{-CO}_2\text{H-p-I-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = n\text{-Hex}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Hex}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CF}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Hexila}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Hex}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = R_8 = \text{H}$, $R_6 = \text{Hex}$, $R_7 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = o\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-OH-p-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-p-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CF}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = m\text{-CF}_3\text{-p-NO}_2\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-guanidinosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(2''-pirimidinilaminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(5'',6''-dimetoxipirimidinil-4''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = 4'\text{-(2''-tiazolaminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = R_8 = \text{OCH}_3$;
 $R_3 = p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{NO}_2$;
 $R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{NO}_2$;
 $R_3 = m\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{NO}_2$;
 $R_3 = o\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{NO}_2$;
 $R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{NO}_2$;
 $R_3 = m\text{-OH-p-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{NO}_2$;

$R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-}p\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{NO}_2$;

$R_3 = m\text{-CF}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{NO}_2$;

$R_3 = 4'\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{NO}_2$;

$R_3 = 4'\text{-guanidinosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{NO}_2$;

$R_3 = 4'\text{-(2''-tiazolaminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{NO}_2$;

$R_3 = p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$, $R_8 = \text{NO}_2$;

$R_3 = p\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$, $R_8 = \text{NO}_2$;

$R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$, $R_8 = \text{NO}_2$;

$R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{NO}_2$;

$R_3 = 4'\text{-guanidinosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{OCH}_3$, $R_8 = \text{NO}_2$;

$R_3 = p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = o\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = p\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = m\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = o\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = m\text{-OH-}p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-}p\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = m\text{-CF}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = m\text{-CF}_3\text{-}p\text{-NO}_2\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = 4'\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = 4'\text{-guanidinosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = 4'\text{-(2''-pirimidinilaminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = 4'\text{-(5'',6''-dimetoxipirimidinil-4''-aminosulfonila)fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{NO}_2$, $R_7 = \text{OH}$, $R_8 = \text{CH}_3$;

$R_3 = 4'-(2''\text{-tiazolaminosulfonila})\text{fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$,
 $R_7 = OH$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = o\text{-CO}_2H\text{-p-l-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OH$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = p\text{-CO}_2H\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = m\text{-CO}_2H\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = o\text{-CO}_2H\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = p\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = m\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = o\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = m\text{-OH-p-CO}_2H\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = m\text{-CF}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = m\text{-CF}_3\text{-p-NO}_2\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = 4'\text{-guanidinosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = 4'\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = 4'-(5'',6''\text{-dimetoxipirimidinil-4''-aminosulfonila})\text{fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = 4'-(2''\text{-tiazolaminosulfonila})\text{fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$,
 $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = 4'-(2''\text{-pirimidinilaminosulfonila})\text{fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = NO_2$,
 $R_7 = OCH_3$, $R_8 = CH_3$;

$R_3 = p\text{-CO}_2H\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OH$;

$R_3 = p\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OH$;

$R_3 = m\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OH$;

$R_3 = o\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OH$;

$R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OH$;

$R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OH$;

$R_3 = CF_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OH$;

$R_3 = 4'\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OH$;

$R_3 = 4'\text{-guanidinosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OH$;

$R_3=4'-(2''\text{-pirimidinilaminosulfonil})\text{fenilaminocarbonil}$, $R_4=R_5=H$,
 $R_6=R_8=NO_2$, $R_7=OH$;

$R_3 = 4'-(5'',6''\text{-dimetoxipirimidinil-4''-aminosulfonil})\text{fenilaminocarbonila}$, $R_4 =$
 $R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OH$;

$R_3=4'-(2''\text{-tiazolaminosulfonila})\text{fenilaminocarbonila}$, $R_4=R_5=H$, $R_6=R_8=NO_2$, $R_7=OH$;

$R_3 = o\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OH$;

$R_3 = p\text{-OH-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$;

$R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4=R_5=H$, $R_6=R_8=NO_2$, $R_7=OCH_3$;

$R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = R_8 = NO_2$, $R_7 = OCH_3$;

$R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4 = R_5 = H$, $R_6 = Cl$, $R_7 = OH$, $R_8 = NO_2$;

$R_3 = 4'\text{-guanidinosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4=R_5=H$, $R_6=Cl$, $R_7=OH$, $R_8=NO_2$;

$R_3 = m\text{-OH-pCO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4=H$, $R_5=CH_3$, $R_7=OH$, $R_6=Cl$, $R_8=NO_2$;

$R_3 = p\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4=H$, $R_5=CH_3$, $R_7=OH$, $R_6=R_8=NO_2$;

$R_3 = m\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4=H$, $R_5=CH_3$, $R_7=OH$, $R_6=R_8=NO_2$;

$R_3 = o\text{-CO}_2\text{H-fenilaminocarbonila}$, $R_4=H$, $R_5=CH_3$, $R_7=OH$, $R_6=R_8=NO_2$;

$R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-fenilaminocarbonila}$, $R_4=H$, $R_5=CH_3$, $R_7=OH$, $R_6=R_8=NO_2$;

$R_3 = p\text{-etoxicarbofenilaminocarbonila}$, $R_4=H$, $R_5=CH_3$, $R_7=OH$, $R_6=R_8=NO_2$;

$R_3 = p\text{-aminosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4=H$, $R_5=CH_3$, $R_7=OH$, $R_6=R_8=NO_2$; e

$R_3 = p\text{-guanidinosulfonilfenilaminocarbonila}$, $R_4=H$, $R_5=CH_3$, $R_7=OH$, $R_6=R_8=NO_2$.

5. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS, conforme descritos em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por compreender as etapas de: condensação de 3-carbóxi ou 6-carboxicumarina substituída derivada, com uma amina ou hidrazina substituída correspondente.

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelos reagentes da reação de amidação serem selecionados a partir do grupo que consiste em tricloreto de fósforo, oxicleto de fósforo, pentacloreto de fósforo, cloreto de tionila, 1,3-dicicloexilcarbodiimida, dipiridilcarbonato (2-DPC), 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIPC) e 1-(3-dimetilaminopropil)- 3-etilcarbodiimida (EDCI); e o agente catalítico é selecionado a partir do grupo que consiste em aminas terciárias, piridina, 4-dimetilaminopiridina e pirrolalquilpiridina; os solventes orgânicos usados compreendem sulfóxido de dimetila, diclorometano, tolueno, éter dimetílico de etileno glicol, 1,2-dicloro etano, tetraidrofurano e N,N-

dimetilformamida.

7. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender uma dosagem farmacêuticamente eficaz de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pela dita composição farmacêutica consistir em comprimidos, cápsulas, pílulas, injeções, preparados de liberação sustentada, de liberação controlada ou dirigida ou sistemas de aplicação de partículas finas.

9. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser para a preparação de inibidores que transformam o receptor de fator de crescimento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$).

10. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser para a preparação de antagonistas da enzima de conversão do receptor angiotensina II.

11. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios renais crônicos.

12. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças cardíaco-cérebro-vasculares.

13. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de diabetes não insulino-dependente.

14. USO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelas ditas doenças cardíaco-cérebro-vasculares incluem a hipertensão, o embolismo cerebral e coronário, o infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais, derrame cerebral e as suas seqüelas.

15. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de tumor e de lesões pré-cancerosas.