



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

(11) (21) **PI 0401660-2 A**



(22) Data de Depósito: 27/04/2004
(43) Data de Publicação: 20/12/2005
(RPI 1824)

(51) Int. Cl⁷.:
A61K 31/165
A61K 31/4035
A61K 31/535
A61K 31/54
A61P 11/06

(54) Título: **DERIVADOS N-FENILFTALIMÍDICOS E CARBAMOILBENZÓICOS FUNCIONALIZADOS, PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS**

(71) Depositante(s): Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ (BR/RJ)

(72) Inventor(es): Eliezer de Jesus de Lacerda Barreiro, Patricia Rieken Madeco Rocco, Walter Araujo Zin, Lídia Moreira Lima, Carlos Alberto Manssour Fraga

(74) Procurador: Alves, Vieira, Lopes & Atem Advogados

(57) Resumo: "DERIVADOS N-FENILFTALIMÍDICOS E CARBAMOILBENZÓICOS FUNCIONALIZADOS, PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS". A presente invenção relata compostos derivados N-fenilftalimídicos e/ou carbamoilbenzóicos funcionalizados, correspondendo às fórmulas (I) e (II), úteis no tratamento de condições inflamatórias crônicas, como a asma. Esses derivados possuem a capacidade de inibir PDE-4 e PDE-5, incluindo suas isoformas assim como inibir a produção de TNF- α . A presente invenção também revela processos para a produção de tais derivados e composições farmacêuticas contendo os mesmos, sendo que a obtenção de tais derivados é oriunda da hibridação molecular de um inibidor de PDE-4, um inibidor de PDE5 e um agente anti-TNF- α .

Relatório Descritivo

DERIVADOS N-FENILFTALIMÍDICOS E CARBAMOILBENZÓICOS FUNCIONALIZADOS,
PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO
OS MESMOS

5

Campo da Invenção

A presente invenção é relacionada a derivados *N*-fenilftalimídicos e carbamoilbenzólicos funcionalizados. Em particular, tais derivados são resultados de hibridação molecular de inibidores de PDE-4, PDE-5 e TNF- α .
10 Ainda mais particularmente, a presente invenção relaciona-se com o ácido 2-[4-(1,4-tiazin-4-ilsulfonil)fenilcarbamoil]-benzóico e seus isómeros, a um processo para sua preparação, composições farmacêuticas contendo os mesmos, e a seu uso como novo agente terapêutico para o tratamento de inflamações, em especial a asma.

15

Antecedentes da Invenção

A asma representa uma das condições patológicas crônicas de maior incidência no mundo contemporâneo. Era uma patologia rara no início do século, entretanto, sua prevalência em países industrializados tem crescido
20 assustadoramente, assumindo proporções epidêmicas, acometendo cerca de 155 milhões de pessoas em todo mundo.

Estima-se que ela afete de 5 a 10% dos adultos (Weich DG, Samet JM. Epidemiology and natural history of asthma. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, editors. Allergy: principles and
25 practice. 5a ed. St Louis: Mosby, Inc; 1998, p. 769-82) e proporção maior das crianças (Dodge RR, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 567-75; Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ III, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of
30 asthma. Incidence rates, 1964. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 888-94), e sua prevalência vem aumentando nas últimas décadas. Ela tem sido causa de

sofrimento tanto para seus portadores como para suas famílias e é um importante fator de custo: humano, social e financeiro. A literatura especializada é unânime ao afirmar que o aumento da prevalência da asma, detectado desde os anos 60 tanto entre crianças como entre adultos (Beasley R, Crane J, Lai CKW, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 5466-72; Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ* 1990; 300:1306-10), é acompanhado pelo crescimento de seu impacto econômico. No núcleo familiar, responde por noites perdidas de sono; por idas ao Pronto-Socorro no meio da noite; pode provocar rejeição, consciente ou não; pode limitar a vida social e o lazer; comprometer o orçamento (Vance VJ, Taylor WF. The financial cost of chronic childhood asthma. *Ann Allergy* 1971; 29: 455-60) e pode ser causa de desagregação familiar. No campo profissional, pode limitar as escolhas, reduzir a produtividade, antecipar aposentadorias, pensões e benefícios. É a principal causa de absenteísmo na escola e no trabalho (National Asthma Education Program Expert Panel. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education Program/Expert Panel Report. Bethesda, MD. National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute, 1991. Publication No 91-3042; Szucs TD, Anderhub H, Rutishauser M. The economic burden of asthma: direct and indirect costs in Switzerland. *Eur Respir J* 1999;13: 281 -6). É também responsável por grande utilização dos serviços de saúde, motivando atendimentos repetidos em Pronto-Socorros e em ambulatorios, hospitalizações e despesas elevadas para seus portadores, para comunidades e para governos. Estima-se, que o custo sócio-econômico da asma supere o custo combinado de infecções como a tuberculose e a síndrome da imunodeficiência adquirida, e a venda de fármacos antiasmáticos rende à indústria farmacêutica um lucro da ordem de US\$ 5,5 bilhões/ano (Lima, L M *Tese de Doutorado*, IQ-UFRJ, 2001).

A asma está entre as principais causas de morbidade e de mortalidade em todo o mundo, sendo responsável por significativo impacto humano, social

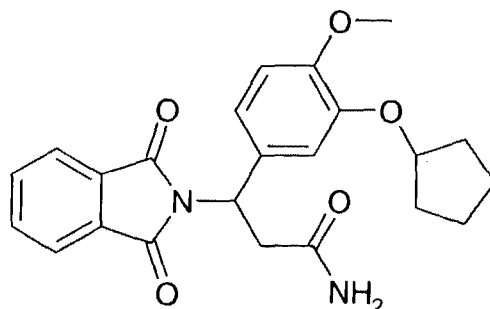
e econômico sobre indivíduos, famílias, sistemas de saúde e governos (Murray CJL, Lopez AD, Eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996; 5 Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. Chest 2000; 117(2): 5S-9S; Yelin E, Trupin L, Cisternas M, Eisner M, Katz P, Blanc P. A national study of medical care expenditures for respiratory conditions. Eur Respir J 2002; 19: 414-21). Estes dados, associados ao aumento de óbitos por asma em outros países industrializados, caracterizam sua letalidade e 10 justificam os investimentos dedicados à busca de novos fármacos antiasmáticos mais eficazes, que juntamente com o tratamento profilático, permitam reverter o significativo impacto sócio-econômico associado a esta patologia.

Embora, existam fármacos pertencentes a distintas classes terapêuticas 15 para o tratamento da asma, a exemplo dos corticosteróides, metilxantinas, cromolin sódico, anticolinérgicos e agonistas β_2 -adrenérgicos, a baixa eficácia e os inúmeros efeitos adversos associados ao uso destes fármacos impossibilitam uma terapia eficaz e segura que garanta o restabelecimento da saúde dos pacientes. Nas últimas décadas, o tratamento do asmático tem sido 20 centrado no uso do corticosteróide inalatório, associado, ou não, a um agente β_2 agonista inalatório de ação prolongada (National Asthma Education Program Expert Panel. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education Program/Expert Panel Report. Bethesda, MD. National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute, 1991. 25 Publication No 91-3042). Essa modalidade terapêutica, quando usada regularmente, conduz a resultados satisfatórios na maior parte das vezes. No entanto, ocorrem insucessos e pelo menos três aspectos devem ser considerados quando eles são discutidos: 1) alguns pontos da complexa interação celular existente na asma não são cobertos por essa associação 30 medicamentosa, o que abre espaço para falhas no controle da doença; 2) a corticosteroidofobia é um fato e interfere negativamente na adesão ao

tratamento e mesmo na prescrição; 3) a via inalatória, apesar de ideal para o tratamento da asma, é, em determinadas situações, um obstáculo significativo.

Assim sendo, inúmeros esforços de pesquisas têm sido dedicados à identificação de novos alvos moleculares para o tratamento desta patologia, assim como na busca por novos fármacos mais eficazes e com menos efeitos adversos, que possam controlar e reparar o quadro patológico suscitado pela asma. O avanço de áreas como a farmacologia, a imunofarmacologia e a biologia molecular permitiu estabelecer a importância do processo inflamatório na patogenia da asma brônquica, ampliando-se as possibilidades de alvos moleculares úteis ao desenho de novos fármacos antiasmáticos. Como resultado destas pesquisas, atualmente tem-se desenvolvido fármacos capazes de inibir a enzima fosfodiesterase (PDE), mais especificamente o subtipo 4 (PDE-4) e suas isoformas. Os documentos WO 04/000839, por exemplo, revela novos derivados de tiazóis como inibidores de PDE; o documento WO 03/104204 descreve novos derivados de piridazina, também como inibidores de PDE; os documentos WO 01/42244 e WO 02/100859 descrevem inibidores específicos para PDE-4, úteis devido ao seu efeito antiasmático.

Além da fosfodiesterase, outro importante alvo estudado é o fator de necrose tumoral α (TNF- α). Sabe-se hoje que sua modulação possui efeitos positivos na fisiopatologia da asma e portanto uma molécula capaz de diminuir a produção de TNF- α poderá desempenhar um importante papel no tratamento de condições inflamatórias, como a asma. Um dos protótipos para o desenvolvimento de fármacos foi a talidomida, conhecida pela sua característica inibitória frente ao TNF- α . Infelizmente, a talidomida é conhecida pela sua característica teratogênica. Compostos, como o composto CDC-810, mostrado abaixo, são inibidores simultâneos de PDE-4 e TNF- α .



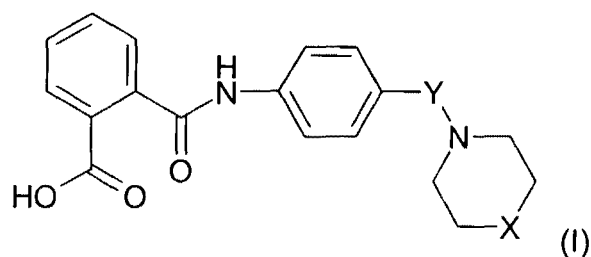
CDC-810

Alguns trabalhos importantes a respeito desta dupla inibição são conhecidos (Muller *et al.*, "N-Phthaloyl beta-aryl-beta-amino derivatives: Potent TNF-alpha and PDE4 inhibitors" 217th American Chemical Society, Annheim, Germany, MEDI 200, 1999; Muller *et al.*, "Thalidomide analogs and PDE4 inhibition"; *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 8, 2699-2674, 1998). Além desses, algumas patentes como a norte-americana US 6,326,388 revelam novos compostos capazes de inibir a produção de TNF- α .

Apesar da idéia de se combinar funções através de hibridação molecular não ser totalmente nova, até o momento não há relatos do planejamento racional de um fármaco que demonstrasse capacidade de inibir as PDE-4 e PDE-5 e a produção de TNF- α . Indo mais além nesse conceito, a presente invenção agrega ainda a capacidade de inibir, além da PDE-4, a PDE-5, através do planejamento racional de fármacos a partir da hibridação molecular da talidomida, do sildenafil e de uma arilsulfonamida. O estado da técnica não compreende uma abordagem como essa, não havendo relatos nem sequer sugestões de sua concepção ou realização.

Sumário da Invenção

São objetos da presente invenção derivados N-fenilftalimídicos e/ou carbamoilbenzólicos. Mais especificamente, tais derivados possuem as estruturas definidas pelas fórmulas (I) e (II):

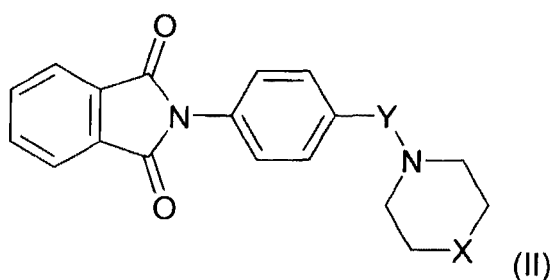


onde:

Y corresponde a O=S=O ou C=O;

X corresponde a H, C₁-C₃ alquil, fenil substituído ou não, O ou S;
ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

5



onde:

Y corresponde a O=S=O ou C=O;

X corresponde a H, C₁-C₃ alquil, fenil substituído ou não, O ou S;
ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

10

Mais especificamente, tais derivados são capazes de inibir fosfodiesterases, especificamente as PDE-4 e PDE-5 e suas isoformas, e a produção de TNF- α .

15

É um outro objeto da presente invenção um processo de preparação de tais derivados. Mais especificamente, tal processo de preparação é baseado na hibridação molecular e em rotas de síntese orgânica.

20

É um adicional objeto da presente invenção a produção de composições farmacêuticas contendo tais derivados N-fenilftalimídicos e/ou carbamoilbenzólicos.

É um adicional objeto da presente invenção o uso destes derivados e/ou composições para o tratamento de inflamações crônicas como, por exemplo, a

asma.

Descrição das Figuras

5 A Figura 1 mostra as estruturas da talidomida (1), arilsulfonamida (2) e sildenafil (3) e o planejamento racional de inibidores duais de fosfodiesterases e da modulação do TNF- α .

Descrição Detalhada da Invenção

10 Tendo feito uma breve referência aos objetos da presente invenção, passaremos agora a descrevê-la em seus detalhes, usando, sempre que oportuno, as concretizações preferenciais da invenção.

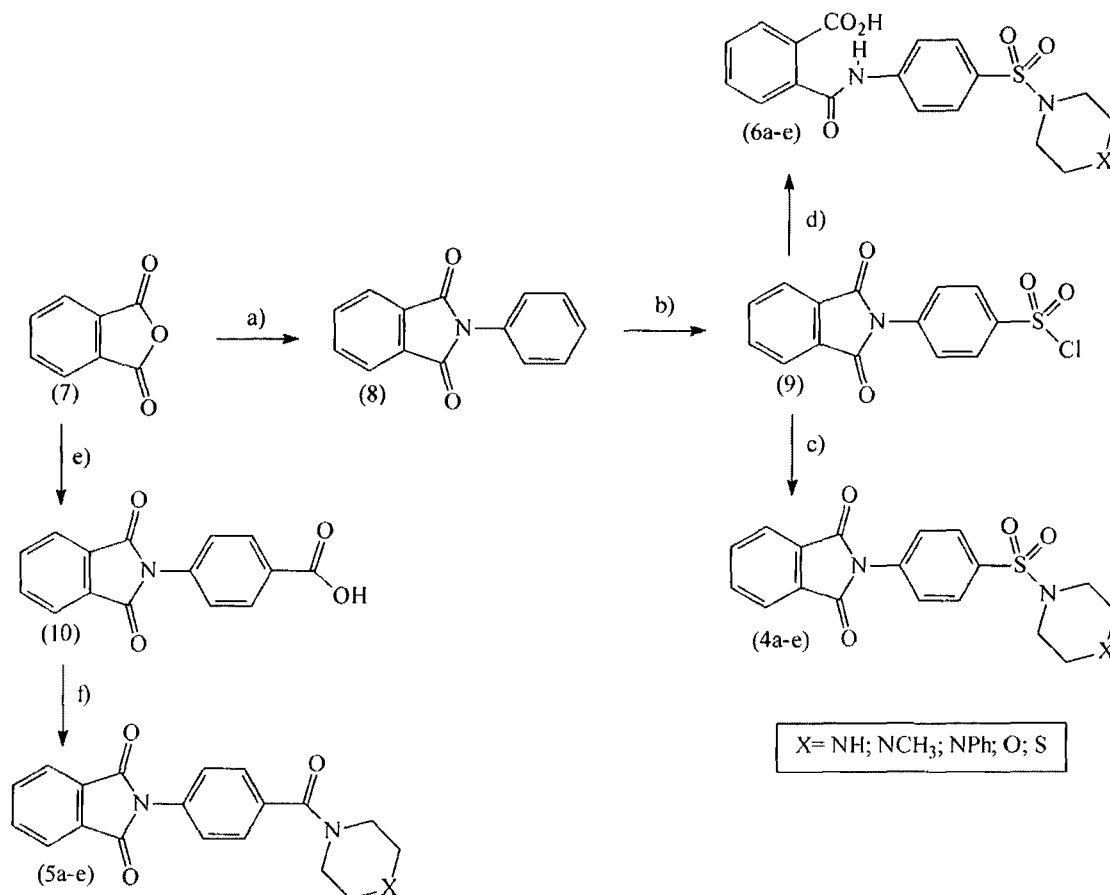
Para efeitos desta invenção, o termo "LASSBio-596" se refere ao "ácido 2-[4-(1,4-tiazinan-4-ilsulfonil)fenilcarbamoil]-benzóico". Portanto, sempre que ao longo deste relatório descritivo aparecer a expressão LASSBio-596 será feita
15 referência ao composto acima mencionado.

Esta invenção tem com uma das características inovadoras a síntese de derivados N-fenilftalimídicos funcionalizados correspondentes a fórmula (II) e carbamoilbenzóicos funcionalizados correspondentes a fórmula (I), desenhados por hibridação molecular entre os protótipos talidomida (1), arilsulfonamida (2)
20 e sildenafil (3) e planejados racionalmente como inibidores duais de fosfodiesterases e da modulação do TNF- α . O planejamento e as respectivas estruturas estão mostrados na Figura 1. Os novos compostos foram obtidos em bons a excelentes rendimentos químicos, empregando-se sínteses convergentes, utilizando reações clássicas como:

- 25 ▪ Adição/Eliminação
- Substituição Eletrofílica Aromática Regiosseletiva
- Interconversão de Grupamentos Funcionais
- Condensação (intermediário clorosulfônico com aminas)
- Adição Nucleofílica à Carbonila
- 30 ▪ Hidrólise

O Esquema abaixo, que resume tal abordagem sintética, caracteriza-se

por apresentar poucas etapas, partindo de compostos comercialmente disponíveis, o que qualifica esta metodologia sintética para utilização industrial.



Condições: a) anidrido ftálico/PhNH₂/120°C/86%; b) ClSO₃H/PCl₅/50°C/70%; c) aminas/CH₂Cl₂/t.a./60-66%; d) LiOH/THF:MeOH:H₂O/t.a./77%; e) anidrido ftálico/4-CO₂H-PhNH₂/AcOH/140°C/91%; f) 1-SOCl₂/DMFcat./60°C, 2-aminas/CH₂Cl₂/t.a./81-97%

Mais especificamente, os compostos da presente invenção podem ser preparados, de acordo com o esquema apresentado acima, por um processo que compreende as etapas de:

- 10 A) Condensação do anidrido ftálico com anilina a temperatura de 120 °C, explorando reação de adição nucleofílica seguida de eliminação, para obtenção da *N*-fenil ftalimida;
- B) Obtenção do derivado clorossulfônico, a partir da reação da *N*-fenil ftalimida com ácido clorossulfônico e pentacloreto de fósforo, a

temperatura de 50°C, explorando reação de substituição eletrofílica aromática regioseletiva;

C) Tratamento do intermediário clorossulfônico com aminas apropriadas, a temperatura ambiente, em etapa de condensação.

5 D) Hidrólise em meio básico, empregando-se hidróxido de lítio 98% em mistura de tetraidrofurano, metanol e água, a temperatura ambiente;

E) Condensação do anidrido ftálico com ácido 4-amino benzóico em ácido acético, a temperatura de 140°C;

10 F) Conversão do intermediário ácido benzóico funcionalizado em cloreto de ácido, a partir do tratamento com cloreto de tionila e quantidades catalíticas de DMF, a temperatura de 60°C, seguido do tratamento com aminas apropriadas na presença de diclorometano.

A título de exemplificação, neste relatório descrevemos a síntese dos seguintes compostos:

15 2-[4-(4-metilexaidro-1-pirazinil-sulfonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona

2-[4-(4-fenilexaidro-1-pirazinil-sulfonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona

2-(4-hexaidro-1-piperazinilsulfonilfenil)-1,3-isoindolinodiona

2-[4-(1,4-oxazinan-4-ilsulfonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona

2-[4-(1,4-tiazinan-4-ilsulfonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona

20 ác. 2-[4-(1,4-tiazinan-4-ilsulfonil)fenilcarbamoil]-benzóico

2-[4-(4-metilexaidro-1-pirazinilcarbonil)fenil]-1,3-isoindolinediona

2-[4-(4-fenilexaidro-1-pirazinilcarbonil)fenil]-1,3-isoindolinediona

2-(4-hexaidro-1-pirazinilcarbonilfenil)-1,3-isoindolinodiona

2-[4-(1,4-oxazinan-4il-carbonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona

25 2-[4-(1,4-tiazinan-4il-carbonil)fenil]1,3-isoindolinodiona

Uma descrição detalhada dos métodos sintéticos desta invenção para alguns dos compostos reivindicados é relatada a seguir, incluindo-se os dados espectroscópicos relevantes à sua caracterização. Os exemplos seguintes apenas ilustram, e não limitam a presente invenção.

Exemplo 1**Preparação dos Derivados Dioxo-2,3-Diidro-1H-2-Isoindolil-1-Benzenosulfonamidas**

[adaptado de Lima, L M *et al* (1999). *J. Braz. Chem. Soc.* 10: 421]

5

Procedimento Geral

Em um balão de 100 mL contendo 0,5 g (1,56 mmol) de derivado cloro-sulfônico (9) em 50 mL de diclorometano, foram gotejados os derivados aminados previamente selecionados (3,12 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por tempos variáveis, até que o acompanhamento por CCF (eluente: CHCl₃: MeOH 3%) indicasse o término da reação.

O isolamento foi feito a partir de lavagem do meio reacional com solução aquosa de HCl 10% (4 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida, para fornecer os derivados sulfonyl-piperazínicos desejados em rendimentos satisfatórios.

2-[4-(4-metilexaidro-1-pirazinil-sulfonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona

Este produto foi obtido usando 0,34 mL (3,12 mmol; d= 0,903) de *N*-metil-piperazina, como agente nucleofílico, em 63% de rendimento como um sólido amorfo de cor amarela e Pf= 210-213 °C (C₁₉H₁₉N₃O₄S; PM= 385 g/mol).

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) δ: 2,28 (s; R₂N-CH₃); 2,50 (t; J= 4,86Hz; H1'' e H2''); 3,08 (t; J= 4,80Hz; H3'' e H4''); 7,72 (d; J= 8,70 Hz; H2' e H6'); 7,83 (m; H5 e H6); 7,88 (d; J=8,70 Hz; H3' e 5'); 7,98 (m; H4 e H7) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ: 45,53 (C1'' e C2''); 45,82 (C3'' e C4'''); 53,85 (R₂N-CH₃); 123,93 (C7 e C4); 126,14 (C2' e C6'); 128,47 (C3' e C5'); 131,26 (C7a e C3a); 134,11 (C6 e C5); 134,71 (C1'); 135,81 (C4'); 166,38 (C1 e C3) ppm.

DEPT (50 MHz; CDCl₃)

IV (Pastilha de KBr): 1843 e 1720 (ν C=O de imida); 1456 (ν N-C-O); 1372 (ν C-N-C); 1328 (ν SO₂) cm⁻¹.

2-[4-(4-fenilexaidro-1-pirazinil-sulfonilfenil)-1,3-isoindolinodiona

Este composto foi obtido usando 0,63 mL (3,89 mmol; d= 1,001) de *N*-fenil-piperazina, como agente nucleofílico, em 65% de rendimento, como um sólido amorfo de cor branco e Pf= 231-233 °C (C₁₉H₁₉N₃O₄S; PM= 385 g/mol).

5

2-[4-(4-fenilexaidro-1-pirazinil-sulfonilfenil)-1,3-isoindolinodiona

Este composto foi obtido usando 0,34 mL (3,12 mmol; d= 1,001) de *N*-metil-piperazina, como agente nucleofílico, em 63% de rendimento, como um sólido amorfo de cor amarela e Pf= 210-213 °C (C₂₄H₂₁N₃O₄S; PM= 447,5 g/mol).

10

RMN ¹H (200 MHz; CDCl₃) δ: 3,26 (s; H1'' e H2'' e H3'' e H4''); 6,90 (m; H3'''-H5'''); 7,27 (dd; J= 7,58 e 8,25 Hz; H2'''e H6'''); 7,76 (d; J= 8,74Hz; H2' e H6'); 7,86 (m; H5 e H6); 7,94 (d; J=8,77 Hz; H3'e 5'); 8,00 (m; H4 e H7) ppm.

15

RMN ¹³C (50 MHz; CDCl₃) δ: 46,10 (C3'' e C4''); 49,28 (C1'' e C2''); 117,05 (C2'''e C5'''); 120,95 (C4'''); 124,09 (C7 e C4); 126,31 (C2' e C6'); 128,66 (C3' e C5'); 129,24 (C3''' e C5'''); 131,41 (C7a e C3a); 134,44 (C6 e C5); 134,88 (C1'); 136,12 (C4'); 150,68 (C1'''); 166,54 (C1 e C3) ppm.

DEPT (50 MHz; CDCl₃)

20

IV (Pastilha de KBr): 1789 e 1745 (ν C=O de imida); 1714 (ν C=O de imida); 1384 (ν C-N-C); 1348 (ν SO₂) cm⁻¹.

2-(4-hexaidro-1-piperazinilsulfonilfenil)-1,3-isoindolinodiona

Este composto foi obtido usando 0,34 g (3,89 mmol) de piperazina, como agente nucleofílico, em 60% de rendimento como sendo cristais branco com PF >250°C (C₁₈H₁₇N₃O₄S; PM= 371 g/mol).

25

RMN ¹H (200 MHz; DMSO d₆) δ: 3,21 (sl; H1'' e H2'' e H3''e H4''); 7,82 (d; J= 8,58 Hz; H2'e H6'); 7,97 (d; J=8,62 Hz; H3'e 5'); 7,99 (s; H5-H6 e H4-H7) ppm.

30

RMN ¹³C (50 MHz; DMSO d₆) δ: 42,59 (C3'' e C4''); 43,30 (C1''e C2''); 124,13 (C7 e C4); 128,18 (C2' e C6'); 128,89 (C3' e C5'); 131,93 (C7a e C3a); 133,73 (C6 e C5); 135,45 (C1'); 137,04 (C4'); 166,96 (C1 e C3) ppm.

DEPT (50 MHz; DMSO d₆)

IV (Pastilha de KBr): 3495 e 3363 (ν NH); 1787 e 1766 (ν C=O de imida); 1747 e 1720 (ν C=O de imida); 1381 (ν C-N-C); 1343 (ν SO₂) cm⁻¹.

5 **2-[4-(1,4-oxazinan-4-ilsulfonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona**

Este composto foi obtido usando 0,4 mL (3,89 mmol; d= 0,99) de morfolina, como agente nucleofílico, em 66% de rendimento como sendo cristais de cor branca e Pf= 218-220 °C (C₁₈H₁₆ N₂O₅S; PM=372 g/mol). **RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃)** δ: 3,05 (t; J=4,70Hz, H1''e H2''); 3,77 (t; J= 4,71, Hz; H3'' e H4''); 7,76 (d; J= 8,76 Hz; H2'e H6'); 7,85 (m; H5 e H6); 7,90 (d; J=8,77 Hz; H3'e 5'); 8,00 (m; H4 e H7) ppm.

10

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ: 46,04 (C1''e C2''); 66,16 (C3'' e C4''); 124,19 (C7 e C4); 126,42 (C2' e C6'); 128,75 (C3' e C5'); 131,43 (C7a e C3a); 134,08 (C6 e C5); 135,01 (C1'); 136,22 (C4'); 166,65 (C1 e C3) ppm.

15

DEPT (75 MHz; CDCl₃)

IV (Pastilha de KBr): 1743 e 1716(ν C=O de imida); 1595 (ν C-O-C); 1373 (ν C-N-C); 1352 (ν SO₂) cm⁻¹.

20 **2-[4-(1,4-tiazinan-4-ilsulfonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona**

Este composto foi obtido usando 0,4 mL (3,89 mmol; d= 1,026) de tiomorfolina, como agente nucleofílico, em 60% de rendimento como sendo sólido amorfo de cor rosada e Pf= 190-192°C (C₁₈H₁₆ N₂O₄S₂; PM= 388 g/mol).

20

RMN ¹H (200 MHz; CDCl₃) δ: 2,73 (t; J= 5,22Hz; H3'' e H4''); 3,40 (t; J= 5,06Hz; H1'' e H2''); 7,74 (d; J= 8,58 Hz; H2'e H6'); 7,85 (m; H5 e H6); 7,88 (d; J=8,65 Hz; H3'e 5'); 7,99 (m; H4 e H7) ppm.

25

RMN ¹³C (50 MHz; CDCl₃) δ: 26,95 (C3'' e C4''); 47,48 (C1'' e C2''); 123,65 (C7 e C4); 126,07 (C2' e C6'); 127,79 (C3' e C5'); 130,93 (C7a e C3a); 134,55 (C6 e C5); 135,25 (C1'); 135,63 (C4'); 166,55 (C1 e C3) ppm.

APT (50 MHz; CDCl₃)

30

HTCOR (50 MHz; CDCl₃)

IV (Pastilha de KBr): 1786 e 1766 (ν C=O de imida); 1745 e 1716 (ν C=O de imida); 1379 (ν C-N-C); 1337 (ν SO₂) cm⁻¹.

Exemplo 2

- 5 **Ác. 2-[4-(1,4-tiazinan-4-ilsulfonil)fenilcarbamoil]-benzóico (LASSBio-596)**
[adaptado de Zwaagstra, M E *et al.* (1998) *J. Med. Chem.* 41: 1439]

Em um balão de 10 mL contendo 0,2 g (0,51 mmol) da ftalimida (4e), foram adicionados 4 mL de THF, 1 mL de MeOH e 1 mL de H₂O, permanecendo a solução resultante sob agitação até total solubilização do
10 meio reacional. Em seguida, adicionou-se 0,1 g (4,12 mmol) de LiOH 98% permanecendo a suspensão resultante sob agitação à temperatura ambiente por 2 horas, quando acompanhamento por CCF indicou término da reação (eluente: CH₂Cl₂:MeOH 5%).

15 O isolamento foi feito pela diluição do meio reacional com 5 mL de H₂O e extração com CH₂Cl₂ (3 X 20 mL). A fase aquosa foi acidificada com solução aquosa de HCl 2N até obtenção de pH~3, observando-se a formação de precipitado branco, o qual foi filtrado em funil de Büchner para fornecer 0,16 g (77%) do ácido desejado (LASSBio 596) como sendo sólido amorfo de cor
20 branca e Pf.: 187-189 °C (C₁₈H₁₈N₂O₅S₂; PM= 406 g/mol).

RMN ¹H (200 MHz; DMSO d₆) δ : 2,68 (sl, H3'' e H4''); 3,18 (sl, H1'' e H2''); 7,61 (d; J= 8,14 Hz; H2'e H6'); 7,67 (d; J=8,10 Hz; H3'e 5'); 7,96 (m; H4 e H5); 7,95 (m; H3 e H6); 10,80 (s, CONHAr); 12,41 (sl, ArCO₂H) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz; DMSO d₆) δ : 26,91 (C3'' e C4''); 48,28 (C1'' e C2''); 119,77 (C2'e C6'); 124,13 (C3); 128,42 (C6); 128,94 (C3' e C5'); 130,15 (C5);
25 130,34(C1); 130,94 (C2); 132,39 (C4); 138,89 (C4'); 144,20 (C1'); 167,71(ArCONHR); 168,55 (ArCO₂H) ppm.

DEPT (50 MHz; DMSO d₆)

Exemplo 3**preparação dos derivados 4-(1,3-dioxo-2,3-diidro-1*h*-2-isoindolil) benzamidas**

[adaptado de Araújo-Jr, J X *et al.* (1999) *Synthetic Commun.* 29: 263]

5

Procedimento geral:

Em um balão de 50 mL equipado com condensador de refluxo, foram adicionados, sob atmosfera de nitrogênio, 0,2 g (0,75 mmol) de ácido-ftalimídico (10), 3 mL de cloreto de tionila ($d= 1,631$) e 1 gota de DMF anidro, permanecendo a suspensão resultante sob vigorosa agitação em aquecimento à temperatura 60 °C por 2h. Finalizado este tempo a mistura reacional foi deixada esfriar à temperatura ambiente, seguida de redução do volume de solvente no rota-evaporador e secagem completa em bomba de alto-vácuo. O resíduo sólido obtido foi diluído em 15 mL de CH₂Cl₂, seguido da adição dos derivados aminados, previamente selecionados, mantendo-se a solução resultante sob vigorosa agitação à temperatura ambiente, por tempo variáveis, até que o acompanhamento por CCF (eluente: CHCl₃: MeOH 5%) indicasse o término da reação.

O isolamento foi feito pela diluição do meio reacional com 50 mL de CH₂Cl₂ e lavagem com solução aquosa de NaCO₃ 10% (4 x 30 mL). A FO foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida, e o resíduo sólido assim obtido foi posteriormente purificado em cromatografia flash em coluna de gel de sílica (Eluentes: CHCl₃; CHCl₃: MeOH, 2% e 5%), para fornecer os derivados piperazínicos-amídicos desejados (5a-e) em bons rendimentos.

25

2-[4-(4-metilexaidro-1-pirazinilcarbonil)fenil]-1,3-isoindolinediona

Este composto foi obtido usando 0,12 mL de *N*-metil-piperazina (0,97 mmol; $d= 0,903$), como agente nucleofílico, em 96% de rendimento, como sólido de cor bege $P_f= 140-142^{\circ}\text{C}$ (C₂₀H₁₉N₃O₃; PM= 349 g/mol).

30

RMN ¹H (200 MHz; CDCl₃) δ : 1,26 (R₂NCH₃); 3,05 (sl, H1"-H2"); 3,14 (sl, H3"-

H4''); 7,55 (s, H2'-H6' e H3'-H5'); 7,82 (m, H5 e H6); 7,98 (m, H4 e H7) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz; CDCl₃) δ: 29,87 (R₂NCH₃); 35,59 (C1'' e C2''); 39,85 (C3'' e C4''); 124,05 (C4-C7); 126,37 (C2'-C6'); 128,14 (C3'e C5'); 131,80 (C3a-C7a); 133,03 (C1'); 134,76 (C5-C6); 135,82 (C4'); 167,15 (C1-C3); 170,95 (ArCONR₂)

5 ppm.

DEPT (200 MHz; CDCl₃)

IV (Pastilha de KBr): 2923 (ν CH₃); 1788 e 1712 (ν C=O de imida); 1617 (ν C=O de amida); 1491 (ν N-C-O); 1388 (ν C-N-C) cm⁻¹.

10 **2-[4-(4-fenilexaidro-1-pirazinilcarbonil)fenil]-1,3-isoindolinediona**

Este composto foi obtido usando 0,16 mL de *N*-fenil-piperazina (0,97 mmol; d= 1,001), como agente nucleofílico, em 97% de rendimento, como sendo sólido de cor branca e Pf= 242-244°C (C₂₅H₂₁N₃O₃; PM= 411 g/mol).

15 **RMN ¹H (200 MHz; CDCl₃)** δ: 3,21 (sl, H1''-H2''); 3,80 (m, H3''-H4''); 6,95 (d; J= 8,58 Hz, H2'''e H6'''); 7,44 (m, H3''', H4'''e H5'''); 7,58 (s, H2'-H6' e H3'-H5'); 7,82 (m, H5 e H6); 7,99 (m, H4 e H7) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz; CDCl₃) δ: 29,83 (C1''-C2''); 49,93 (C3''-C4''); 116,92 (C2'''-C6'''); 120,82 (C4'''); 124,04 (C4 e C7); 126,52 (C2' e C6'); 128,17 (C3' e C5'); 129,41 (C3'''-C5'''); 131,74 (C3a e C7a); 133,26 (C4'); 134,77 (C5 e C6); 20 135,13 (C1'); 151,06 (C1'''); 167,09 (C1 e C3); 169,61 (ArCONR₂) ppm.

DEPT (200 MHz; CDCl₃)

IV (Pastilha de KBr): 1780 e 1760 (ν C=O de imida); 1736 e 1711 (ν C=O de imida); 1633 (ν C=O de amida); 1461 (ν N-C-O); 1379 (ν C-N-C) cm⁻¹.

25 **2-(4-hexaidro-1-pirazinilcarbonilfenil)-1,3-isoindolinodiona**

Este composto foi obtido usando 0,08g de de piperazina (0,97 mmol; Pf= 108-110 °C), como agente nucleofílico, em 82% de rendimento, como sendo sólido de cor branca e Pf= > 250°C (C₁₉H₁₇N₃O₃; PM= 335 g/mol).

RMN ¹H (200 MHz; CDCl₃) δ: 1,60 (sl; H1'' e H2''); 3,72 (sl; H3'' e H4''); 7,59 (m; H2'-6' e H3'-H5'); 7,84 (m; H5 e H6); 7,97 (m; H4 e H7) ppm. **IV (Pastilha**

de KBr): 3470 (ν NH); 1739 e 1713 (ν C=O de imida); 1621 (ν C=O de amida); 1466 (ν N-C-O); 1389 (ν C-N-C) cm^{-1} .

Síntese da 2-[4-(1,4-oxazinan-4il-carbonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona

5 Este composto foi obtido usando 0,09mL de morfolina (0,97 mmol; $d=0,99$), como agente nucleofílico, em 87% de rendimento como sendo cristais de cor amarela $Pf= 158-160^{\circ}\text{C}$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$; $\text{PM}= 336$ g/mol).

RMN ^1H (200 MHz; DMSO d_6) δ : 3,62 (sl, $\text{H}1''\text{-H}2''$ e $\text{H}3''\text{-H}4''$); 7,56 (s, $\text{H}2'\text{-H}6'$ e $\text{H}3'\text{-H}5'$); 7,95 (m, $\text{H}4\text{-H}7$ e $\text{H}5\text{-H}6$) ppm.

10 **RMN ^{13}C (50 MHz; DMSO d_6)** δ : 66,38 ($\text{C}1''$ e $\text{C}2''$); 66,56 ($\text{C}3''$ e $\text{C}4''$); 123,98 ($\text{C}4$ e $\text{C}7$); 127,67 ($\text{C}2'$ e $\text{C}6'$); 128,13 ($\text{C}3'$ e $\text{C}5'$); 132,00 ($\text{C}3\text{a}$ e $\text{C}7\text{a}$); 133,37 ($\text{C}4'$); 135,26 ($\text{C}5$ e $\text{C}6$); 135,54 ($\text{C}1'$); 167,29 ($\text{C}1$ e $\text{C}3$); 168,90 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{ONR}_2$) ppm.

DEPT (50 MHz; DMSO d_6)

15 **IV (Pastilha de KBr)**: 1786 e 1764 (ν C=O de imida); 1740 e 1708 (ν C=O de imida); 1625 (ν C=O de amida); 1518 (ν C-O-C); 1440 (ν N-C-O); 1380 (ν C-N-C) cm^{-1} .

Síntese da 2-[4-(1,4-tiazinan-4il-carbonil)fenil]1,3-isoindolinodiona

20 Este composto foi obtido usando 0,1 mL de tiomorfolina (0,97mmol; $d=1.026$), como agente nucleofílico, em 81% de rendimento como sendo cristais de cor amarela $Pf= 197-199^{\circ}\text{C}$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$; $\text{PM}= 352$ g/mol).

RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) δ : 2,64 (sl, $\text{H}3''\text{-H}4''$); 3,85 (sl, $\text{H}1''\text{-H}2''$); 7,54 (s, $\text{H}2'\text{-H}6'$ e $\text{H}3'\text{-H}5'$); 7,81 (m, $\text{H}5$ e $\text{H}6$); 7,96 (m, $\text{H}4$ e $\text{H}7$) ppm.

25 **RMN ^{13}C (50 MHz; CDCl_3)** δ : 27,40 ($\text{C}3''$ e $\text{C}4''$); 44,24 ($\text{C}1''$); 49,70 ($\text{C}2''$); 123,52 ($\text{C}4$ e $\text{C}7$); 126,10 ($\text{C}2'$ e $\text{C}6'$); 127,33 ($\text{C}3'$ e $\text{C}5'$); 131,20 ($\text{C}3\text{a}$ e $\text{C}7\text{a}$); 132,71 ($\text{C}4'$); 134,30 ($\text{C}5$ e $\text{C}6$); 134,80 ($\text{C}1'$); 166,55 ($\text{C}1$ e $\text{C}3$); 169,43 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{ONR}_2$) ppm.

APT (50 MHz; CDCl_3)

30 **RMN ^1H (200 MHz; DMSO d_6)**

RMN ^1H (200 MHz; Py- d_5)

RMN ^{13}C (50 MHz; DMSO d_6)

RMN ^{13}C (50 MHz; Py- d_5)

HMBC (50 MHz; Py- d_5)

- 5 **IV (Pastilha de KBr):** 1780 e 1761 (ν C=O de imida); 1739 e 1715 (ν C=O de imida); 1635 (ν C=O de amida); 1459 (ν N-C-O); 1379 (ν C-N-C) cm^{-1} .

Os novos compostos foram caracterizados espectroscopicamente, e inicialmente ensaiados farmacologicamente em estudos de “binding” com as
10 diferentes isoformas de fosfodiesterases (PDE-1-PDE-5) [Bourguignon, J J *et al.* (1997) *J. Med. Chem.* 40, 1768], e frente ao ensaio de inibição da migração de neutrófilos, induzido por LPS, em lavado bronco-alveolar de camundongos BALB/c tratados com LPS (Gonçalves de Moraes, V L *et al.* (1998) *Br. J. Pharmacol.* 123: 631; Lima M L *et al.* (2002) *Bioorg Med Chem* 10: 3067).
15 Ademais, foram realizados ensaios de Elisa, com o intuito de correlacionar as ações antiinflamatórias encontradas *in vivo* com uma provável ação moduladora de TNF- α (Gonçalves de Moraes, V L *et al.* (1998) *Br. J. Pharmacol.* 123: 631).

Particularmente para o ác. 2-[4-(1,4-tiazinan-4-ilsulfonil)fenilcarbamoil]-
20 benzóico (LASSBio-596), novo protótipo com significativo efeito inibitório sobre as isoformas enzimáticas PDE-4 e PDE-5, principais PDEs distribuídas no pulmão, foi capaz de modular o processo inflamatório pulmonar. A ação antiinflamatória de LASSBio-596 parece ser mediada pela inibição da liberação de citocinas, migração de leucócitos e a inibição funcional de vários tipos
25 celulares (macrófago, neutrófilo, linfócito). Posteriormente, LASSBio-596 foi ensaiado em modelos funcionais *in vivo* visando determinar seu potencial antiasmático. No modelo murínico de asma constatou-se que as elastâncias (estática e dinâmica), a variação da elastância, e as pressões resistiva e viscoelástica do pulmão foram maiores no grupo com asma em relação ao grupo
30 controle. Tanto o corticosteróide como o LASSBio-596 impediram essas alterações na mecânica pulmonar similarmente. Na análise morfométrica,

pode-se observar que a proporção de alvéolos colapsados foi significativamente maior no grupo com asma quando comparado ao grupo tratado com LASSBio-596 ou corticosteróide. Interessante ressaltar que quando comparado o grupo que recebeu LASSBio-596 com o grupo tratado com corticosteróide, o primeiro apresentou menor proporção de alvéolos colapsados. Ambas terapêuticas também atuaram impedindo a constrição da via aérea, e o remodelamento da via aérea. Logo, o LASSBio-596 pode vir a ser uma excelente opção na terapêutica da asma minimizando os efeitos colaterais relacionados ao uso crônico de corticosteróide.

10

Metodologias utilizadas para os bioensaios

Ensaio de inibição da infiltração de neutrófilos em LBA de camundongos BALB/c tratados com LPS

15

Camundongos BALB/c machos pesando entre 25-30 g foram tratados por administração intraperitoneal com 10 mg/Kg das substâncias testes, obtidas a partir de uma solução 100 mg/mL em DMSO (Merck). Os animais controle receberam DMSO, via intraperitoneal, e após 45 minutos da administração das substâncias testes ou do DMSO (controle), inalaram 2 mL de LPS na concentração de 0,3 mg/mL, conforme descrito por Gonçalves e colaboradores em 1998 (Gonçalves de Moraes VL, Singer M, Boris Vargaftig B, Chignard M. Effect of rolipram on cyclic AMP levels in alveolar macrophages and lipopolysaccharide-induced inflammation in mouse lung. Br J Pharmacol 1998; 123: 631-636). Após decorridas 3 horas da inalação de LPS os animais foram sacrificados e realizado o lavado bronco-alveolar (LBA).

20

25

Visando-se a obtenção do LBA, os animais foram previamente anestesiados com tionembutal na dose de 800 mg/Kg. As traquéias foram expostas e canuladas e os pulmões foram lavados 8 vezes com 0,5 mL de solução salina fisiológica, para a obtenção de 4 mL de LBA.

30

O número total de células foi determinado em um contador de células Coulter modelo ZBI (Coulter Electronics Inc., Hialeah, Florida). A identificação

dos diferentes tipos celulares presentes no LBA foi efetuada após citocentrifugação (Shandon, EUA). 120×10^3 células/tubo e as células identificadas pela coloração *Diff-Quick* (shandon). Com base neste procedimento foram contadas 200 células e os resultados foram expressos em número de células/mL.

A fração do LBA restante foi centrifugada por 10 minutos a 300xg. Os sobrenadantes foram aliquotados em tubos e conservados a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ para a dosagem de $\text{TNF}\alpha$ e proteínas pelo método de *Bradford*, utilizando ovalbumina para a curva padrão.

Ensaio de ELISA

O $\text{TNF}\alpha$ no LBA foi dosado pelo método de ELISA (“enzyme-linked immunosorbent assay”), com limite de detecção de 50 pg/mL, usando-se os anticorpos monoclonais e policlonais anti-TNF da Endogen Inc. (EUA) e um anti-IgG de coelho com peroxidase da Biosys (Compiègne, França).

Modelos de asma

Camundongos BALB/c (Wistar machos isogênicos) pesando entre 25 e 30 g foram divididos, aleatoriamente, em quatro grupos experimentais:

grupo A (OVA): os animais foram sensibilizados e desafiados com ovalbumina;

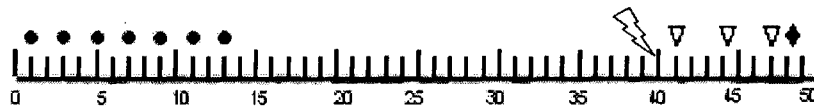
grupo B (DEXA): os camundongos foram sensibilizados e vinte e quatro horas antes do primeiro desafio, os animais receberam injeção intraperitoneal diária de fosfato dissódico de dexametasona (1 mg/kg diluídos em 0,1 ml de solução salina) durante 8 dias;

grupo C (596): os animais foram sensibilizados e vinte e quatro horas antes do primeiro desafio, os animais receberam injeção intraperitoneal diária de LASSBio-596 (10 mg/kg diluídos em 0,2 ml de solução salina) durante 8 dias; e

grupo D (SAL): os animais foram submetidos ao mesmo protocolo do grupo A, porém receberam apenas solução salina.

Nos grupos A, B e C, os animais foram sensibilizados através de sete injeções intraperitoneais de 10 μg de ovalbumina diluída em 0,1 ml de solução salina durante 7 dias alternados. O grupo D recebeu sete injeções intraperitoneais (i.p.) de 0,1 ml de solução salina estéril durante sete dias alternados. Vinte e quatro horas antes do início do protocolo do desafio, injetou-se intraperitonealmente solução de fosfato dissódico de dexametasona (Grupo B) ou de LASSBio-596 (Grupo C) diluído em solução salina.

Escala temporal dos procedimentos do experimento



10

• - Sensibilização com OVA

⚡ - Instilação do fármaco em teste

▽ - Desafio com OVA

◆ - Medida da mecânica pulmonar

15

Quarenta dias após o início da sensibilização, o desafio intratraqueal foi realizado de acordo com o protocolo padrão adotado para esse modelo de experimentação (três instilações intratraqueais com 0,1 mL de solução de ovalbumina (20 μg de ovalbumina diluídos em 20 μL de solução salina estéril) nos grupos A, B e C, ou de 0,1 mL de solução salina estéril (grupo D) com um intervalo de 2 dias entre cada instilação). Para tal, os camundongos foram inicialmente anestesiados com Sevoflurano inalatório e sua traquéia exposta através de uma incisão longitudinal de 0,5 cm na área medial cervical, e o desafio foi feito intratraquealmente. A incisão cervical foi fechada com fio de seda 5.0 e o camundongo, depois de recuperado completamente da anestesia, foi colocado em gaiolas individualizadas e microisoladoras.

25

Os compostos da invenção podem ser administrados em uma variedade de formas de dosagem, por exemplo, oralmente, na forma de tabletes, cápsulas, açúcar ou tabletes cobertos de filme, soluções líquidas ou suspensões; via retal na forma de supositórios; parenteralmente, isto é via

intramuscular, ou por infusão ou injeção intravenosa e/ou intratecal e/ou intraespinal.

A presente invenção também inclui composições farmacêuticas compreendendo compostos da fórmula (I) e/ou (II), ou sais farmacêuticamente
5 aceitáveis dos mesmos, em associações com um excipiente farmacêuticamente aceitável (o qual pode ser um carreador ou diluente).

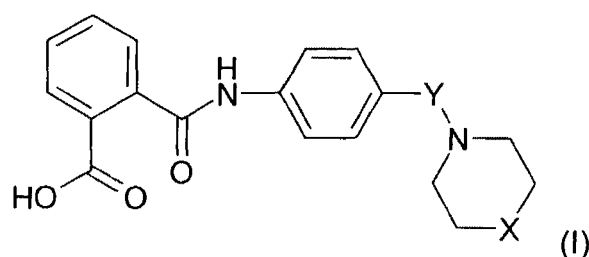
As composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção são normalmente preparadas seguindo métodos convencionais e são administrados em forma farmacêutica apropriada.

Reivindicações

DERIVADOS N-FENILFTALIMÍDICOS E CARBAMOILBENZÓICOS FUNCIONALIZADOS,
PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO
OS MESMOS

5

- 1- Derivado N-fenilftalimídico e/ou carbamoilbenzóico funcionalizado caracterizado por possuir fórmula geral (I):



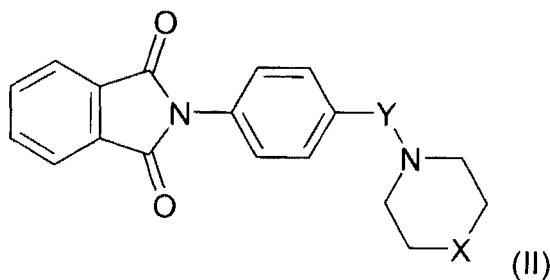
onde:

10

Y corresponde a O=S=O ou C=O;

X corresponde a H, C₁-C₃ alquil, fenil substituído ou não, O ou S;
ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

- 2- Derivado N-fenilftalimídico e/ou carbamoilbenzóico funcionalizado caracterizado por possuir fórmula geral (II):



15

onde:

Y corresponde a O=S=O ou C=O;

X corresponde a H, C₁-C₃ alquil, fenil substituído ou não, O ou S;
ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

20

- 3- Derivado, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por ser escolhido de um grupo que compreende:

2-[4-(4-metilexaidro-1-pirazinil-sulfonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona

2-[4-(4-fenilexaidro-1-pirazinil-sulfonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona

2-(4-hexaidro-1-piperazinilsulfonilfenil)-1,3-isoindolinodiona

2-[4-(1,4-oxazinan-4-ilsulfonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona

2-[4-(1,4-tiazinan-4-ilsulfonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona

5 ác. 2-[4-(1,4-tiazinan-4-ilsulfonil)fenilcarbamoil]-benzóico

2-[4-(4-metilexaidro-1-pirazinilcarbonil)fenil]-1,3-isoindolinediona

2-[4-(4-fenilexaidro-1-pirazinilcarbonil)fenil]-1,3-isoindolinediona

2-(4-hexaidro-1-pirazinilcarbonilfenil)-1,3-isoindolinodiona

2-[4-(1,4-oxazinan-4il-carbonil)fenil]-1,3-isoindolinodiona

10 2-[4-(1,4-tiazinan-4il-carbonil)fenil]1,3-isoindolinodiona.

4- Derivado, de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado por ser o ácido 2-[4-(1,4-tiazinan-4-ilsulfonil)fenilcarbamoil]-benzóico.

5- Derivado, de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizado por possuir a capacidade de inibir PDE.

15 6- Derivado, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pela PDE ser escolhida de grupo que compreende isoformas de PDE-4, isoformas de PDE-5 e mistura dos mesmos.

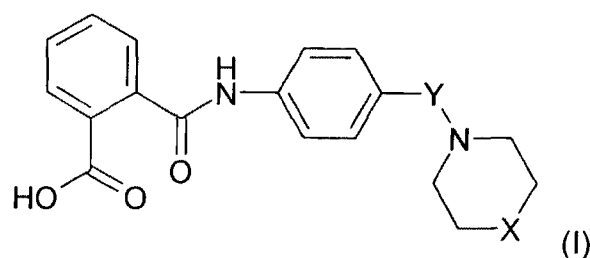
7- Derivado, de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizado por possuir a capacidade de inibir a produção de TNF- α .

20 8- Derivado, de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser utilizado no tratamento de inflamações.

9- Derivado, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por ser utilizado no tratamento de inflamações crônicas.

25 10-Derivado, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado por ser utilizado no tratamento da asma.

11-Processo de produção de um derivado N-fenilftalimídico e/ou carbamoilbenzóico funcionalizado de fórmula geral (I) e/ou (II) abaixo:

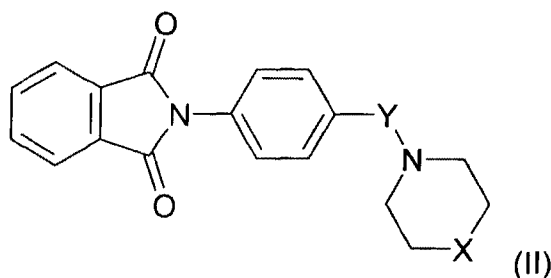


onde:

Y corresponde a O=S=O ou C=O;

X corresponde a H, C₁-C₃ alquil, fenil substituído ou não, O ou S;
ou seus sais farmacologicamente aceitáveis;

5



onde:

Y corresponde a O=S=O ou C=O;

X corresponde a H, C₁-C₃ alquil, fenil substituído ou não, O ou S;
ou seus sais farmacologicamente aceitáveis;

10

caracterizado por ser baseado na hibridação molecular de um inibidor de PDE-4 e/ou suas isoformas, um inibidor de PDE-5 e/ou sua isoformas e um agente anti-TNF- α .

15

12-Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por compreender pelo menos uma etapa selecionada de um grupo que consiste de:

A) Condensação do anidrido ftálico com anilina a temperatura de 120 °C, explorando reação de adição nucleofílica seguida de eliminação, para obtenção da *N*-fenil ftalimida;

20

B) Obtenção do derivado clorossulfônico, a partir da reação da *N*-fenil ftalimida com ácido clorossulfônico e pentacloreto de fósforo,

a temperatura de 50 °C, explorando reação de substituição eletrofílica aromática regioseletiva;

C) Tratamento do intermediário clorossulfônico com aminas apropriadas, a temperatura ambiente, em etapa de condensação.

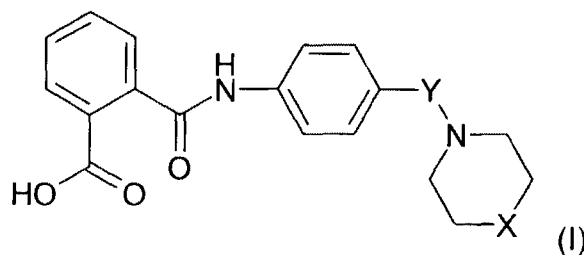
5 D) Hidrólise em meio básico, empregando-se hidróxido de lítio 98% em mistura de tetraidrofurano, metanol e água, a temperatura ambiente;

E) Condensação do anidrido ftálico com ácido 4-amino benzóico em ácido acético, a temperatura de 140 °C;

10 F) Conversão do intermediário ácido benzóico funcionalizado em cloreto de ácido, a partir do tratamento com cloreto de tionila e quantidades catalíticas de DMF, a temperatura de 60 °C, seguido do tratamento com aminas apropriadas na presença de diclorometano.

15 13-Composição farmacêutica caracterizada por compreender:

A) pelo menos um derivado N-fenilftalimídico e/ou carbamoilbenzóico funcionalizado de fórmula geral (I) abaixo:



onde:

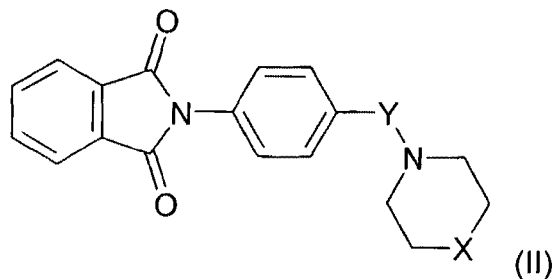
20 Y corresponde a O=S=O ou C=O;

X corresponde a H, C₁-C₃ alquil, fenil substituído ou não, O ou S; ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis;

B) um veículo farmacêuticamente aceitável.

14-Composição farmacêutica caracterizada por compreender:

25 B) pelo menos um derivado N-fenilftalimídico e/ou carbamoilbenzóico funcionalizado de fórmula geral (II) abaixo:



onde:

Y corresponde a O=S=O ou C=O;

X corresponde a H, C₁-C₃ alquil, fenil substituído ou não, O ou S;
ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis;

B) um veículo farmacêuticamente aceitável.

15-Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo derivado ser o ácido 2-[4-(1,4-tiazinan-4-ilsulfonil)fenilcarbamoil]-benzóico.

10 16-Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 13 e 14, caracterizada por possuir a capacidade de inibir PDE.

17-Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pela PDE ser escolhida de grupo que compreende isoformas de PDE-4, isoformas de PDE-5 e mistura das mesmas.

15 18-Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 13 e 14, caracterizada por possuir a capacidade de inibir a produção de TNF- α .

19-Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13 e 14, caracterizada por ser utilizada no tratamento de inflamações.

20 20-Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada por ser utilizada no tratamento de inflamações crônicas.

21-Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizada por ser utilizada no tratamento da asma.

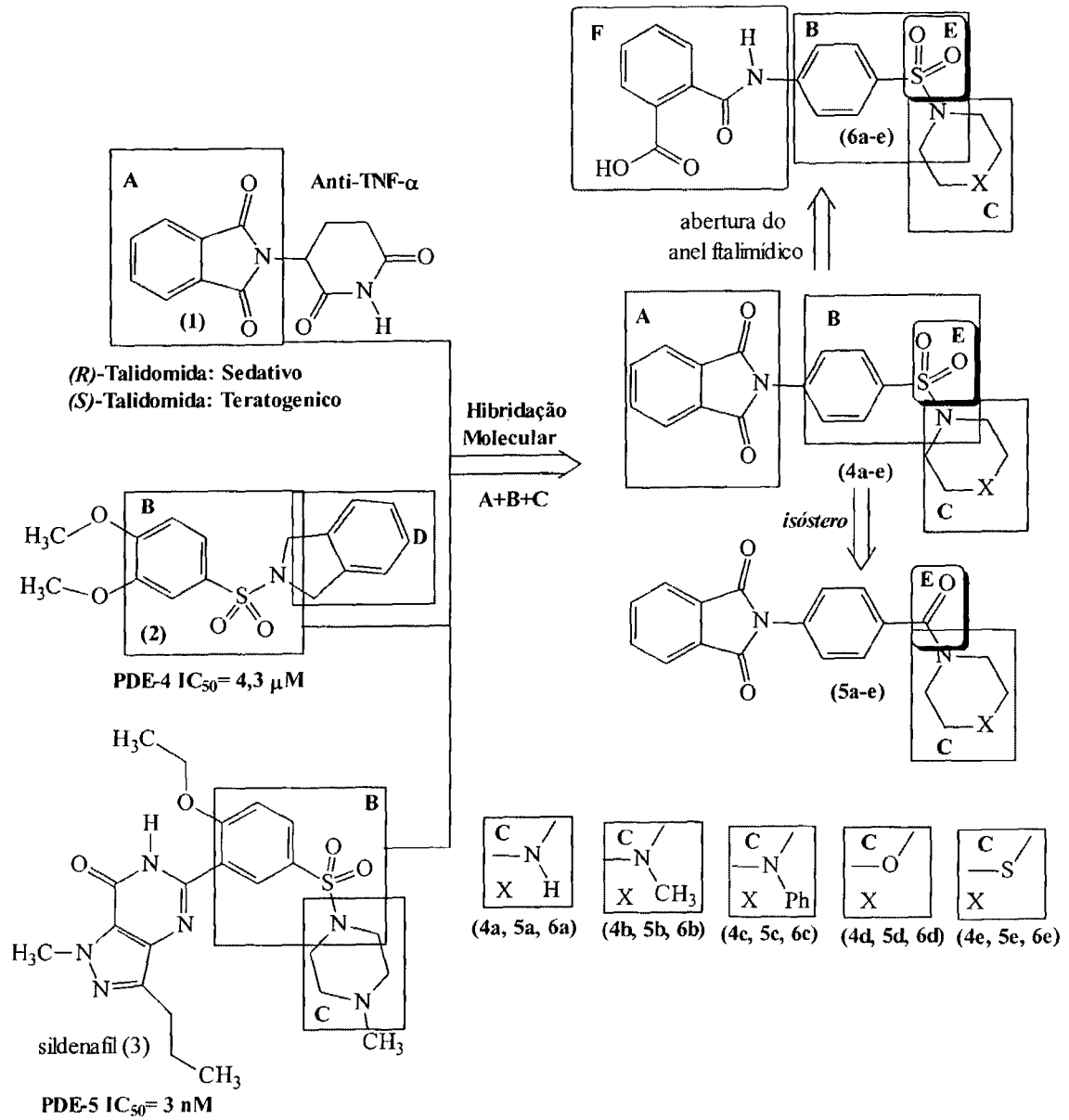


FIGURA 1

Resumo

DERIVADOS N-FENILFTALIMÍDICOS E CARBAMOILBENZÓICOS FUNCIONALIZADOS, PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS

5 A presente invenção relata compostos derivados N-fenilftalimídicos e/ou
carbamoilbenzólicos funcionalizados, correspondendo às fórmulas (I) e (II),
úteis no tratamento de condições inflamatórias crônicas, como a asma. Esses
derivados possuem a capacidade de inibir PDE-4 e PDE-5, incluindo suas
isoformas assim como inibir a produção de TNF- α . A presente invenção
10 também revela processos para a produção de tais derivados e composições
farmacêuticas contendo os mesmos, sendo que a obtenção de tais derivados é
oriunda da hibridação molecular de um inibidor de PDE-4, um inibidor de PDE-
5 e um agente anti-TNF- α .

