

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

(21) **PI0901298-2 A2**



(22) Data de Depósito: 06/04/2009  
(43) Data da Publicação: 04/01/2011  
(RPI 2087)

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 209/48  
A61K 31/4035  
A61P 29/00

(54) Título: **DERIVADOS FTALIMÍDICOS DE COMPOSTOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDE E/OU MODULADORES DE TNF-(ALFA), PROCESSO DE SUA OBTENÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E SEUS USOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS**

(73) Titular(es): EMS S/A, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho

(72) Inventor(es): Chung Man Chin, Ednir de Oliveira Vizioli, Jean Leandro dos Santos, Lorena Blau, Renato Farina Menegon

(57) Resumo: DERIVADOS FTALIMÍDICOS DE COMPOSTOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDE E/OU MODULADORES DE TNF- $\alpha$ , PROCESSO DE SUA OBTENÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E SEUS USOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS. A presente invenção se refere a derivados ftalimídicos de compostos antiinflamatórios não-esteróide e/ou moduladores de TNF- $\alpha$ , bem como a um processo de obtenção de ditos derivados, as composições farmacêuticas contendo tais derivados e seus usos, incluindo o uso no tratamento de doenças inflamatórias, principalmente aquelas relacionadas a processos inflamatórios crônicos como artrite reumatóide e doenças inflamatórias intestinais (por exemplo, doença de Chron) e utilização de ditas composições como medicamentos antipiréticos, analgésicos e anti-agregantes plaquetários.



**DERIVADOS FTALIMÍDICOS DE COMPOSTOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDE E/OU MODULADORES DE TNF- $\alpha$ , PROCESSO DE SUA OBTENÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E SEUS USOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS**

5

Campo da Invenção

A presente invenção se refere a derivados ftalimídicos de compostos antiinflamatórios não-esteróide e/ou moduladores de TNF- $\alpha$ , bem como a um processo de obtenção de ditos derivados, as composições farmacêuticas contendo tais derivados e seus usos, incluindo o uso no tratamento de doenças inflamatórias, principalmente aquelas relacionadas a processos inflamatórios crônicos como artrite reumatóide e doenças inflamatórias intestinais (por exemplo, doença de Chron) e utilização de ditas composições como medicamentos antipiréticos, analgésicos e anti-agregantes plaquetários.

15

Fundamentos da Invenção

A inflamação é fundamentalmente uma resposta de proteção do organismo desencadeada por estímulos físicos, químicos e biológicos que podem gerar dor, edema e, em alguns casos, levar à disfunção do órgão ou tecido (ver EP1485127).

20

O processo inflamatório pode se dividir em duas fases: crônico e agudo. A resposta inflamatória aguda é uma imediata e inespecífica contra o agente agressor. A resposta é sempre qualitativamente a mesma, independente do estímulo. A inflamação crônica é sempre precedida pela inflamação aguda e não se observa, nessa fase, os sinais

25

característicos das reações agudas (dor, tumor, calor, rubor e perda de função). Ela é caracterizada pelo aumento no grau de celularidade e outros elementos teciduais, diante da permanência do agente agressor. A inflamação

5 crônica pode ser subdividida em: inespecífica, produtiva (ou hiperplásica), exudativa e granulomatosa. Em geral ela se caracteriza pela presença do sistema mononuclear macrofágico (linfócitos, macrófagos e plasmócitos), por destruição tecidual decorrente da presença do agente

10 agressor e por tentativas de reparação.

O uso de substâncias medicinais para tratamento de dor e febre tem sido relatado desde as civilizações antigas que utilizavam plantas com potencial analgésico e antiinflamatório. Relatos da literatura apontam para a

15 utilização do salgueiro-chorão como antiinflamatório e analgésico prescrito por Hipócrates no ano de 400 antes de Cristo (Blobaum, A.L.; Marnett, L.J. Structural and funcional basis of cyclooxygenase inhibition. J. Med. Chem. 50(7), p.1425-1441, 2007).

20 Atualmente, o tratamento para dor, inflamação e febre é realizado com os antiinflamatórios. Estes estão entre os mais amplamente utilizados de todos os agentes terapêuticos. A classe de compostos mais utilizada é a dos antiinflamatórios não esteróide (AINEs). Estima-se que

25 existam mais de 50 AINEs diferentes no mercado, porém nenhum deles é ideal no controle ou na modificação dos sinais e sintomas da inflamação, particularmente aqueles que ocorrem nas doenças articulares inflamatórias comuns (Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M. Farmacologia. 4 ed.

Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. cap. 13, p.189, 2001).

O mecanismo de ação dos AINEs foi inicialmente decifrado por Vane, que observou uma diminuição na  
5 concentração de prostaglandinas do tecido pulmonar tratado com salicilatos (Vane, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature (London), New Biol. 231, p. 232-235, 1971).

A partir dos estudos de Vane propôs-se que o mecanismo  
10 de ação dos AINEs estaria relacionado à inibição da formação de prostaglandinas devido à capacidade destes compostos em inibir a enzima ciclooxygenase (COX) que catalisa a conversão do ácido aracdônico em prostaglandina durante o processo fisiológico e inflamatório (Howard, P.;  
15 Delafontaine, P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Cardiovascular Risk. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 4, 2004).

Em 1991, descobriu-se a existência de duas isoformas de ciclooxygenase (COX-1 e COX-2) com diferentes perfis de  
20 expressão, mas com uma homologia de 60% entre as seqüências de aminoácidos (Kujubu, D. A.; Fletcher, B. S.; Varnum, B. C.; Lim, R. W.; Herschman, H. R. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. J.  
25 Biol. Chem. 266, 12866-12872, 1991).

A COX-1 é uma enzima constitutiva envolvida em diversos processos fisiológicos do organismo, como por exemplo, a produção de muco responsável pela proteção da

mucosa gástrica ao ambiente ácido estomacal. A COX-2 pode ser induzida em resposta a agentes como citocinas, mitógenos, endotoxinas do processo inflamatório (Sapirstein A, Saito H, Texel SJ, Samad TA, O'Leary E, Bonventre JV. 5 Cytosolic phospholipase A2alpha regulates induction of brain cyclooxygenase-2 in a mouse model of inflammation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 288(6): p.1774-82, 2005). Inicialmente se imaginou que como isoforma induzida, a COX-2 seria um importante alvo para ação de AINEs 10 seletivos que não interfeririam no processo fisiológico normal. Assim, foram desenvolvidos os antiinflamatórios não esteróide inibidores seletivos da isoforma COX-2, como por exemplo, o celecoxibe que não apresentou a capacidade de causar lesão gástrica como os AINEs de 1ª geração.

15 Entretanto, descobriu-se posteriormente que a COX-2 tem um importante papel fisiológico no cérebro, rins e sistema cardiovascular.

No sistema circulatório, por exemplo, o equilíbrio entre a atividade pró e anticoagulante é afetado pela 20 utilização de fármacos COX-2 seletivos como o rofecoxibe, por exemplo. Assim a inibição da COX-2 aumenta o risco da formação de trombos e eventos cardiovasculares deletérios. Esse fato motivou a retirada do rofecoxibe pela empresa Merck em setembro de 2004 (Nartey, J.L.; Reichenbach, S.; 25 Sterchi, R.; Dieppe, P.; Egger, M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. The Lancet, Volume 364, Issue 9450, Pages 2021-2029, 2004; Howard & Delafontaine, 2004).

No cérebro a inibição da síntese de prostaglandinas tem sido relatada como benéfica para o tratamento de diversas doenças como Alzheimer e Parkinson. É dito que os AINES possuem ação neuroprotetora reduzindo a incidência e o risco à doença de Alzheimer e retarda significativamente a evolução da doença (Colin K. Combs, Derrick E. Johnson, J. Colleen Karlo, Steven B. Cannady, and Gary E. Landreth. Inflammatory Mechanisms in Alzheimer's Disease: Inhibition of  $\beta$ -Amyloid-Stimulated Proinflammatory Responses and Neurotoxicity by PPAR $\gamma$  Agonists. The Journal of Neuroscience. 20(2):558-567, 2000; Blasko, I.; Stampfer-Kountchev, M.; Robatscher, P.; Veerhuis, R.; Eikelenboom, P.; Grubeck-Loebenstein, B. How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. Aging Cell. p.169-176, 2004).

Pacientes com artrite reumatóide sob tratamento com AINES tiveram significativamente reduzidos os riscos de apresentar a doença de Alzheimer (McGeer P.L.; McGeer E.G. Anti-inflammatory drugs in the fight against Alzheimer's disease. Ann NY Acad Sci 777:213-220, 1996; Stewart, W.F.; Kawas, C.; Corrada, M.; Metter, E.J. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. Neurology 48:626-632, 1997).

Os AINES de 1ª geração como diclofenaco, ibuprofeno, ácido acetil salicílico e naproxeno inibem a COX-1 e a COX-2. Essa não seletividade faz com que esses tipos de AINES também inibam prostaglandinas importantes do processo fisiológico responsáveis, por exemplo, pela proteção

gástrica. Por isso, frequentemente, os AINEs causam gastropatias como úlceras e sangramentos (Steen, K.S.S.; Nurmohamed, M.T.; Visman, I.; Heijerman, M.; Boers, M.; Dijkmans, B.A.C.; Lems, W.F. Decreasing incidence of symptomatic gastrointestinal ulcers and ulcer complications in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 67:256-259, 2008). Ademais algumas doenças inflamatórias crônicas como, por exemplo, artrite reumatóide, doença de Chron e osteoartrite exigem administração diária de AINEs, o que aumenta ainda mais a probabilidade de formação de úlceras. Diversos estudos têm demonstrado um maior risco de desenvolvimento de úlceras devido ao uso de AINEs (Ong, C.K.S.; Lirk, P.; Tan, C.H.; Seymour, R.A. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Medicine & Research.* 5 (1), p. 19-34, 2007; Babush, J.G.; Tripp, M.L.; Howell, T.; Bland, J.S.; Darlan, G.; Lerman, R.; Lukaczer, D.O. Anti-inflammatory pharmaceutical compositions for reducing inflammation and the treatment or prevention of gastric toxicity. WO 2005/039483 A2. 06/05/2005; Wallace, J.L., Keenan, C.M., Granger, D.N. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol.* 259(3):462-467; Armstrong, C.P., Blower, A.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut.* 28(5): 527-532, 1987).

Além da gastroulceração outros efeitos adversos têm sido relacionados com a utilização dos AINEs entre os quais: lesões cutâneas, insuficiência renal aguda, nefrite

crônica, necrose papilar renal, distúrbios hepáticos, distúrbios da medula óssea (Ong, C.K.S.; Lirk, P.; Tan, C.H.; Seymour, R.A. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Clinical Medicine & Research.5 (1), p. 19-34, 2007).

Atualmente, outros alvos do processo inflamatório têm sido explorados e o controle do processo inflamatório por inibição de vias distintas atua de forma sinérgica no controle da inflamação. Durante o processo inflamatório temos a participação de várias substâncias entre as quais: prostaglandinas, citocinas, histamina, serotonina entre outras. Entre as citocinas pró-inflamatórias podemos destacar: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  (Kraychete, D.C.; Calasans, M.T.A.; Valente, C.M.L. Pro-inflammatory Cytokines and Pain. Rev Bras Reumatol, v. 46, n.3, p. 199-206, 2006).

O TNF- $\alpha$  é produzido por muitos tipos celulares, incluindo monócitos e macrófagos, linfócitos T e B, neutrófilos, células tumorais e fibroblastos. O TNF- $\alpha$  é a chave reguladora de outras citocinas pró-inflamatórias incluindo interleucina 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8). Em condições fisiológicas, baixos níveis de TNF- $\alpha$  conferem proteção contra agentes infecciosos, tumor e dano tecidual. Entretanto, o excesso de produção desta citocina pode levar ao desenvolvimento de doenças autoimunes, doenças inflamatórias e imunopatológicas (Alexandre-Moreira, M.S.; Takiyac, C.M.; Arrudad, L.B.; Pascarellic, B.; Gomese, R.N.; Neto, H.C.C.F.; Lima, L.M.; Barreiro, E.J. LASSBio-468: a new achiral thalidomide analogue which modulates



TNF- $\alpha$  and NO production and inhibits endotoxic shock and arthritis in an animal model. International Immunopharmacology. 5, p.485-494, 2005).

O TNF- $\alpha$  exerce efeitos pró-inflamatórios aumentando as  
5 propriedades quimiotáticas, a aderência de neutrófilos ao  
endotélio vascular devido ao aumento das moléculas de  
adesão, estimulando a produção de radicais livres e a  
síntese de outros mediadores inflamatórios como IL-1 e  
PGE2. O TNF- $\alpha$  também induz mudanças nas propriedades  
10 coagulantes e anticoagulantes e aumenta a síntese hepática  
de alguns reagentes de fase aguda. Ademais, é um importante  
mediador da síndrome séptica e do choque endotóxico, sendo  
capaz de suprimir a biossíntese de lipases lipoprotéicas e  
enzimas lipogênicas em tecido adiposo, prejudicando o  
15 armazenamento de lipídeos nos adipócitos.

A capacidade do TNF- $\alpha$  em alterar as propriedades  
anticoagulantes do endotélio vascular e induzir a atividade  
pró-coagulante na superfície celular do endotélio,  
estimulando a produção do fator de ativação de plaquetas  
20 (PAF), e aumentando a adesão leucocitária às células do  
endotélio vascular, resulta no aumento da resistência ao  
fluxo sanguíneo, dificultando a circulação e, portanto,  
exacerbando a estase microvascular.

Diversas substâncias têm sido relatadas como possuindo  
25 ação direta sobre a inibição de TNF- $\alpha$ . Entre elas destacam-  
se os inibidores da enzima conversora de fator de necrose  
tumoral alfa (TACE), anticorpos neutralizantes  
(infliximab), e fármacos estruturalmente relacionados à  
talidomida (Klotz, U.; Teml, A.; Schwab, M. Clinical

Pharmacokinetics and Use of Infliximab. Clin Pharmacokinet 2007; 46 (8): 645-660; Lima, L.M.; Fraga, C.A.M.; Barreiro, E.J. O renascimento de um fármaco: talidomida. Quim. Nova. v.24. n.5, p.683-688, 2001). A talidomida, com sua  
5 estrutura ftalimídica foi descrita pela primeira vez no documento GB768821.

Também tem sido relatado que pacientes artríticos tratados com anticorpos monoclonais anti-TNF- $\alpha$  (infliximabe) apresentaram uma diminuição da dor associada  
10 à doença (Rankin, E.C., Choy, E.H., Kassimos, D., Kingsley, G.H., Sopwith, A.M., Insenberg, D.A., Panayi, G.S. The therapeutic effects of an engineered human anti-tumor necrosis factor alpha antibody\_CDP571 in rheumathoid arthritis. Br. J. Rheumatol. 34, 334-342, 1995). Esse fato  
15 demonstra que o TNF- $\alpha$  tem papel importante na hiperalgesia periférica, e sua inibição tem sido associada à redução da dor aguda e crônica, o que explica o efeito analgésico da talidomida, primeiro fármaco anti-TNF- $\alpha$  introduzido na terapêutica (Ribeiro, R.A.; Vale, M.L.; Ferreira, S.H.;  
20 Cunha, F.Q. Analgesic effect of thalidomide on inflammatory pain. Eur. J. Pharmacol., v.391, p.97-103, 2000).

Diversos laboratórios e grupos de pesquisa têm relatado as propriedades antinflamatórias e imunomoduladoras da talidomida, demonstrando seu potencial  
25 terapêutico frente ao tratamento de patologias como mieloma múltiplo, cachexia, tuberculose, artrite, anemia falciforme entre outras (Miyachi, H.; Ogasawara, A.; Azuma, A.; Hashimoto, Y. Tumor necrosis factor-alpha production-inhibiting activity of phtalimide analogues on human

leukemia THP-1 cells and a structure-activity relationship study. *Bioorg. Med. Chem.* v.5, n. 11, p.2095-2102, 1997; Lima, 2001).

O desenvolvimento de novos análogos da talidomida contendo os principais farmacóforos para a atividade inibidora do TNF, e desprovida dos grupamentos toxicofóricos responsáveis pela teratogenicidade, constitui objetivo ímpar para o desenvolvimento de novas possibilidades terapêuticas para o tratamento de patologias associadas ou agravadas pelo aumento dos níveis plasmáticos de TNF.

Também tem sido relatado que pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas apresentam níveis elevados da citocina pró-inflamatória TNF- $\alpha$ . O nível elevado desta citocina desencadeia uma série de alterações maléficas por exacerbar o processo inflamatório (Suryaprasad, A.G.; Prindiville, T. The biology of TNF blockade. *Autoimmunity Reviews*. 2, 346-357, 2003; Popa, C., Netea M.G., van Riel P.L.C.M., van der Meer J.W.M. e Stalenhoef A.F.H. The role of TNF- $\alpha$  in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J. Lipid Res.* 48: 751-762, 2007; Clark, I.A. How TNF was recognized as a key mechanism of disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 18, 335-343, 2007; Kodamaa, S., Davis, M. e Faustman, D. L. The therapeutic potential of tumor necrosis factor for autoimmune disease: a mechanistically based hypothesis. *Cell. Mol. Life Sci.* 62, 1850-1862, 2005; Aggarwal, B.B.; Shishodia, S.; Ashikawa, K.; Bharti, A.C. The Role of TNF and Its Family Members in Inflammation and Cancer: Lessons

from Gene Deletion Current Drug Targets - Inflammation & Allergy. 1, 327-341, 2002; Koch, A.A.; Zacharowski, K.; Boehm, O.; Stevens, M.; Lipfert, P.; Giesen, H.J.V.; Wolf, A.; Freynhagen, R. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients. Inflammation Research. 56, p. 32-37, 2007; Schenk, M.; Bouchon, A.; Seibold, F.; Mueller, C. TREM-1-expressing intestinal macrophages crucially amplify chronic inflammation in experimental colitis and inflammatory bowel diseases. J. Clin. Invest. 117:3097-3106, 2007).

Assim, a estratégia de inibição do TNF- $\alpha$  é útil para o tratamento de doenças como artrite reumatóide, doença de Chron, colite ulcerativa, uveíte, osteoartrite, psoríase, artrite psoriática, anemia falciforme, hanseníase e diversas outras doenças em que há aumento dos níveis plasmáticos desta citocina (Valesini, G.; Iannuccelli, C.; Marocchi, E.; Pascoli, L.; Scalzi, V.; Di Franco, M. Biological and clinical effects of anti-TNF $\alpha$  treatment. Autoimmunity Reviews. 7, 35-41, 2007; Williams, R.O.; Paleolog, E.; Feldmann, M. Cytokine inhibitors in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. Current Opinion in Pharmacology. 7:412-417, 2007; Alexandre-Moreira et al 2005).

Entre as estratégias utilizadas para introdução de um novo fármaco na terapêutica, a modificação molecular tem se mostrado promissora. Esta auxilia na descoberta de novos fármacos com perfil farmacocinético e farmacodinâmico mais adequado que o do protótipo original. Entre as técnicas de modificação molecular podem ser citadas: latenciação,

bioisosterismo, hibridação, homologia, anelação entre outras (WERMUTH, C.G. Selective optimization of side activities: another way for drug discovery. J Med Chem. v.47, n.6, p.1303-1312, 2004).

5 A utilização da modificação molecular, mais especificamente a latenciação e a hibridação molecular, tem permitido a obtenção de compostos antiinflamatórios ativos e com menores efeitos adversos, principalmente menores índices de gastroulceração.

10 Cena et al (Cena, C.; Lolli, M.L.; Lazzarato, L.; Guaita, E.; Morini, G.; Coruzzi, G.; McElroy, S.P.; Megson, I.L.; Fruttero, R.; Gasco, A. Antiinflammatory, Gastroprotecting, and Antiplatelet Properties of New NO-Donor Esters of Aspirin. J. Med. Chem. 46, p.747-754, 2003)  
15 utilizando a estratégia de hibridação molecular obtém compostos híbridos de AINEs com a subunidade furoxânica, doadora de óxido nítrico, com potenciais atividades antiinflamatória, analgésica e antiagregante plaquetário.

A preparação de novos compostos com atividade  
20 antiinflamatória e analgésica para reduzir os efeitos adversos dos AINEs é uma necessidade da terapêutica da dor e inflamação. Os novos compostos descritos são obtidos através da estratégia de hibridação molecular entre a subunidade ftalimídica da talidomida (tida como responsável  
25 pela inibição de  $\text{TNF-}\alpha$ ) e os AINEs. Através dessa estratégia, é possível atuar sinergicamente em doenças inflamatórias crônicas em duas frentes: uma frente inibindo a ciclooxigenase (COX), responsável pela conversão do ácido aracídico em prostaglandinas, e outra frente inibindo o

fator de necrose tumoral alfa, responsável pela amplificação da resposta inflamatória. Dessa forma, os novos compostos da invenção apresentam vantagens terapêuticas por atuarem em alvos distintos na mesma doença e se constituem em uma nova abordagem terapêutica para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas.

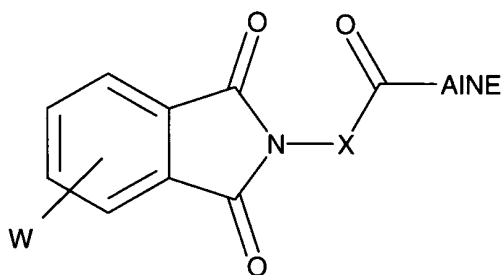
#### Sumário da Invenção

A presente invenção objetiva proporcionar uma alternativa diferenciada para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas. Mais especificamente os novos derivados ftalimídicos de AINEs agem sobre tais doenças potencializando a atividade analgésica e antiinflamatória por atuação em alvos distintos: inibição da ciclooxigenase (responsável pela produção de prostaglandinas) e inibição/modulação do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). A inibição e/ou modulação destes alvos distintos auxiliam sinergicamente no controle do processo inflamatório e constitui uma nova abordagem para o tratamento de diversas doenças como, por exemplo, artrite reumatóide e doença de chron.

A invenção tem por meta minimizar as principais limitações e complicações associadas à terapia medicamentosa, especialmente aquela baseada em AINEs, ou seja, prover alternativa para a redução dos efeitos colaterais e adversos dos compostos usualmente empregados no tratamento dos processos inflamatórios crônicos com o uso dos compostos da invenção como inibidores e/ou moduladores de TNF- $\alpha$  e da enzima ciclooxigenase (COX),

melhorando a qualidade de vida do paciente. Assim, um dos principais efeitos adversos dos antiinflamatórios de 1ª geração, que é a gastroulceração, pode ser acentuadamente diminuído, justificando sua utilização no tratamento da dor/inflamação crônica. Além disso, devido à maior lipofilicidade dos novos derivados, eles podem atuar como antiinflamatórios no sistema nervoso central, auxiliando no tratamento de algumas doenças como, por exemplo, Alzheimer e Parkinson.

10 Uma primeira concretização da invenção refere-se a derivados ftalimídicos de compostos antiinflamatórios não-esteroidais funcionalizados tendo a fórmula geral (I)



(I)

15 onde:

- AINE representa um composto antiinflamatório não esteróide contendo pelo menos uma subunidade ácido carboxílico, incluindo diclofenaco, lumiracoxibe, naprofeno, ibuprofeno, ácido salicílico, mesalazina, 20 olsalazina, indometacina, aceclofenaco e cetoprofeno;

- W representa um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>; CH<sub>3</sub>; e

- X representa  $-(CH_2)_nO-$ , onde  $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$ ; 2-hidroxi-fenila, 3-hidroxi-fenila, 4-hidroxi-fenila, 2-hidroxi-benzila, 3-hidroxi-benzila, 4-hidroxi-benzila, 2-hidroxi-etilbenzila, 3-hidroxi-etilbenzila, 4-hidroxi-etilbenzila benzila, tiofeno, furano, pirrola, 2-hidroxi-piridina, 3-hidroxi-piridina, 4-hidroxi-piridina, pirazina, pirimidina, benzotiofeno, benzofurano, indol, quinolina, isoquinolina, naftaleno,  $CH_2$ -2-hidroxi-tiofeno,  $CH_2$ -3-hidroxi-tiofeno,  $CH_2$ -2-hidroxi-furano,  $CH_2$ -3-hidroxi-furano,  $CH_2CH_2$ -2-hidroxi-tiofeno,  $CH_2CH_2$ -3-hidroxi-tiofeno,  $CH_2CH_2$ -2-hidroxi-furano,  $CH_2CH_2$ -3-hidroxi-furano; 2-amino-fenila, 3-amino-fenila, 4-amino-fenila, 2-amino-benzila, 3-amino-benzila, 4-amino-benzila, 2-amino-etilbenzila, 3-amino-etilbenzila, 4-amino-etilbenzila benzila, tiofeno, furano, pirrola, 2-amino-piridina, 3-amino-piridina, 4-amino-piridina, pirazina, pirimidina, benzotiofeno, benzofurano, indol, quinolina, isoquinolina, naftaleno,  $CH_2$ -2-amino-tiofeno,  $CH_2$ -3-amino-tiofeno,  $CH_2$ -2-amino-furano,  $CH_2$ -3-amino-furano,  $CH_2CH_2$ -2-amino-tiofeno,  $CH_2CH_2$ -3-amino-tiofeno,  $CH_2CH_2$ -2-amino-furano,  $CH_2CH_2$ -3-amino-furano.

Os compostos da invenção, compreendidos dentro das possibilidades da Fórmula I, são utilizáveis como princípios ativos em composições farmacêuticas, tanto na qualidade de fármacos como de pró-fármacos.

Em uma segunda concretização da invenção é provido um processo para a obtenção de derivados ftalimídicos de compostos antiinflamatórios não-esteroidais funcionalizados tendo a Fórmula geral (I) compreendendo as etapas de: (i) reação de esterificação do AINE por catálise ácida



explorando a nucleofilicidade do metanol; (ii) substituição nucleofílica pela hidrazina ou condensação da hidrazina com ácido carboxílico do AINE usando agentes acoplantes para obtenção das hidrazidas; (iii) condensação de hidrazidas  
5 devidamente funcionalizadas ao anidrido ftálico em um solvente apropriado e (iv) separação do derivado ftalimídico funcionalizado desejado dentre os compostos previstos na Fórmula geral (I). Preferencialmente, o solvente apropriado utilizado na etapa (iii) é selecionado  
10 do grupo consistindo de ácido acético e piridina. Os produtos resultantes deste processo são compostos de caráter híbrido que são utilizáveis em composições farmacêuticas como fármacos.

Uma terceira concretização da invenção diz respeito a  
15 um processo alternativo de obtenção dos compostos tendo a Fórmula geral I, dito processo compreendendo as etapas de: i) preparação dos compostos ftalimídico adequadamente funcionalizado, conforme estrutura representada na primeira concretização; (ii) condensação dos derivados ftalimídicos  
20 com o ácido carboxílico dos antiinflamatórios usando agentes acoplantes em solventes inertes; e (iii) separação do derivado ftalimídico funcionalizado desejado dentre os compostos previstos na Fórmula geral (I). Os produtos resultantes deste processo são compostos de caráter híbrido  
25 que são utilizáveis em composições farmacêuticas como pró-fármacos.

Em uma quarta concretização da invenção, o processo de obtenção dos compostos tendo a Fórmula geral I compreende uma etapa prévia de halogenação dos ácidos carboxílicos dos

AINES com agentes halogenantes, preferencialmente representados por cloreto de oxalila ou cloreto de tionila para obtenção dos haletos de acila, sendo os haletos de acila resultantes submetidos a uma reação de condensação com os derivados ftalimídicos adequadamente funcionalizados em solventes inertes para obtenção dos compostos de Fórmula geral I. São obtidos, preferencialmente, ésteres e amidas, previstos na fórmula I e que são utilizáveis em composições farmacêuticas como pró-fármacos.

Uma quinta concretização da invenção diz respeito a uma composição farmacêutica compreendendo: (a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um derivado ftalimídico de compostos antiinflamatórios não-esteróide funcionalizado tendo a Fórmula geral (I) e (b) um veículo farmaceuticamente aceitável. Adicionalmente, a composição da invenção pode conter, ainda, um ou mais fármacos apropriados para uso em condições médicas que envolvam tratamento da dor e de inflamação associada.

Em uma sexta concretização, a invenção é dirigida ao uso de um derivado ftalimídico de compostos antiinflamatórios não-esteroidais funcionalizado tendo a Fórmula geral (I) da invenção em condições médicas envolvendo dor e inflamação.

#### Breve Descrição das Figuras

A Figura 1 ilustra a avaliação antiinflamatória do composto preparado de acordo com o Exemplo 1.3 através do modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina administrado por via oral na dose única de 100µmol/Kg.

A Figura 2 mostra a avaliação antiinflamatória do composto preparado de acordo com o Exemplo 2.3 através do modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina administrado por via oral na dose única de 100  $\mu\text{mol/Kg}$ .

5 A Figura 3 ilustra a avaliação antiinflamatória do composto preparado de acordo com o Exemplo 3.3 através do modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina administrado por via oral na dose única de 100  $\mu\text{mol/Kg}$ .

10 A Figura 4 ilustra a avaliação antiinflamatória do composto preparado de acordo com o Exemplo 5.3 através do modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina administrado por via oral na dose única de 100  $\mu\text{mol/Kg}$ .

15 A Figura 5 ilustra a avaliação antiinflamatória do composto preparado de acordo com o Exemplo 6.3 através do modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina administrado por via oral na dose única de 100  $\mu\text{mol/Kg}$ .

20 A Figura 6 mostra fotos dos estômagos de ratos tratados com os derivados ftalimídicos da invenção administrados uma única vez na dose de 100  $\mu\text{mol/Kg}$  e salina mostrando ausência de ulceração gástrica.

A Figura 7 mostra fotos dos estômagos de ratos tratados com diclofenaco (grau de lesão = 5) ou celecoxibe (grau de lesão = 2) mostrando as respectivas ulcerações causadas pela administração do antiinflamatório em dose  
25 única na dose de 100  $\mu\text{mol/Kg}$ .

A Figura 8 mostra a porcentagem de inibição das contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,1 N na presença dos compostos híbridos da invenção nas

concentrações de 1 µmol/Kg e 100 µmol/Kg (goma arábica 5% - controle- não apresentou atividade analgésica)

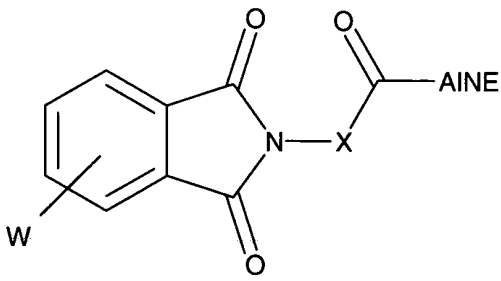
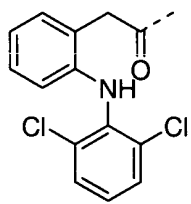
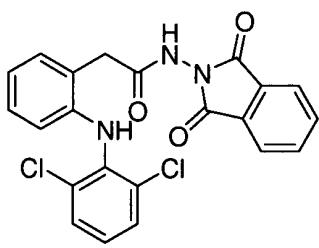
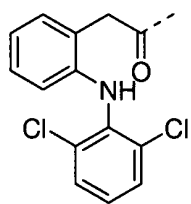
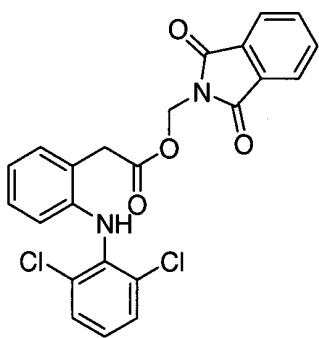
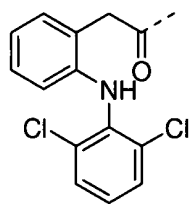
#### Descrição Detalhada da Invenção

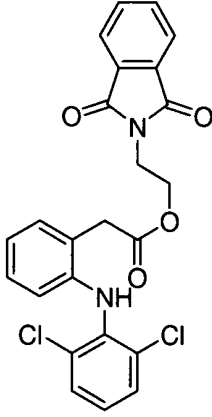
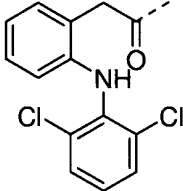
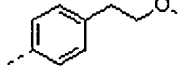
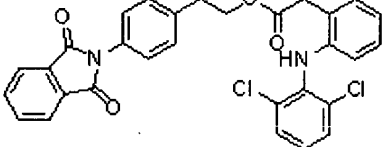
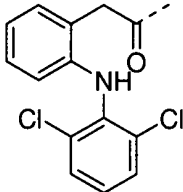
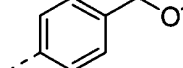
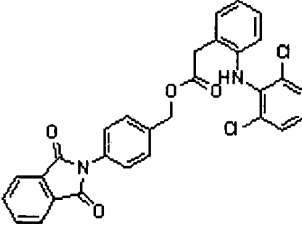
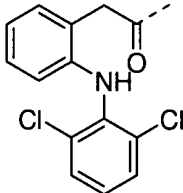
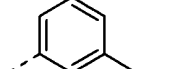
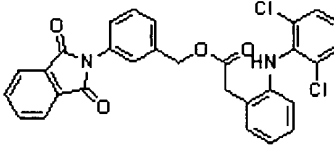
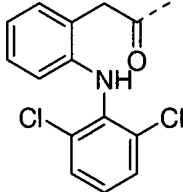
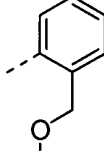
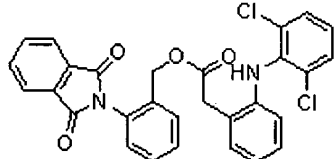
A presente invenção diz respeito a um processo de  
5 obtenção de derivados ftalimídicos de compostos  
antiinflamatórios não-esteróide com propriedades  
antiinflamatórias, moduladoras de TNF- $\alpha$ , analgésicas e  
antiagregante plaquetária úteis no tratamento dos processos  
inflamatórios, principalmente aqueles relacionados com  
10 inflamação crônica, como por exemplo, artrite reumatóide e  
doença de Chron. Ainda mais particularmente, são descritos  
o processo de obtenção destes compostos, e o uso destes em  
composições farmacêuticas e medicamentos.

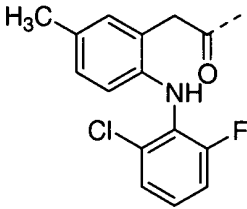
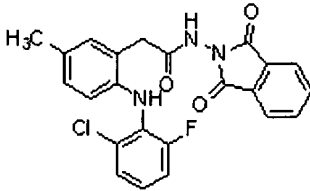
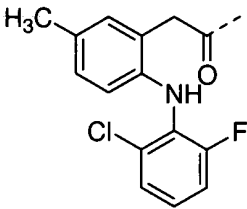
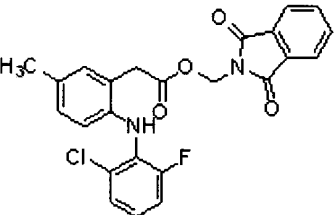
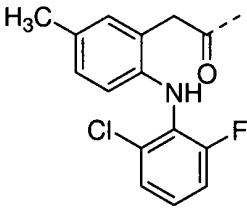
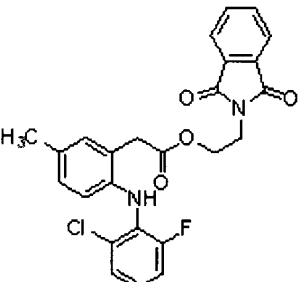
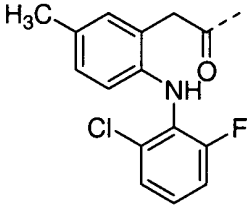
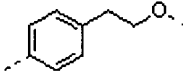
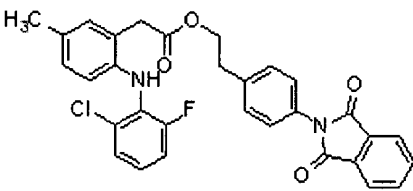
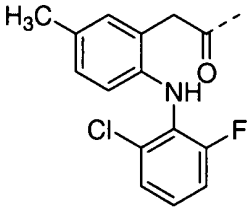
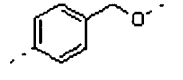
A invenção tem como uma das características inovadoras  
15 a síntese de novos derivados antiinflamatórios, desenhados  
a partir dos antiinflamatórios protótipos (1) e compostos  
com estrutura ftalimídica, tal como a talidomida (2) e  
planejados racionalmente através da estratégia de  
hibridação molecular, visando à obtenção de fármacos tendo  
20 ação dual inibidora da ciclooxigenase e moduladora de TNF- $\alpha$   
com melhorada atividade antinflamatória e/ou analgésica,  
por exemplo, a atividade ilustrada na Figura 1 do composto  
obtido no Exemplo 1.3.

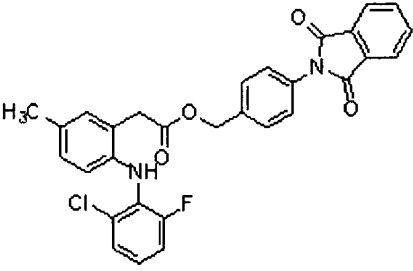
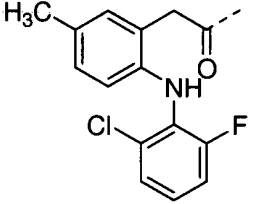
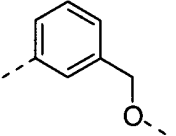
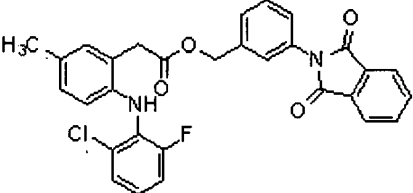
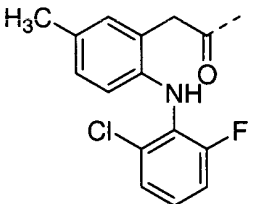
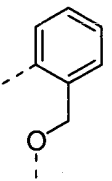
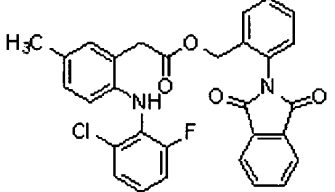
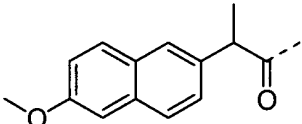
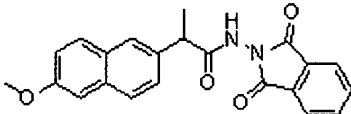
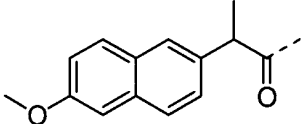
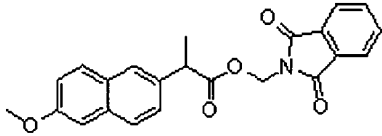
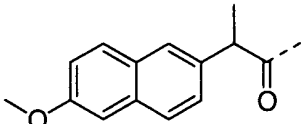
Exemplos de derivados ftalimídicos de AINES preferidos  
25 da presente invenção são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1:** Exemplos de Derivados Ftalimídicos de AINEs preferidos da Invenção

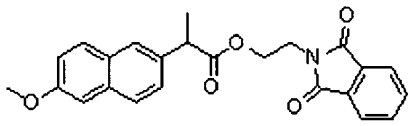
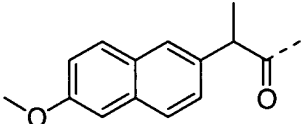
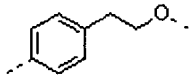
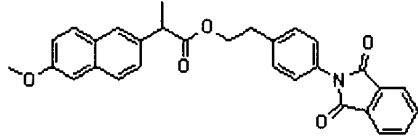
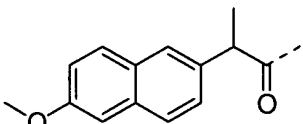
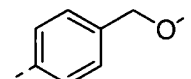
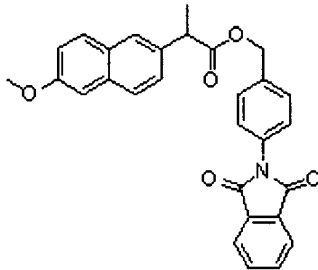
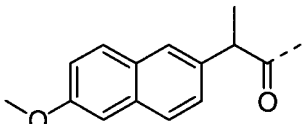
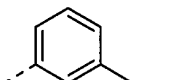
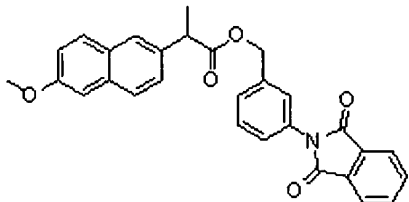
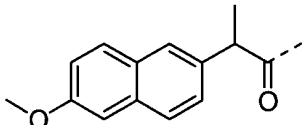
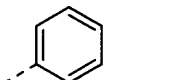
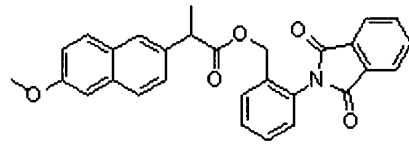
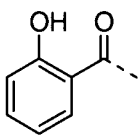
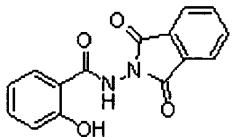
|  <p style="text-align: center;">(I)</p> |                                     |                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antiinflamatório não esteróide (AINE)                                                                                     | X                                   | Composto da Invenção                                                                                                                                                                        |
| <br>diclofenaco                         | NH                                  | <p>2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)-N-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetamida</p> <br><b>Composto 1</b>    |
| <br>diclofenaco                        | -CH <sub>2</sub> O-                 | <p>2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato</p> <br><b>Composto 2</b> |
| <br>diclofenaco                        | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O- | <p>2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato</p>                                                                                                            |

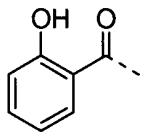
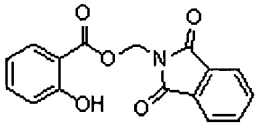
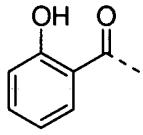
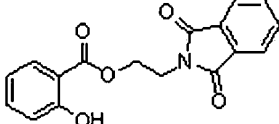
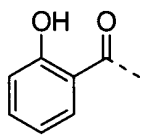
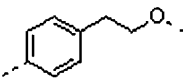
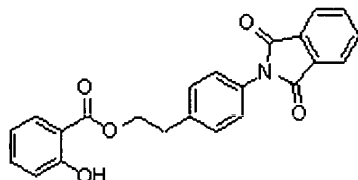
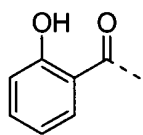
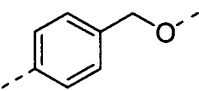
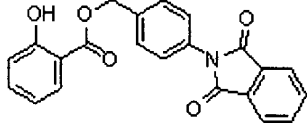
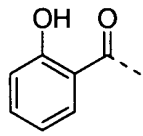
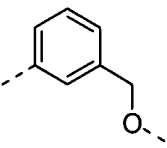
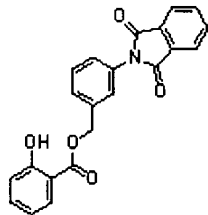
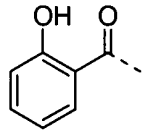
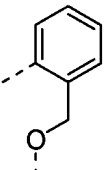
|                                                                                                        |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| diclofenaco                                                                                            |                                                                                     |  <p><b>Composto 3</b></p>                                                                                           |
|  <p>diclofenaco</p>   |    | <p>(4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil) acetato</p>  <p><b>Composto 4</b></p> |
|  <p>diclofenaco</p> |  | <p>4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)benzil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil) acetato</p>  <p><b>Composto 5</b></p>     |
|  <p>diclofenaco</p> |  | <p>3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)benzil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil) acetato</p>  <p><b>Composto 6</b></p>     |
|  <p>diclofenaco</p> |  | <p>2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)benzil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil) acetato</p>  <p><b>Composto 7</b></p>     |

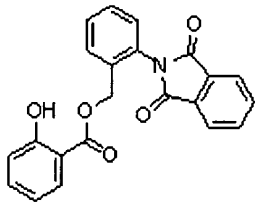
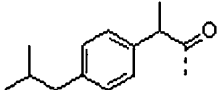
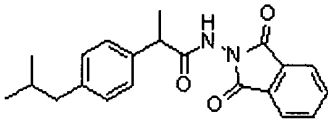
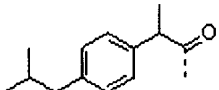
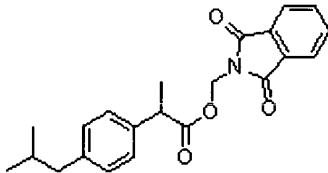
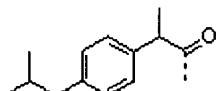
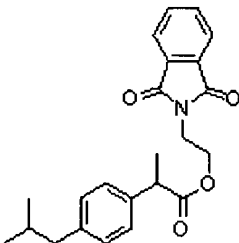
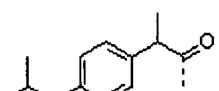
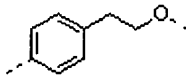
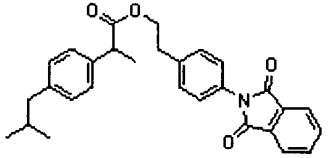
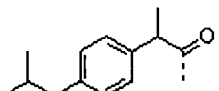
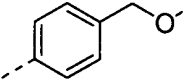
|                                                                                                         |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>lumiracoxibe</p>   | NH                                                                                  | <p>2-(2-(2-cloro-6-fluorfenilamino)-5-metil-fenil)-N-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetamida</p>  <p><b>Composto 8</b></p>               |
|  <p>lumiracoxibe</p>   | -CH <sub>2</sub> O-                                                                 | <p>(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil 2-(2-(2-cloro-6-fluorfenilamino)-5metilfenil)acetato</p>  <p><b>Composto 9</b></p>                |
|  <p>lumiracoxibe</p>  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                                 | <p>(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil 2-(2-(2-cloro-6-fluorfenilamino)-5metilfenil)acetato</p>  <p><b>Composto 10</b></p>              |
|  <p>lumiracoxibe</p> |  | <p>2-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-(2-cloro-6-fluor fenilamino)-5-metilfenil)acetato</p>  <p><b>Composto 11</b></p> |
|  <p>lumiracoxibe</p> |  | <p>(4-(1,3-(dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-6-fluor fenilamino)-5-metilfenil)acetato</p>                                                                                                                |

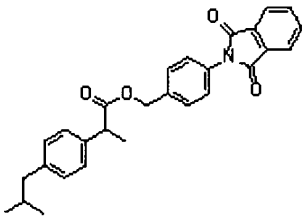
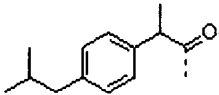
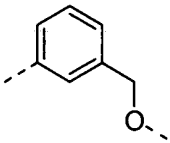
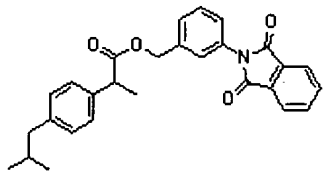
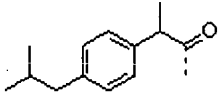
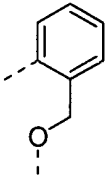
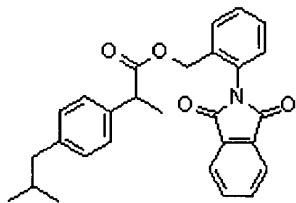
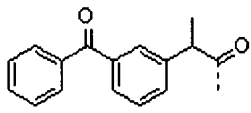
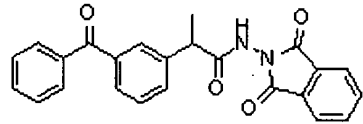
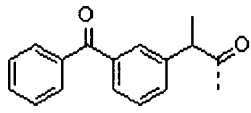
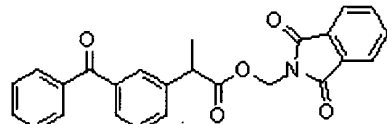
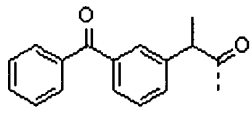
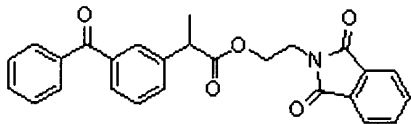
|                                                                                                        |                                                                                    |                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                        |                                                                                    |  <p><b>Composto 12</b></p>   |
|  <p>lumiracoxibe</p>  |   |  <p><b>Composto 13</b></p>   |
|  <p>lumiracoxibe</p> |  |  <p><b>Composto 14</b></p> |
|  <p>naproxeno</p>   | NH                                                                                 |  <p><b>Composto 15</b></p> |
|  <p>naproxeno</p>   | -CH <sub>2</sub> O-                                                                |  <p><b>Composto 16</b></p> |
|  <p>naproxeno</p>   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                                | <p>(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato</p>                                      |

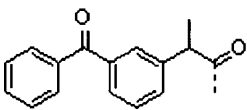
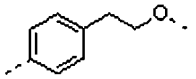
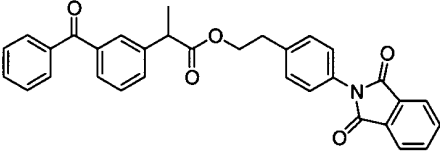
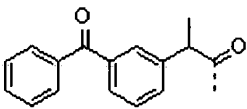
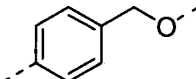
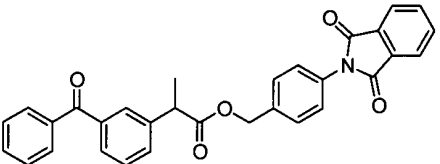
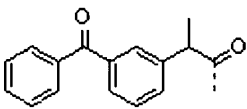
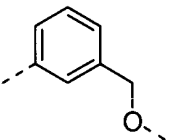
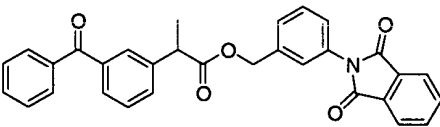
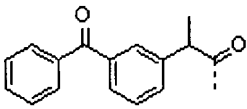
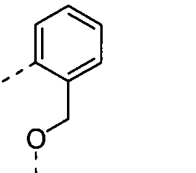
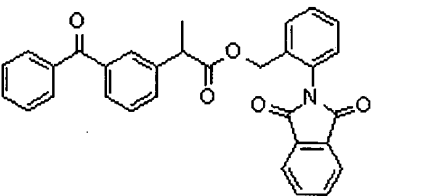
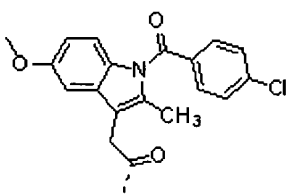
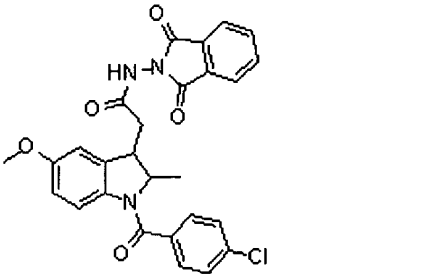


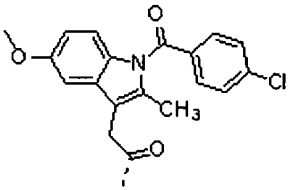
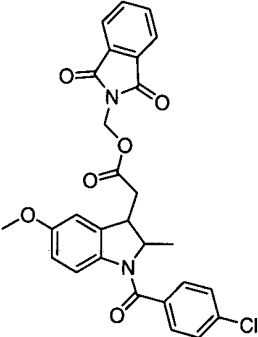
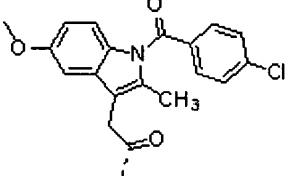
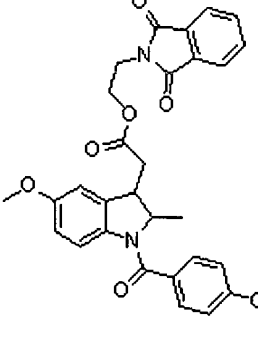
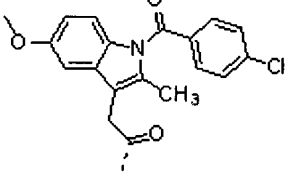
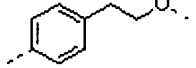
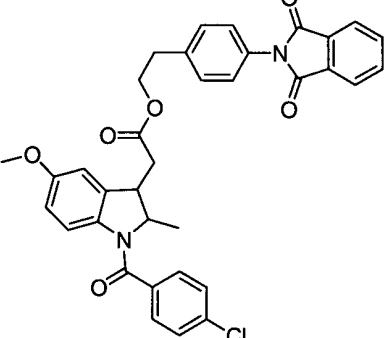
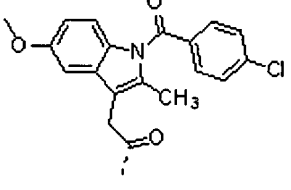
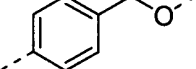
|                                                                                                             |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                             |                                                                                     |  <p><b>Composto 17</b></p>                                                                                        |
|  <p>naproxeno</p>          |    | <p>2-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato</p>  <p><b>Composto 18</b></p>   |
|  <p>naproxeno</p>          |    | <p>2-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato</p>  <p><b>Composto 19</b></p>  |
|  <p>naproxeno</p>        |  | <p>(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil) metil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato</p>  <p><b>Composto 20</b></p> |
|  <p>naproxeno</p>        |  | <p>(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil) metil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato</p>  <p><b>Composto 21</b></p> |
|  <p>Ácido salicílico</p> | NH                                                                                  | <p>2-hidroxi-N-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzamida</p>  <p><b>Composto 22</b></p>                                |

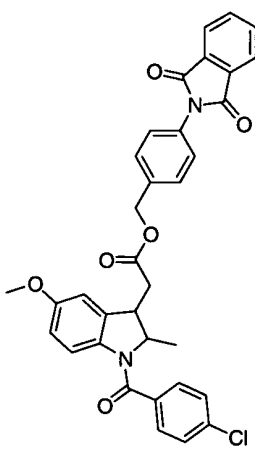
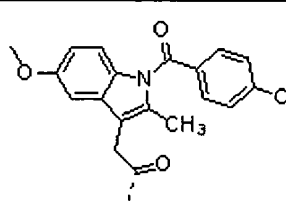
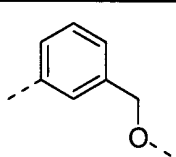
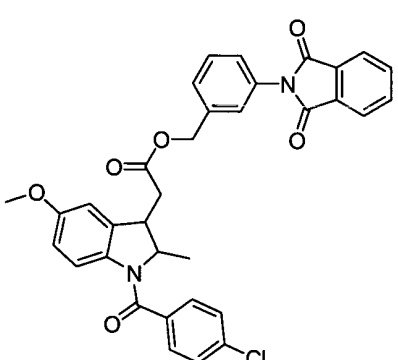
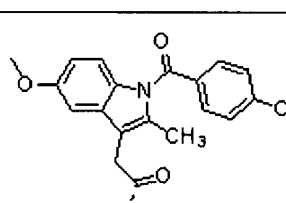
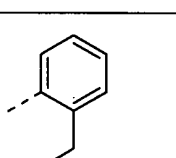
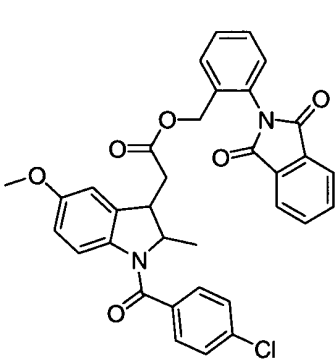
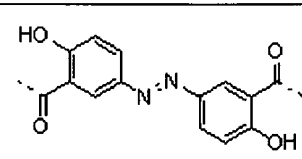
|                                                                                                             |                                                                                     |                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Ácido salicílico</p>   | -CH <sub>2</sub> O-                                                                 | <p>2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil 2-hidroxibenzoato</p>  <p><b>Composto 23</b></p>           |
|  <p>Ácido salicílico</p>   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                                 | <p>2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil 2-hidroxibenzoato</p>  <p><b>Composto 24</b></p>            |
|  <p>Ácido salicílico</p>   |    | <p>2-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil) etil 2-hidroxibenzoato</p>  <p><b>Composto 25</b></p> |
|  <p>Ácido salicílico</p> |  | <p>4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxibenzoato</p>  <p><b>Composto 26</b></p>  |
|  <p>Ácido salicílico</p> |  | <p>3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxibenzoato</p>  <p><b>Composto 27</b></p>  |
|  <p>Ácido salicílico</p> |  | <p>2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxibenzoato</p>                                                                                                                 |

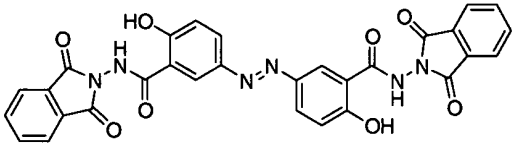
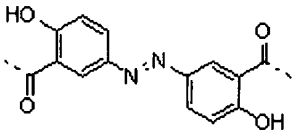
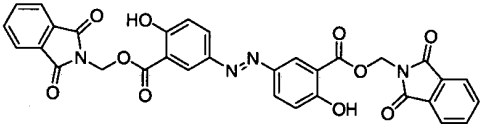
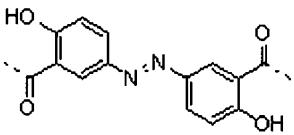
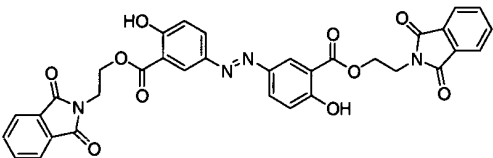
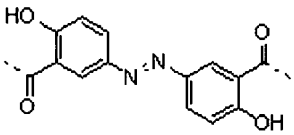
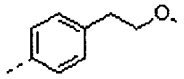
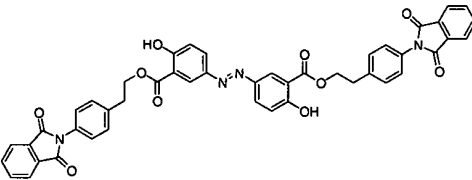
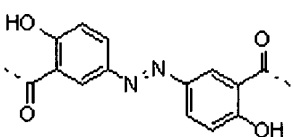
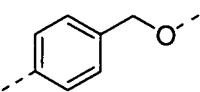
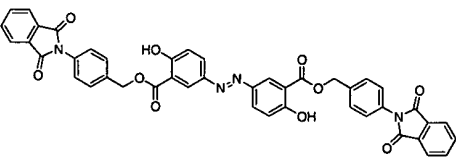
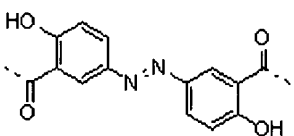
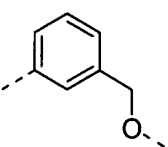
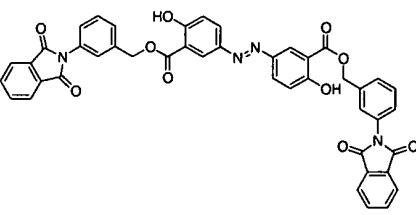
|                                                                                                       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                       |                                                                                     |  <p><b>Composto 28</b></p>                                                                                 |
|  <p>ibuprofeno</p>   | -NH-                                                                                | <p>2-(4-isobutilfenil)-N-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanamida</p>  <p><b>Composto 29</b></p>               |
|  <p>ibuprofeno</p>   | -CH <sub>2</sub> O-                                                                 | <p>(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil 2-(4-isobutilfenil)propanoato</p>  <p><b>Composto 30</b></p>            |
|  <p>ibuprofeno</p> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                                 | <p>2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil 2-(4-isobutilfenil)propanoato</p>  <p><b>Composto 31</b></p>          |
|  <p>ibuprofeno</p> |  | <p>2-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)etil 2-(4-isobutilfenil)propanoato</p>  <p><b>Composto 32</b></p> |
|  <p>ibuprofeno</p> |  | <p>4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2-(4-isobutilfenil)propanoato</p>                                                                                                                  |

|                                                                                                        |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                        |                                                                                    |  <p><b>Composto 33</b></p>                                                                                    |
|  <p>ibuprofeno</p>    |   | <p>3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutilfenil)propanoato</p>  <p><b>Composto 34</b></p>         |
|  <p>ibuprofeno</p>   |  | <p>2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutilfenil)propanoato</p>  <p><b>Composto 35</b></p>       |
|  <p>cetoprofeno</p> | -NH-                                                                               | <p>2-(3-benzoilfenil)-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)propanamida</p>  <p><b>Composto 36</b></p>   |
|  <p>cetoprofeno</p> | -CH <sub>2</sub> O-                                                                | <p>(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)metil 2-(3-benzoilfenil)propanoato</p>  <p><b>Composto 37</b></p> |
|  <p>cetoprofeno</p> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                                | <p>(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)etil 2-(3-benzoilfenil)propanoato</p>  <p><b>Composto 38</b></p>  |

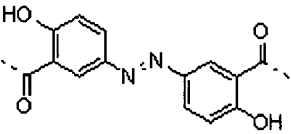
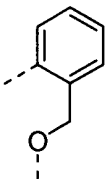
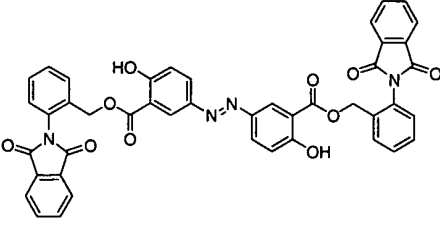
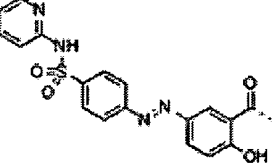
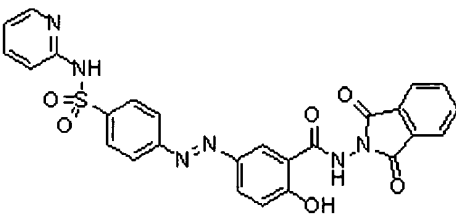
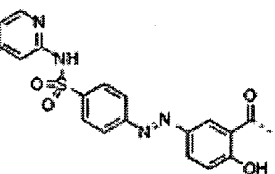
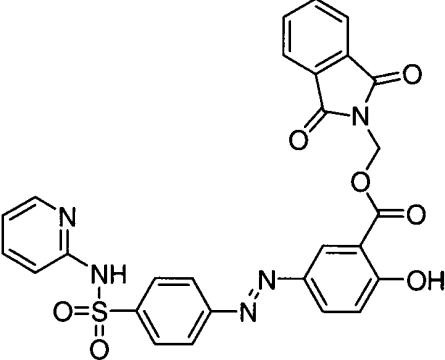
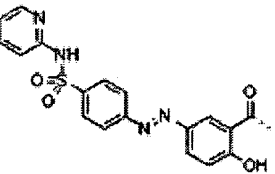
|                                                                                                         |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>cetoprofeno</p>    |    | <p>4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil) etil 2-(3-benzoilfenil)propanoato</p>  <p><b>Composto 39</b></p>                                      |
|  <p>cetoprofeno</p>    |    | <p>4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(3-benzoilfenil)propanoato</p>  <p><b>Composto 40</b></p>                                     |
|  <p>cetoprofeno</p>   |   | <p>3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(3-benzoilfenil)propanoato</p>  <p><b>Composto 41</b></p>                                    |
|  <p>cetoprofeno</p>  |  | <p>-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(3-benzoilfenil)propanoato</p>  <p><b>Composto 42</b></p>                                    |
|  <p>indometacina</p> | <p>-NH-</p>                                                                         | <p>2-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1<i>H</i>-indol-3-il]acetohidrazida- N-(1,3-dioxisoindolin-2-il</p>  <p><b>Composto 43</b></p> |

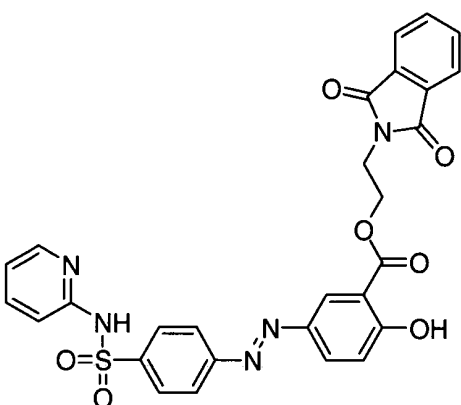
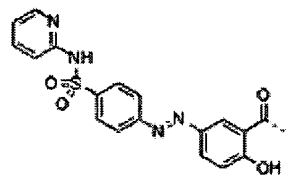
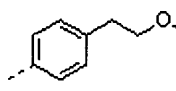
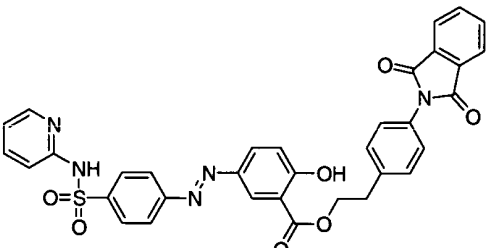
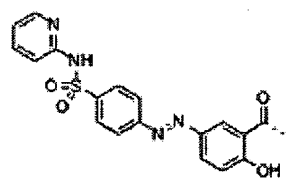
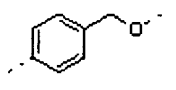
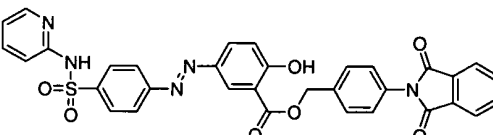
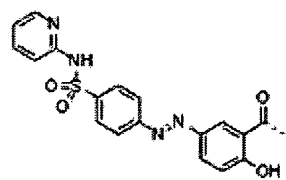
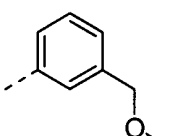
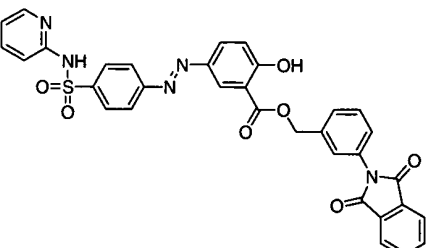
|                                                                                                         |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>indometacina</p>   | <p>-CH<sub>2</sub>O-</p>                                                            | <p>(1,3-dioxo-1,3-diidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)metil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1<i>H</i>-indol-3-il]acetato</p>  <p><b>Composto 44</b></p>  |
|  <p>indometacina</p>  | <p>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-</p>                                              | <p>(1,3-dioxo-1,3-diidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il) etil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1<i>H</i>-indol-3-il]acetato</p>  <p><b>Composto 45</b></p> |
|  <p>indometacina</p> |  | <p>(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)etil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1<i>H</i>-indol-3-il]acetato</p>  <p><b>Composto 46</b></p>             |
|  <p>indometacina</p> |  | <p>(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1<i>H</i>-indol-3-il]acetato</p>                                                                                                                           |

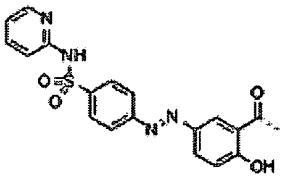
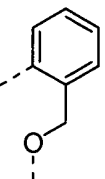
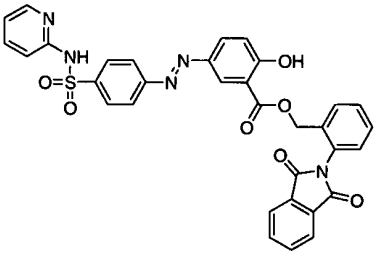
|                                                                                                         |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                         |                                                                                     |  <p><b>Composto 47</b></p>                                                                                                                    |
|  <p>indometacina</p>   |    | <p>(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1<i>H</i>-indol-3-il]acetato</p>  <p><b>Composto 48</b></p>  |
|  <p>indometacina</p> |  | <p>(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1<i>H</i>-indol-3-il]acetato</p>  <p><b>Composto 49</b></p> |
|                      | -NH-                                                                                | <p>3,3'-(<i>E</i>)-diazeno-bis-2-hidroxi-N-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzamida</p>                                                                                                                                               |

|                                                                                                       |                                                                                     |                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>olsalazina</p>                                                                                     |                                                                                     |  <p><b>Composto 50</b></p>   |
|  <p>olsalazina</p>   | -CH <sub>2</sub> O-                                                                 |  <p><b>Composto 51</b></p>   |
|  <p>olsalazina</p>   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                                 |  <p><b>Composto 52</b></p>  |
|  <p>olsalazina</p> |  |  <p><b>Composto 53</b></p> |
|  <p>olsalazina</p> |  |  <p><b>Composto 54</b></p> |
|  <p>olsalazina</p> |  |  <p><b>Composto 55</b></p> |

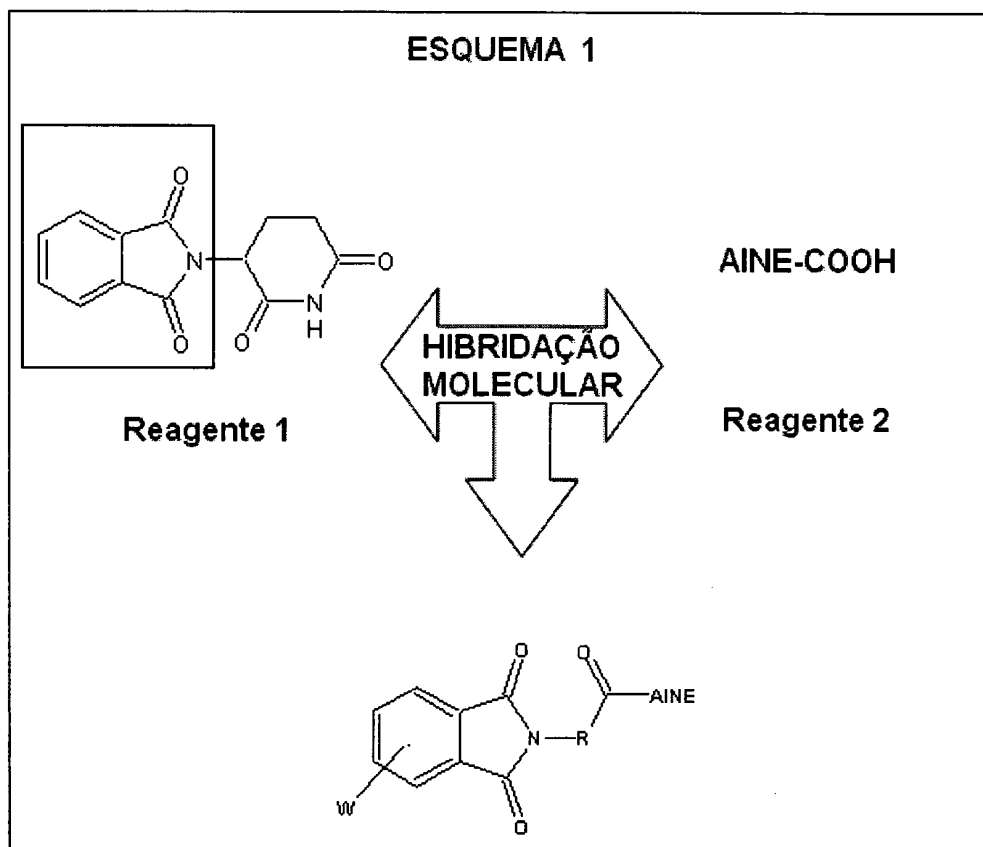


|                                                                                                          |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>olsalazina</p>      |  | <p>bis-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil-3,3'-(<i>E</i>)-diazeno-1,2-diilbis(6-idroxiibenzoato)</p>  <p><b>Composto 56</b></p>                                   |
|  <p>sulfasalazina</p>   | <p>-NH-</p>                                                                       |  <p><b>Composto 57</b></p>                                                                                                                                            |
|  <p>sulfasalazina</p> | <p>-CH<sub>2</sub>O-</p>                                                          | <p>(1,3-dioxo-1,3-diidro-2<i>H</i>-isindol-2-il)metil 2-idroxi-5-[(<i>E</i>)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazetil]benzoato</p>  <p><b>Composto 58</b></p> |
|  <p>sulfasalazina</p> | <p>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-</p>                                            | <p>(1,3-dioxo-1,3-diidro-2<i>H</i>-isindol-2-il)etil 2-idroxi-5-[(<i>E</i>)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazetil]benzoato</p>                                                                                                                 |

|                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                            |  <p><b>Composto 59</b></p>   |
|  <p>sulfasalazina</p>   |  <p>(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)etil 2-hidroxi-5-[(E)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]benzoato</p>   |  <p><b>Composto 60</b></p>  |
|  <p>sulfasalazina</p> |  <p>4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2-hidroxi-5-[(E)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]benzoato</p> |  <p><b>Composto 61</b></p> |
|  <p>sulfasalazina</p> |  <p>3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2-hidroxi-5-[(E)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]benzoato</p> |  <p><b>Composto 62</b></p> |

|                                                                                                        |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>sulfasalazina</p> |  | <p>2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2-hidroxi-5-[(E)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonyl]fenil}diazetil]benzoato</p>  <p><b>Composto 63</b></p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

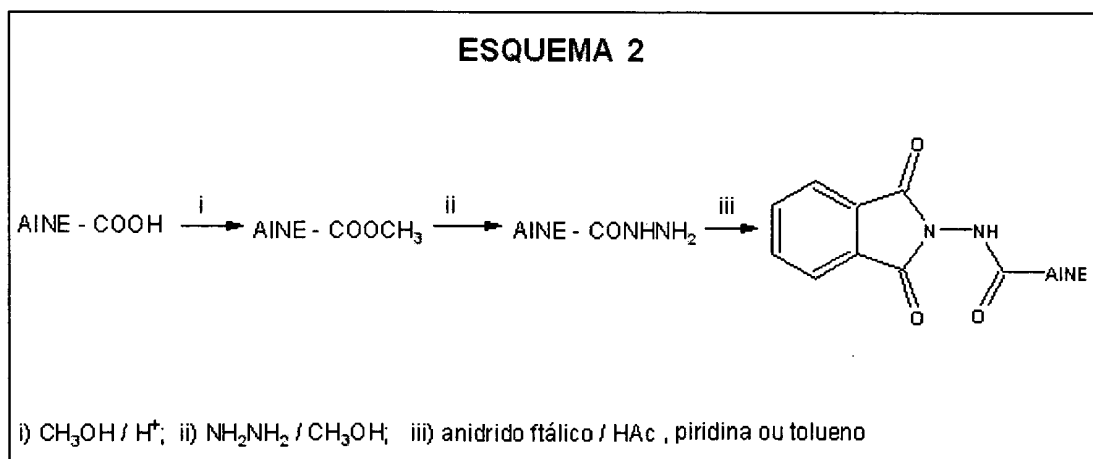
O processo da invenção permite obter derivados ftalimídicos de AINEs com rendimento surpreendentemente bom. O Esquema 1 ilustra a rota sintética de preparação dos ditos derivados da invenção, rota essa que se caracteriza por apresentar poucas etapas sintéticas, partindo-se de compostos comercialmente disponíveis, o que qualifica esta metodologia sintética para utilização industrial.



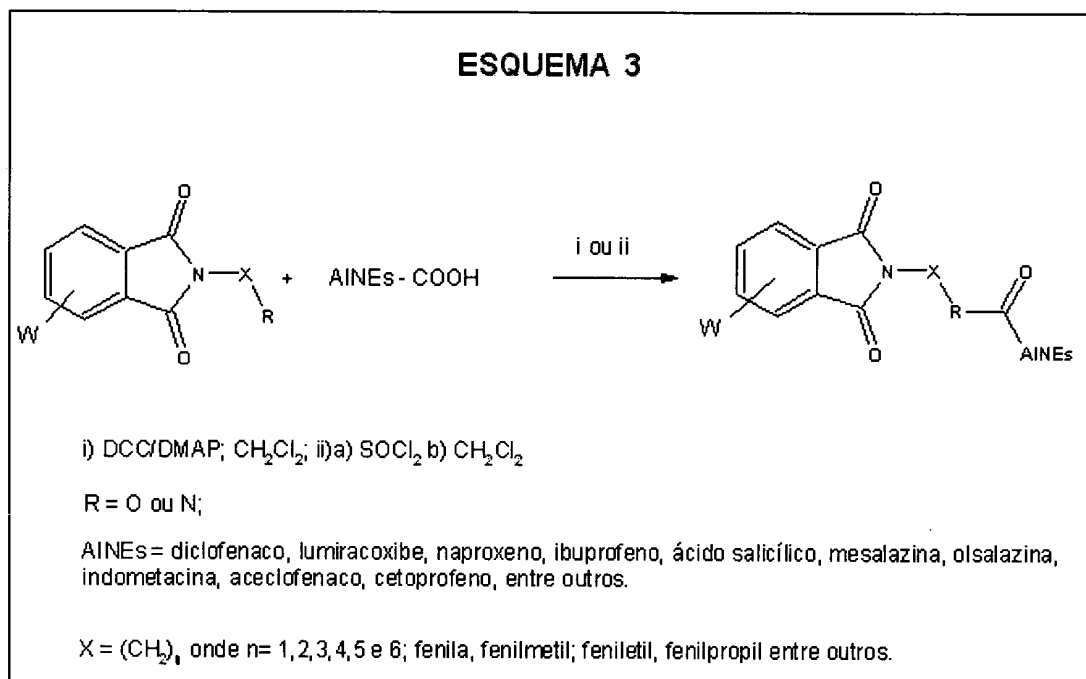
Os derivados ftalimídicos da presente invenção foram planejados através de sínteses convergentes, utilizando reações clássicas como: (i) Substituição Nucleofílica Regioseletiva; (ii) Adição Nucleofílica à Carbonila; (iii)  
 5 Condensação para formação da imida.

Uma das rotas de síntese que ilustram o processo da invenção está representada no Esquema 2 que mostra a síntese dos novos derivados ftalimídicos desenhados a partir dos protótipos talidomida (1) e compostos  
 10 antiinflamatórios não esteróide (AINEs) (2).

De acordo com o Esquema 2, os derivados ftalimídicos da presente invenção são preparados por um processo compreendendo as etapas de: (a) Reação de esterificação por catálise ácida explorando a nucleofilicidade do metanol;  
 15 (b) Substituição nucleofílica pela hidrazina; (c) Condensação, sob aquecimento, de aminas devidamente funcionalizadas ao anidrido ftálico usando como solventes, por exemplo, ácido acético ou piridina. Neste processo, o aquecimento pode ser substituído por radiação de  
 20 microondas, o que possibilita a redução no tempo de reação.



Alternativamente, os derivados ftalimídicos de AINEs da invenção podem ser preparados de acordo com a rota sintética apresentada no Esquema 3.



De acordo com o Esquema 3, os derivados ftalimídicos da presente invenção são preparados por um processo compreendendo as etapas de: (a) Ativação do ácido carboxílico dos antiinflamatórios utilizando agentes acoplantes (ex. DCC) ou agentes halogenantes (ex. cloreto de tionila); (b) Substituição nucleofílica do ácido carboxílico ativado por derivados ftalimídicos contendo uma subunidade amínica ou alcoólica para obtenção de híbridos contendo grupamentos funcionais ésteres ou amidas.

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 derivados ftalimídicos, ou sais farmacêuticamente 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.

Exemplificando, as formas farmacêuticas orais sólidas podem conter, juntamente com o composto ativo, diluentes, lubrificantes, agentes de ligação, agentes desagregantes e outros.

Exemplos de diluentes que podem ser usados nas composições farmacêuticas da invenção são: lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata.

Exemplos de lubrificantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas da invenção são: sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou de cálcio, e/ou glicóis de polietileno.

Exemplos de agentes de ligação que podem ser usados nas composições farmacêuticas da invenção são: amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil pirrolidona.

Exemplos de agentes desagregantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas da invenção são: amido, ácido algínico, alginatos ou glicolato de amido ou sódio; misturas efervescentes; corantes; açucarados.

5       Adicionalmente, podem ser usados nas composições farmacêuticas da invenção agentes umidificantes tais como lectina, polisorbatos, laurilsulfatos; e, em geral, substâncias inativas farmacologicamente e não tóxicas usadas comumente em formulações farmacêuticas. A preparação  
10 das ditas composições farmacêuticas da invenção pode ser executada de forma conhecida, por exemplo, por meio de mistura, granulação, prensagem em pastilha, cobertura de açúcar, ou processos de revestimento de filme.

As dispersões líquidas para administração oral podem  
15 ser, por exemplo, xaropes, emulsões e suspensões. Além do composto ativo da presente invenção, os xaropes podem conter um ou mais agentes carreadores, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manita e/ou sorbitol. As suspensões e as emulsões podem conter como  
20 carreador, por exemplo, uma goma natural, agar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou álcool polivinílico.

As suspensões ou soluções para injeção intramuscular podem conter, juntamente com o composto ativo da invenção,  
25 um carreador farmacêuticamente aceitável, isto é, água estéril, óleo de oliva, oleato de etila, glicóis, tal como glicol de propileno, e se desejado, quantidade apropriada de hidrocloreto de lidocaína. As soluções para injeções intravenosas ou infusões podem conter como carreador, por

exemplo, água estéril ou preferencialmente eles podem estar na forma de soluções salina estéril, aquosa, isotônica ou elas podem conter como carreador propileno glicol.

Os supositórios podem conter, juntamente com o  
5 composto ativo da invenção, um carreador farmacêuticamente aceitável, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, polioxietileno de sorbitano, surfactante de éster de ácido graxo ou lecitina.

A seguir são apresentados, a título de exemplo,  
10 concretizações da preparação dos derivados ftalimídicos de AINEs da invenção. No entanto, deve ser entendido que tais exemplos são providos somente para finalidade ilustrativa e que várias modificações ou mudanças, à luz das concretizações aqui reveladas, serão sugestivas aos  
15 especialistas na técnica e devem estar incluídas dentro do espírito e alcance desta descrição e escopo das reivindicações que a acompanham.

## EXEMPLOS

### EXEMPLO 1

20 Preparação do Composto N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-hidroxibenzamida

A síntese de derivados híbridos de ácido salicílico da invenção pode ser representada esquematicamente como se segue:





A reação é resfriada e o volume de solvente é diminuído à pressão reduzida para fornecer 10,62 g de um sólido branco com faixa de fusão entre 146°-149°C ( $C_7H_8O_2N$ ; PM=152,14; rendimento: 90%).

5 O espectro de RMN  $H^1$  (400MHz; DMSO $d$ ) é o seguinte:  $\delta$  4,73 (s; 2H); 6,85-6,93 (2H); 7,38 (ddd; 1H;  $J_{orto}=7,86$  Hz e  $J_{meta}=1,71$  Hz); 7,83 (dd; 1H;  $J_{orto}=7,94$  Hz e  $J_{meta}=1,65$  Hz); 10,09 (1H) ppm.

### 10 1.3. Síntese do composto N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-hidroxibenzamida

Em um balão de 50 mL conectado a um condensador de refluxo, adicionar 0,5 g (3,28 mmol) da hidrazida de ácido salicílico obtida na etapa 1.2, 15 mL de ácido acético glacial e 0,487 g de anidrido ftálico. A reação é mantida  
15 sob refluxo e agitação (130°C) por 3 horas até que se possa observar a formação do produto por cromatografia em camada delgada (Fase móvel: 90% diclorometano; 10% metanol).

A reação é resfriada em banho de gelo, havendo a formação de precipitado que é filtrado e lavado com água  
20 gelada para fornecer 787 mg de um sólido branco ( $C_{15}H_{10}N_2O_4$ ; PM=282,06; faixa de fusão: 241°-244°C; rendimento: 85%).

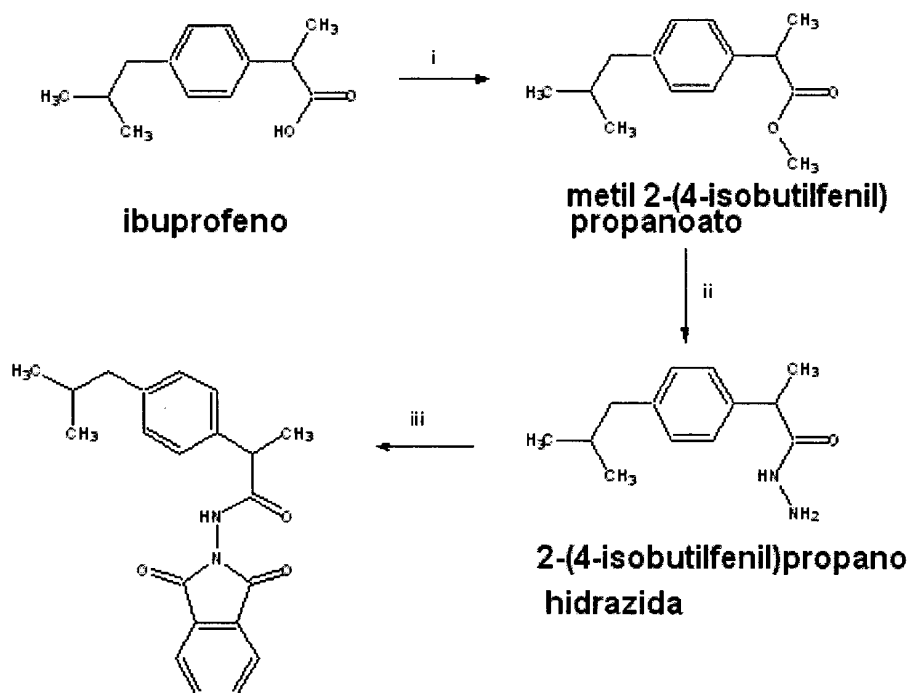
O espectro de RMN  $H^1$  (400MHz; DMSO $d$ ) é o seguinte:  $\delta$  6,99-7,08 (2H); 7,51 (ddd; 1H;  $J_{orto}=8,36$  Hz e  $J_{meta}=1,71$  Hz); 7,94 (dd; 1H;  $J_{orto}=7,85$  Hz e  $J_{meta}=1,71$  Hz); 7,96 (m; 2H;  $J_{orto}=8,7$  Hz e  $J_{meta}=2,73$  Hz); 8,02 (m; 2H;  $J_{orto}=8,7$  Hz e  $J_{meta}=2,73$  Hz); 11,10 (1H) ppm.  
25

O espectro de RMN  $C^{13}$  (400MHz; DMSOd) é o seguinte:  $\delta$  166,35; 165,47; 158,15; 135,6; 134,94; 130,14; 129,73; 124,03; 119,61; 117,46; 115,3 ppm.

## EXEMPLO 2

### 5 Preparação do Composto N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-(4-isobutilfenil)propanamida

A síntese de derivados híbridos de ibuprofeno da invenção pode ser representada esquematicamente como se segue:



### **N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-(4-isobutilfenil)propanamida**

10

onde as condições de reação são as seguintes: i = metanol, temperatura ambiente; ii = hidrato de hidrazina 25%, metanol; iii = anidrido ftálico, ácido acético, refluxo.

### 2.1. Síntese do intermediário metil 2-(4-isobutilfenil)propanoato

15

Em um balão de 125 mL, foram adicionados 0,3 g (1,45 mmol) de ibuprofeno, 20 mL de metanol (CH<sub>3</sub>OH) e 2 gotas de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas até que a cromatografia em camada delgada indicasse o término da reação (fase móvel: 95% diclorometano; 5% metanol).

O solvente foi evaporado em temperatura ambiente à pressão reduzida para obtenção de 0,32 g de um sólido de coloração branca com faixa de fusão (menor que 70°C) (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>; PM= 220,3; rendimento: 100%).

O espectro de RMN H<sup>1</sup> (400MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) foi o seguinte: δ 0,83 (d; 6H); 1,36 (d; 3H); 1,79 (m; 1H); 2,39 (d; 2H); 3,55 (s; 3H); 3,73 (q; 1H); 7,09 (d; J= 8,02 Hz; 2H) e 7,16 (d; J= 8,02 Hz; 2H) ppm.

## 2.2. Síntese do intermediário 2-(4-isobutilfenil)propanohidrazida

Em um balão de 125 mL de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados 0,32 g do éster de ibuprofeno (1,45 mmol), 20 mL de metanol (CH<sub>3</sub>OH) e 10 mL de hidrato de hidrazina 25%.

A reação foi mantida a 45°C-50°C por 24 horas até que por cromatografia em camada delgada (fase móvel: 90% diclorometano; 10% metanol) pudesse se observar o término da reação. Quando a reação não ocorria no tempo descrito adicionava-se cerca de 2 mL de hidrato de hidrazina 25% e acompanhava-se a reação por cerca de 4 horas. O isolamento reacional foi feito reduzindo o volume de solvente em cerca de 12 mL, e adicionando em seguida cerca de 4 mL água/gelo.

Foi, então, observada a formação de um precipitado que foi filtrado e lavado com cerca de 10 mL de água gelada para fornecer 0,186 g de um sólido de coloração branca com faixa de fusão entre 78°-82°C.

5        Caso o produto não precipite com esse processo, deve-se adicionar ácido sulfúrico até que o pH seja neutro, nesse pH há formação de precipitado que, da mesma forma que o procedimento acima descrito, pode ser filtrado e lavado com água gelada ( $C_{13}H_{20}N_2O$ ; PM= 220,3; rendimento: 58%).

10        O espectro de RMN  $H^1$  (400MHz; DMSO $d_6$ ) foi o seguinte:  $\delta$  0,83 (d; 6H ); 1,30 (d; 3H); 1,78 (m; 1H); 2,38 (d; 2H); 3,47 (q; 1H); 4,20 (2H); 7,05 (d; J= 8,02 Hz; 2H); 7,20 (d; J= 8,1 Hz; 2H); 9,14 (1H) ppm.

15        2.3. Síntese da N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-(4-isobutilfenil)propanamida

Em um balão de 50 mL acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados 0,32 g da hidrazida de ibuprofeno (1,45 mmol), 0,215 g de anidrido ftálico e 7 mL de ácido acético. A reação foi mantida sob refluxo e  
20        agitação por 5 horas até que por cromatografia em camada delgada (fase móvel: 95% diclorometano; 5% metanol) pudesse ser observado o término da reação.

O balão reacional foi resfriado, e em banho de gelo foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio 20% até  
25        que o pH fosse neutro. Em pH 7 ocorreu a formação de um precipitado que foi filtrado e lavado com água gelada para fornecer 0,4 g de um sólido branco com faixa de fusão entre °C. ( $C_{21}H_{22}N_2O_3$ ; PM= 350,41; rendimento: 78%).

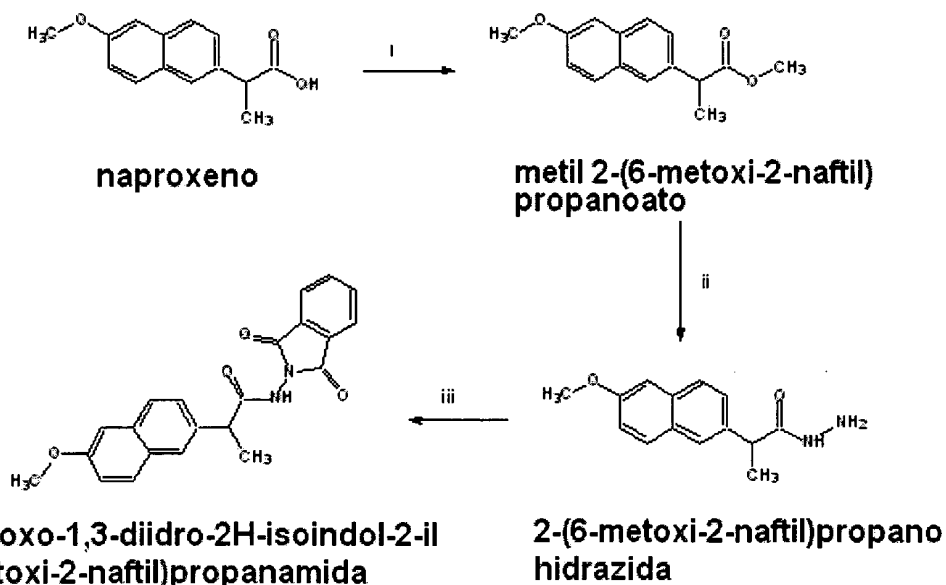
O espectro de RMN  $H^1$  (400MHz; DMSO $d$ ) foi o seguinte:  $\delta$  0,86 (d; 6H ); 1,39 (d; 3H); 1,81 (m; 1H); 2,41 (d; 2H); 3,64 (q; 1H); 7,11 (dd;  $J$ = 8,0 Hz; 2H); 7,19 (dd;  $J$ = 8,0 Hz; 2H); 7,89 (m;  $J$ = 9,2 Hz; 2H); 7,94 (s; 1H); 8,11 (m; 2H) ppm.

O espectro de RMN  $C^{13}$  (400MHz; DMSO $d$ ) foi o seguinte:  $\delta$  173,22; 154,99; 139,84; 139,45; 138,11; 135,39; 132,7; 129,57; 129,08; 128,98; 127,42; 127,23; 127,17; 125,32; 123,8; 44,34; 29,71; 22,97; 18,93; 18,82; 18,47 ppm.

### 10 EXEMPLO 3

#### Preparação do Composto N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanamida

A síntese de derivados híbridos de naproxeno da invenção pode ser representada esquematicamente como se segue:



onde as condições de reação são as seguintes: i = metanol, refluxo; ii = hidrato de hidrazina 25%, metanol; iii = anidrido ftálico, ácido acético, refluxo.

### 3.1. Síntese do intermediário metil 2-(6-metoxi-2-naftil)propanoato

Em um balão de 250 mL conectado a um condensador de refluxo, foram adicionados 0,7 g (3 mmol) de naproxeno, 50 mL de metanol e 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. A reação foi mantida sob refluxo e agitação por 6 horas até que por cromatografia em camada delgada indicasse o término da reação (fase móvel: 90% diclorometano; 10% metanol).

O produto foi obtido por eliminação do solvente à pressão reduzida para fornecer 0,74 g um sólido de coloração alaranjada com faixa de fusão entre 88°-94°C (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>; PM=244,11; rendimento: 100%).

O espectro de RMN H<sup>1</sup> (400MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) foi o seguinte:  $\delta$  1,47 (d; 3H); 3,59 (s; 3H); 3,86 (s; 3H); 3,94 (q; 1H); 7,15 (dd; 1H; J<sub>orto</sub>=8,7 Hz e J<sub>meta</sub>=2,56 Hz); 7,29 (d; 1H; J<sub>meta</sub>=2,56 Hz); 7,38 (dd; 1H; J<sub>orto</sub>=8,53 Hz e J<sub>meta</sub>=1,87 Hz); 7,72 (d; 1H); 7,79 (J<sub>orto</sub>= 8,87 Hz; 2H) ppm.

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte:  $\nu$  2976 (C-H CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>);  $\nu$  1739,7 (C=O éster);  $\delta$  1604, 1450 (C-H aromático);  $\nu$  1267 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

### 3.2. Síntese do intermediário 2-(6-metoxi-2-naftil)propanohidrazida

Em um balão de 250 mL conectado a um condensador de refluxo, foram adicionados 0,5 g de éster de naproxeno, 50 mL de metanol e 8 mL de hidrato de hidrazina 25%. A reação é mantida sob refluxo e agitação por 24 horas até que por cromatografia em camada delgada indicasse o término da reação (fase móvel: 1:1; hexano:acetato de etila).

O produto foi obtido por redução do solvente à pressão reduzida, seguido de adição de cerca de 4 mL de água/gelo. Há formação de um precipitado que é filtrado e lavado com água gelada para fornecer 0,38 g um sólido de coloração  
 5 branca com faixa de fusão entre 129°C-133°C ( $C_{14}H_{16}N_2O_2$  ; PM= 244,11; rendimento: 76%).

O espectro de RMN  $H^1$  (400MHz; DMSO $d$ ) foi o seguinte:  $\delta$  1,41 (d; 3H ); 3,65 (q; 1H); 3,86 (s; 3H); 4,22 (s; 1H); 7,13 (dd; 1H;  $J_{orto}=9$  Hz e  $J_{meta}=2,56$  Hz); 7,26 (d; 1H;  
 10  $J_{meta}=2,39$  Hz); 7,45 (dd; 1H;  $J_{orto}=8,53$  Hz e  $J_{meta}=1,88$  Hz); 7,71 (d; 1H); 7,73 (d; 1H;  $J_{orto}= 8,53$  Hz); 7,77 (d; 1H;  $J_{orto}= 9$  Hz) ppm.

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte:  $\nu$  3296 ( N-H); 2956 (C-H  $CH_2$  e  $CH_3$ );  $\nu$  1637 (C=O  
 15 hidrazida);  $\delta$ 1604, 1450 (C-H aromático);  $\nu$  1261 (C-O);  $\nu$  1213 (C-N)  $cm^{-1}$ .

### 3.3. Síntese do N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanamida

Em um balão de 125 mL conectado a um condensador de  
 20 refluxo, foram adicionados 0,4 g (1,63 mmol) de hidrazida de naproxeno, 10 mL de ácido acético glacial e 0,243 g de anidrido ftálico (1,63 mmol). A reação foi mantida sob refluxo (130°C) e agitação magnética por cerca de 3 horas até que por cromatografia em camada delgada (fase móvel:  
 25 1:1; hexano:acetato de etila) pudesse ser observado o término reacional. Após esse tempo, a mistura reacional foi resfriada e foi adicionada solução de hidróxido de sódio 20% até pH = 7.



Houve formação de precipitado que é filtrado e lavado com água gelada para fornecer 0,509 g de um sólido amarelo claro com faixa de fusão entre °C ( $C_{22}H_{18}N_2O_4$ ; PM= 374,13; rendimento: 83%).

5 O espectro de RMN  $H^1$  (400MHz; DMSOd) foi o seguinte:  $\delta$  1,53 (d; 3H ); 3,88 (s; 3H); 4,06 (q; 1H); 7,18 (dd; 1H;  $J_{orto}=8,87$  Hz e  $J_{meta}=2,56$  Hz); 7,32 (d; 1H;  $J_{meta}=2,56$  Hz); 7,52 (dd; 1H;  $J_{orto}=8,53$  Hz e  $J_{meta}=1,54$  Hz); 7,82 (d; 3H); 7,94 (4H); 10,89 (s; 1H) ppm.

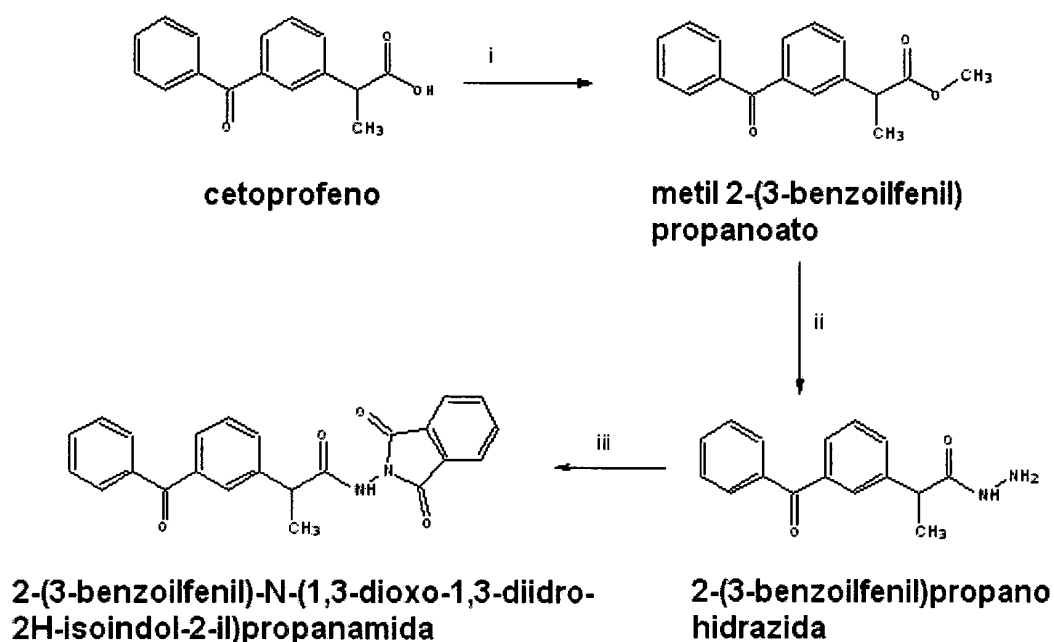
10 O espectro de RMN  $C^{13}$  (400MHz; DMSOd) foi o seguinte:  $\delta$  173,03; 157,21; 135,9; 135,26; 133,37; 130,6; 129,48; 129,21; 128,41; 126,88; 126,36; 125,64; 123,7; 118,74; 105,76; 55,19; 42,95; 18,73 ppm.

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o  
15 seguinte:  $\nu$  3276 ( N-H);  $\nu$  3030 (C-H aromático); 2956 (C-H  $CH_2$  e  $CH_3$ );  $\nu$  1793 e 1741 ( C=O imida);  $\nu$  1685 (C=O hidrazida);  $\delta$  1606, 1467 (C-H aromático);  $\nu$  1263 (C-O);  $\nu$  1209 (C-N)  $cm^{-1}$ .

#### EXEMPLO 4

Preparação do Composto 2-(3-benzoilfenil)-N-(1,3-dioxo-1,3-  
20 diidro-2H-isoindol-2-il)propanamida

A síntese de derivados híbridos de cetoprofeno da invenção pode ser representada esquematicamente como se segue:



onde as condições de reação são as seguintes: i = metanol, refluxo; ii = hidrato de hidrazina 25%, metanol; iii = anidrido ftálico, ácido acético, refluxo.

#### 5      4.1. Síntese do intermediário metil 2-(3-benzoylphenil)propanoato

Em um balão de 250 mL conectado a um condensador de refluxo, foram adicionados 0,5 g (1,96 mmol) de cetoprofeno, 50 mL de metanol e 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. A reação foi mantida sob aquecimento a 50°C e agitação por 8 horas até que por cromatografia em camada delgada indicasse o término da reação (fase móvel: 70% hexano; 30% acetato de etila).

O produto foi obtido por eliminação do solvente à pressão reduzida em temperatura ambiente para fornecer 0,527 g um sólido de coloração branca. (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>; PM=268,11; rendimento: 100%).

O espectro de RMN  $H^1$  (400MHz; DMSOd) foi o seguinte:  $\delta$  1,48 (d; 3H ); 3,65 (s; 3H); 3,98 (q; 1H); 7,52-7,59 (3H); 7,63-7,71 (3H); 7,76-7,81 (3H) ppm.

4.2. Síntese do intermediário 2-(3-benzoilfenil)propano-hidrazida

Em um balão de 250 mL conectado a um condensador de refluxo, foram adicionados 0,5 g (1,86 mmol) de éster de cetoprofeno, 50 mL de metanol e 9 mL de hidrato de hidrazina 25%. A reação foi mantida sob aquecimento e agitação por 24 horas até que por cromatografia em camada delgada indicasse o término da reação (fase móvel: 70% hexano: 30% acetato de etila).

O produto foi obtido por redução do solvente à pressão reduzida em temperatura ambiente, seguido de adição de cerca de 4 mL de água/gelo. Há formação de um precipitado que é filtrado e lavado com água gelada (c.a. 10 mL) para fornecer 0,375 g um sólido de coloração branca com faixa de fusão maior que 332°C ( $C_{16}H_{16}N_2O_2$  ; PM=268,12; rendimento: 75%).

O espectro de RMN  $H^1$  (400MHz; DMSOd) foi o seguinte:  $\delta$  1,29 (d; 3H ); 3,46 (q; 1H); 6,22 (s; 2H); 6,93 (dd; 1H;  $J_{orto}$  = 8,1 Hz); 7,14-7,22 (4H); 7,56-7,58 (3H); 9,16 (s; 1H) ppm.

4.3. Síntese do 2-(3-benzoilfenil)-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)propanamida

Em um balão de 125 mL conectado a um condensador de refluxo, foram adicionados 0,5 g (1,86 mmol) de hidrazida

de cetoprofeno, 10 mL de ácido acético glacial e 0,277 g de anidrido ftálico (1,86 mmol).

A reação foi mantida sob refluxo (130°C) e agitação magnética por cerca de 5 horas até que por cromatografia em  
5 camada delgada pudesse ser observado o término reacional. Após esse tempo, a mistura reacional foi resfriada e foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio 20% até pH = 7.

Houve a formação de precipitado que foi filtrado e  
10 lavado com água gelada para fornecer 0,505 g de um sólido branco com faixa de fusão entre °C ( $C_{24}H_{18}N_2O_4$ ; PM= 542,52; rendimento: 68%).

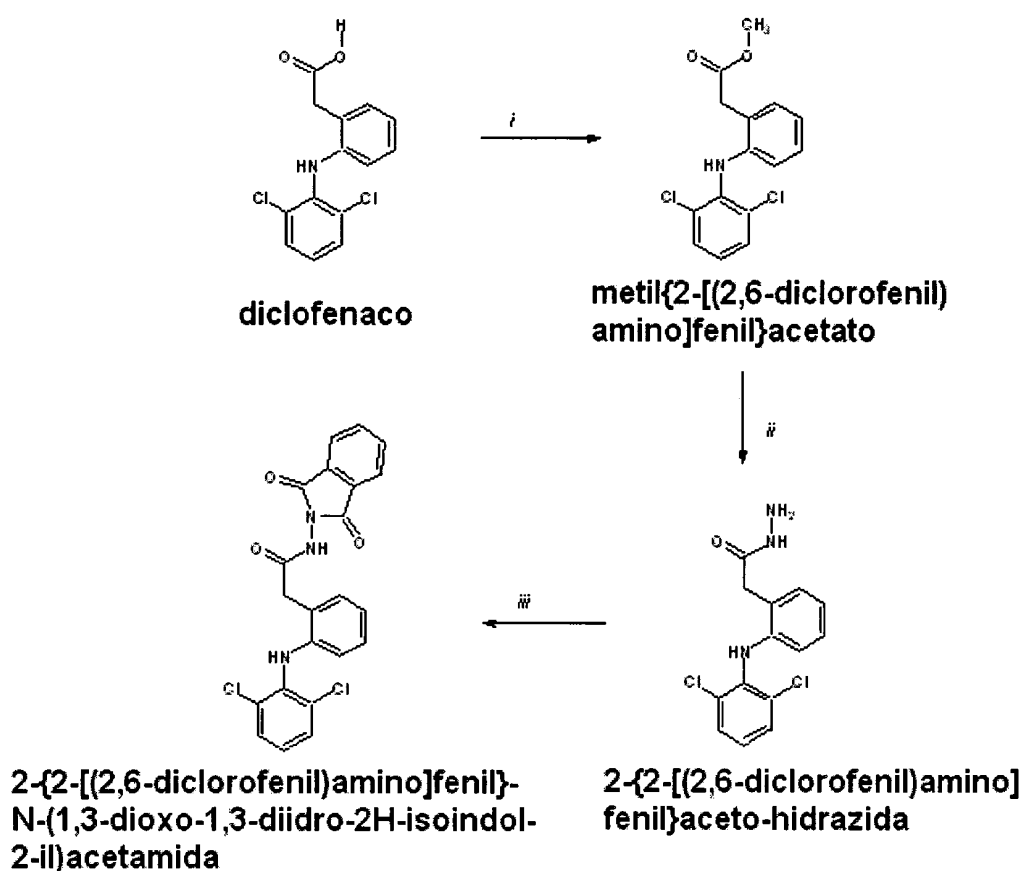
O espectro de RMN  $H^1$  (400MHz; DMSO-d) foi o seguinte:  $\delta$   
1,45 (d; 3H); 4,01 (s; 1H); 7,58 (dd; 1H;  $J_{orto} = 8,1$  Hz);  
15 7,66 (dd); 7,78 (dd); 7,94 (m); 8,13 (m; 2H); 8,07 (m; 2H)  
9,16 (s; 1H) ppm.

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte:  $\nu$  3276 (N-H);  $\nu$  3030 (C-H aromático); 2956 (C-H  $CH_2$  e  $CH_3$ );  $\nu$  1793 e 1741 (C=O imida);  $\nu$  1685 (C=O hidrazida);  
20  $\delta$ 1606, 1467 (C-H aromático);  $\nu$  1263 (C-O);  $\nu$  1209 (C-N)  $cm^{-1}$ .

#### EXEMPLO 5

Preparação do Composto 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}-  
-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)acetamida

A síntese de derivados híbridos de diclofenaco da invenção  
25 pode ser representada esquematicamente como se segue:



onde as condições de reação são as seguintes: i = metanol, refluxo; ii = hidrato de hidrazina 25%, metanol; iii = anidrido ftálico, ácido acético, refluxo.

### 5 5.1. Síntese do intermediário metil {2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato

Em um balão de 125 mL, foram adicionados 500 mg (1,68 mmol) de diclofenaco, 40 mL de metanol e 3 gotas de ácido clorídrico concentrado. A reação é mantida sob agitação e refluxo por 6 horas até que o acompanhamento reacional por cromatografia em camada delgada (C.C.D.) indicasse o término da reação (Fase móvel: 90%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 10% MeOH). O volume reacional foi reduzido a ~15 mL, adicionou-se gelo à mistura reacional (~ 4 mL) e o pH foi neutralizado utilizando solução de bicarbonato de sódio saturada. Houve

a formação de precipitado de cor branco que é filtrado e lavado com água gelada para fornecer 480 mg (91%) do éster metílico definido no título (faixa fusão= 279°C - 282 °C; PM = 310,175; C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>).

5        **5.2. Síntese do intermediário 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetohidrazida**

Em um balão de 125 mL, foram adicionados 500 mg (1,61 mmol) de éster metílico de diclofenaco obtido na etapa anterior, 20 mL de metanol e 6 mL de hidrato de hidrazina 25%. A reação foi mantida sob agitação e refluxo por 24  
10 horas até que o acompanhamento reacional por cromatografia em camada delgada (C.C.D.) indicasse o término da reação (Fase móvel: 90%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:10% MeOH). O volume reacional foi reduzido a ~8 mL, adicionou-se gelo à mistura reacional (~  
15 4 mL). A mistura foi armazenada "overnight" em geladeira. Houve a formação de precipitado de cor branco que foi filtrado e lavado com água gelada para fornecer 450 mg (90%) da hidrazida de diclofenaco (faixa fusão= 160°C - 161,6 °C; PM = 310,175; C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O).

20        **5.3. Síntese da 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)acetamida**

Em um balão de 50 mL, foram adicionados 100 mg de hidrazida de diclofenaco obtida na etapa anterior, 45 mg de anidrido ftálico e 7 mL de ácido acético glacial. A reação  
25 foi mantida sob agitação e refluxo por 4 horas até que o acompanhamento reacional por cromatografia em camada delgada (C.C.D.) indicasse o término da reação (Fase móvel: 90%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:10% MeOH). A mistura reacional é resfriada e houve

a precipitação de um sólido branco, que foi filtrado e lavado com água gelada para fornecer 130 mg (96%) do produto final (faixa fusão = 255,8°C - 259,6 °C; PM = 440,28; C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).

5 O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte: v 3276 ( N-H); v 3030 (C-H aromático); 2956 (C-H CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>); v 1793 e 1741 ( C=O imida); v 1685 (C=O hidrazida); δ1606, 1467 (C-H aromático); v 1263 (C-O); v 1209 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

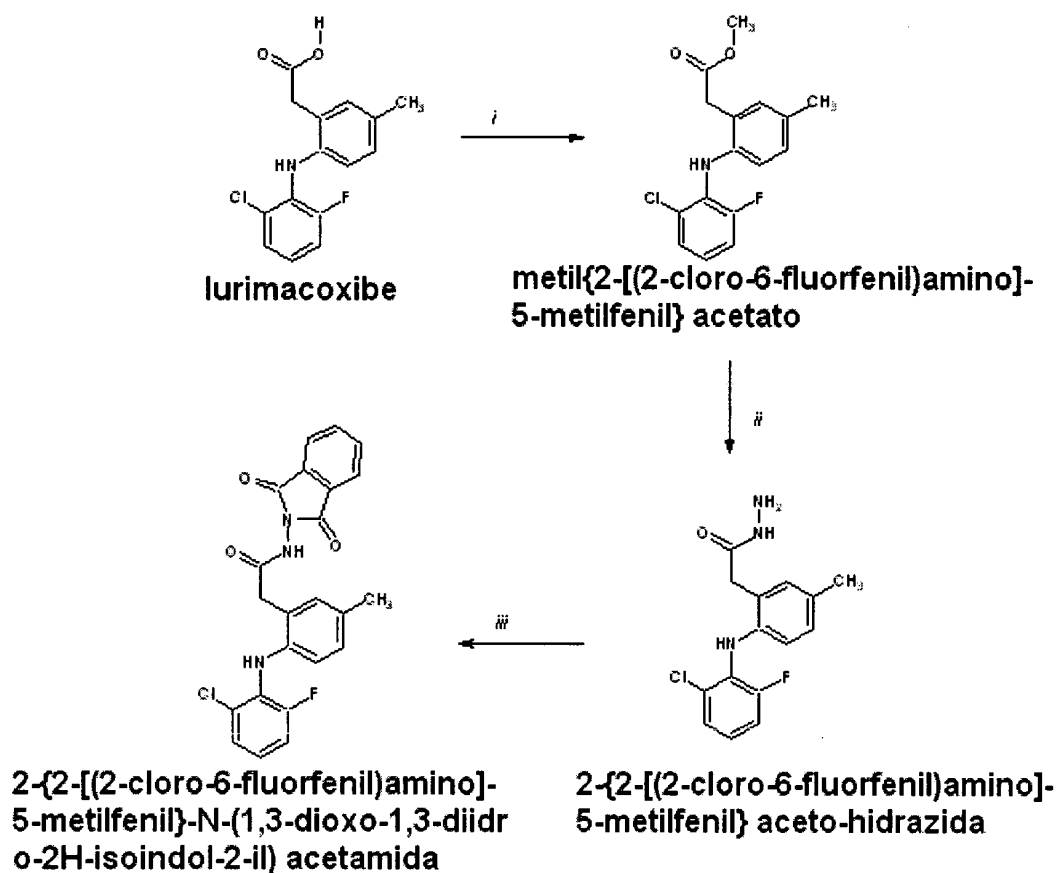
O espectro de RMN H<sup>1</sup> (400MHz; DMSOd) foi o seguinte: δ  
10 11,1 (N-H; 1H); 7,95 (m; 4H); 7,52 (dd; 1H); 7,50 (dd; 1H);  
7,46 (d; 1H); 7,31 (N-H; d); 7,17 (ddd; 1H); 7,08 (ddd;  
1H); 6,91 (ddd; 1H); 3,82 (s; 2H) ppm.

O espectro de RMN C<sup>13</sup> (400MHz; DMSOd) foi o seguinte: δ  
170,68; 164,81; 142,77; 136,96; 135,20; 129,37; 129,06;  
15 123,84; 123,70; 120,79; 115,99; 36,39 ppm.

## EXEMPLO 6

Preparação do Composto 2-{2-[(2-cloro-6-fluorofenil)amino]-5-metilfenil}-N-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetamida

20 A síntese de derivados híbridos de lurimacoxibe da invenção pode ser representada esquematicamente como se segue:



onde as condições de reação são as seguintes: i = metanol, refluxo; ii = hidrato de hidrazina 25%, metanol; iii = anidrido ftálico, ácido acético, refluxo.

#### 5      6.1. Síntese do intermediário metil {2-[(2-cloro-6-fluorfenil)amino]-5-metilfenil}acetato

Em um balão de 125 mL, foram adicionados 500 mg (1,68 mmol) de lumiracoxibe, 40 mL de metanol e 3 gotas de ácido clorídrico concentrado. A reação foi mantida sob agitação e refluxo por 8 horas até que o acompanhamento reacional por cromatografia em camada delgada (C.C.D.) indicasse o término da reação (Fase móvel: 90%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:10% MeOH). O volume reacional é reduzido a ~15 mL, adicionou-se gelo à mistura reacional (~ 4 mL) e o pH foi neutralizado utilizando

10



solução de bicarbonato de sódio saturada. Há formação de precipitado de cor branco que foi filtrado e lavado com água gelada para fornecer 470 mg (89%) do éster metílico. (faixa fusão= 136°C - 140°C; PM = 307,74; C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClFNO<sub>2</sub>).

5        **6.2.    Síntese do intermediário 2-{2-[(2-cloro-6-fluorfenil)amino]-5-metilfenil}aceto-hidrazida**

Em um balão de 125 mL, foram adicionados 500 mg (1,62 mmol) de éster metílico de lumiracoxibe, 20 mL de metanol e 6 mL de hidrato de hidrazina 25%. A reação foi mantida sob  
10    agitação e refluxo por 24 horas até que o acompanhamento reacional por cromatografia em camada delgada (C.C.D.) indicasse o término da reação (Fase móvel: 90%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:10% MeOH). O volume reacional é reduzido a ~8 mL, adicionou-se gelo à mistura reacional (~ 4 mL). A mistura foi armazenada  
15    "overnight" em geladeira. Houve a formação de precipitado de cor branco que foi filtrado e lavado com água gelada para fornecer 400 mg (80%) da hidrazida de lumiracoxibe. (faixa fusão=166,4°C-171°C; PM = 307,74; C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>3</sub>O).

20        **6.3.    Síntese da 2-{2-[(2-cloro-6-fluorfenil)amino]-5-metilfenil}-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)acetamida**

Em um balão de 50 mL, foram adicionados 190 mg de hidrazida de lumiracoxibe, 91,5 mg de anidrido ftálico e 10 mL de ácido acético glacial. A reação foi mantida sob  
25    agitação e refluxo por 7 horas até que o acompanhamento reacional por cromatografia em camada delgada (C.C.D.) indicasse o término da reação (Fase móvel: 90%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:10% MeOH). A mistura reacional foi resfriada e houve a

precipitação de um sólido branco, que foi filtrado e lavado com água gelada para fornecer 200 mg (74%) do produto final (faixa fusão= 104,2°C - 109,1°C; PM = 437,85; C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte: v 3282 ( N-H); v 3025 (C-H aromático); 2917 (C-H CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>); v 1789 e 1737 ( C=O imida); v 1677 (C=O hidrazida); δ1603, 1454 (C-H aromático); v 1271 (C-O); v 1215 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

O espectro de RMN H<sup>1</sup> (400MHz; DMSO-d) foi o seguinte: δ 7,95 (m; 2H); 7,61 (dd; 1H); 7,37 (m; 2H); 7,12 (dd; 1H); 10 7,07 (N-H; s; 1H); 7,01 (d; 1H); 6,71 (dd; 1H); 6,54 (dd; 1H); 3,85 (s; 2H); 2,31 (s; 3H) ppm.

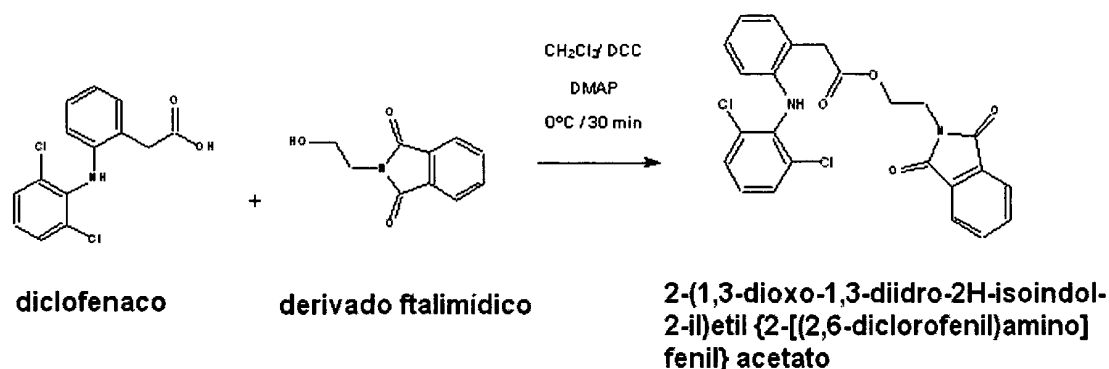
O espectro de RMN C<sup>13</sup> (400MHz; DMSO-d) foi o seguinte: δ 170,68; 163,6; 156,21; 150,17; 149,7; 133,29; 133,09; 132,6; 131,16; 130,85; 128,94; 126,85; 125,64; 125,07; 15 123,85; 119,31; 116,8; 166,1; 114,6; 107,01; 36,36; 21,05 ppm.

## EXEMPLO 7

Esta síntese refere-se aos derivados híbridos (recíprocos) de diclofenaco conforme os esquemas referentes 20 aos itens 7.1 e 7.2.

### 7.1. Síntese do 2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)etil-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil} acetato

A obtenção do composto do título se dá conforme o esquema a seguir:



Em um balão de 25 mL, foram adicionados 0,2g de diclofenaco (0,677 mmol), 0,130g (0,677 mmol) de derivado ftalimídico, 0,0083g (0,0677 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP) e 0,28g (1,35 mmol) de diclohexilcarbodiimida (DCC) em 10 mL de diclorometano destilado. A reação foi mantida sob agitação vigorosa a 0°C até que o acompanhamento reacional por cromatografia em camada delgada (C.C.D.) indicasse o término da reação (Fase móvel: 50% hexano:50% acetato de etila). A mistura reacional foi filtrada e o sólido obtido foi lavado com 25 mL de diclorometano destilado. O filtrado foi evaporado à pressão reduzida para obtenção de um sólido branco que posteriormente foi purificado por coluna cromatográfica (sílica; fase móvel: 80% hexano; 20% acetato de etila) para fornecer 150 mg (50%) de sólido bege (faixa fusão= 100,5°C - 104°C; PM = 469,3; C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte:  $\nu$  3336 (N-H);  $\nu$  3067 (C-H aromático); 2917 (C-H CH<sub>2</sub>);  $\nu$  1773 e 1716 (C=O imida);  $\delta$  1576, 1565, 1451 (C-H aromático);  $\nu$  1270 (C-O);  $\nu$  1213 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

O espectro de RMN H<sup>1</sup> (400MHz; DMSO-d) foi o seguinte:  $\delta$  7,8 (m; 4H); 7,45 (dd; 2H; Jo=8,05 Hz); 7,17 (dd; 1H); 7,09

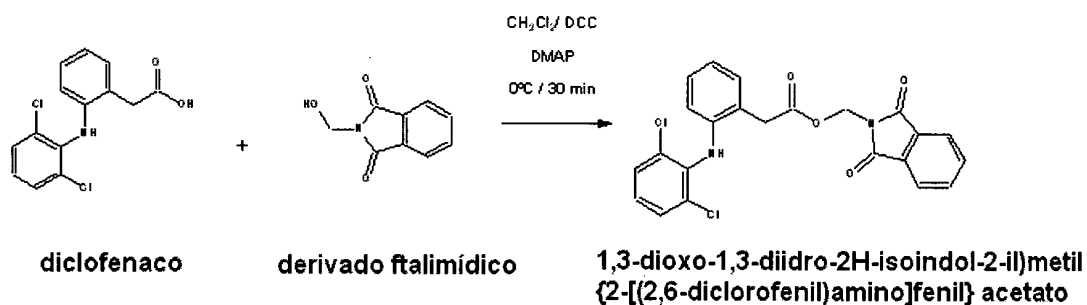
(dd; 1H); 6,99 (ddd; 1H;  $J_o=7,7$  Hz e  $J_m=1,6$ Hz); 6,83 (N-H; s; 1H); 6,75 (ddd; 1H;  $J_o=7,6$  Hz); 6,17 (dd; 1H;  $J_o=8,05$  Hz); 4,31 (t; 2H); 3,86 (t; 2H); 3,72 (s; 2H) ppm.

O espectro de RMN  $C^{13}$  (400MHz; DMSO-d) foi o seguinte:  $\delta$   
 5 171,31; 167,73; 142,74; 136,96; 134,34; 131,41; 130,89;  
 130,65; 129,054; 127,68; 125,87; 123,02; 122,81; 120,55;  
 115,73; 61,63; 36,84; 36,65 ppm.

MS-IE: 471 (m/z).

## 7.2. Síntese do (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)metil {2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato

A obtenção do composto do título se dá conforme o esquema a seguir:



Em um balão de 25 mL, foram adicionados 0,2g (0,677  
 15 mmol) de diclofenaco, 0,130g de derivado ftalimídico (0,677  
 mmol), 0,0083g (0,0677 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP)  
 e 0,28g (1,35 mmol) de diclohexilcarbodiimida (DCC) em 10  
 mL de diclorometano destilado. A reação foi mantida sob  
 agitação vigorosa a  $0^\circ C$  até que o acompanhamento reacional  
 20 por cromatografia em camada delgada (C.C.D.) indicasse o  
 término da reação (Fase móvel: 50% hexano:50% acetato de  
 etila). A mistura reacional é filtrada e o sólido obtido é  
 lavado com 25 mL de diclorometano destilado. O filtrado foi

evaporado à pressão reduzida para obtenção de um sólido branco que posteriormente foi purificado por coluna cromatográfica (sílica; fase móvel: 80% hexano; 20% acetato de etila) para fornecer 158 mg (52%) de sólido bege (faixa fusão= 153°C - 159°C; PM = 455,3;  $C_{23}H_{16}Cl_2N_2O_4$ ).

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte:  $\nu$  3388 (N-H);  $\nu$  3028 (C-H aromático); 2922 (C-H  $CH_2$ );  $\nu$  1778 e 1729 (C=O imida);  $\delta$  1590, 1561, 1451 (C-H aromático);  $\nu$  1274 (C-O);  $\nu$  1211 (C-N)  $cm^{-1}$ .

O espectro de RMN  $H^1$  (400MHz; DMSO-d) foi o seguinte:  $\delta$  7,9 (m; 4H); 7,45 (dd; 2H;  $J_o=8,05$  Hz); 7,17 (dd; 1H); 7,09 (dd; 1H); 6,99 (ddd; 1H;  $J_o=7,7$  Hz e  $J_m=1,6$ Hz); 6,83 (N-H; s; 1H); 6,75 (ddd; 1H;  $J_o=7,6$  Hz); 6,17 (dd; 1H;  $J_o=8,05$  Hz); 5,6 (s; 2H); 3,72 (s; 2H) ppm.

O espectro de RMN  $C^{13}$  (400MHz; DMSO-d) foi o seguinte:  $\delta$  171,31; 167,73; 142,74; 136,96; 134,34; 131,41; 130,89; 130,65; 129,054; 127,68; 125,87; 123,02; 122,81; 120,55; 116,03; 61,63; 36,5 ppm.

MS-IE: 406 (m/z)

## 20 **TESTES DO EDEMA DE PATA DE RATO INDUZIDO POR CARRAGENINA UTILIZANDO OS COMPOSTOS DA INVENÇÃO OBTIDOS NOS EXEMPLOS 1.3, 2.3, 3.3, 5.3 e 6.3**

A atividade antiinflamatória dos novos derivados ftalimidicos reivindicados nessa patente foi avaliada através do modelo de edema de pata induzido por carragenina. Neste modelo todos os novos derivados antiinflamatórios, testados na concentração de 100  $\mu$ mol/Kg,

apresentaram atividade antiinflamatória, por vezes, superior ao AINE padrão.

Ademais, é importante salientar que, de acordo com o planejamento estrutural, os novos derivados devem possuir a  
5 capacidade de inibir a citocina pró-inflamatória TNF- $\alpha$  que está presente em grandes concentrações em processos inflamatórios crônicos, como por exemplo, artrite reumatóide e doença de Chron.

#### **EXEMPLO 8**

10 Teste do Edema de Pata Induzido por Carragenina com pré-tratamento com o composto N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-hidroxibenzamida (derivado do ácido salicílico)

A avaliação antiinflamatória do composto preparado de  
15 acordo com o Exemplo 1.3 foi realizada através do modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina administrado por via oral na dose única de 100 $\mu$ mol/Kg.

Conforme mostrado na Figura 1, o composto do Exemplo 1.3 apresentou atividade antiinflamatória significativa  
20 quando comparado ao controle positivo (carragenina), demonstrando o perfil antiinflamatório do dito composto.

#### **EXEMPLO 9**

Teste do Edema de Pata Induzido por Carragenina com pré-tratamento com o composto N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-(4-isobutilfenil)propanamida  
25

A avaliação antiinflamatória do composto preparado de acordo com o Exemplo 2.3 foi realizada através do modelo de

edema de pata de rato induzido por carragenina administrado por via oral na dose única de 100µmol/Kg.

Conforme mostrado na Figura 2, o composto do Exemplo 2.3 apresentou atividade antiinflamatória significativa quando comparado ao controle positivo (carragenina), e atividade superior quando comparado com o ibuprofeno, utilizado como AINE padrão neste teste.

#### **EXEMPLO 10**

Teste do Edema de Pata Induzido por Carragenina com pré-  
10 tratamento com o composto N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-  
isoindol-2-il)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanamida

A avaliação antiinflamatória do composto preparado de acordo com o Exemplo 3.3 foi realizada através do modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina administrado  
15 por via oral na dose única de 100µmol/Kg.

Conforme mostrado na Figura 3, o composto do Exemplo 3.3 apresentou atividade antiinflamatória significativa quando comparado ao controle positivo (carragenina), e discreta atividade superior quando comparado com o  
20 naproxeno, utilizado como AINE padrão neste teste.

É importante destacar que durante as primeiras horas do processo inflamatório não há participação efetiva da citocina pró-inflamatória TNF-α. Esta citocina apresenta maiores concentrações no curso da inflamação, ou seja, em  
25 tempos superiores aos 360 minutos utilizados no teste. Isto significa que não se está avaliando a contribuição da subunidade ftalimídica inibidora da síntese de TNF-α. Por isso, embora a atividade antiinflamatória em primeiro

momento não tenha sido muito superior à do naproxeno, o composto apresenta um perfil antiinflamatório diferenciado além de um maior segurança, o que justifica a utilização deste ao invés do naproxeno que é o fármaco disponível na  
5 terapêutica.

#### **EXEMPLO 11**

Teste do Edema de Pata Induzido por Carragenina com pré-tratamento com o composto 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)acetamida

10 A avaliação antiinflamatória do composto preparado de acordo com o Exemplo 5.3 foi realizada através do modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina administrado por via oral na dose única de 100µmol/Kg.

Conforme mostrado na Figura 4, o composto do Exemplo  
15 5.3 apresentou atividade antiinflamatória significativa quando comparado ao controle positivo (carragenina) e ao diclofenaco, utilizado como AINE padrão neste teste.

Durante o tempo de 120 minutos foi observada uma atividade antiinflamatória significativamente superior à do  
20 diclofenaco, mostrando que o composto do Exemplo 5.3, planejado como antiinflamatório, pode ser utilizado na fase aguda da inflamação. Este mesmo perfil de atividade se mantém nos tempos 240 e 360 minutos. O Exemplo 5.3 pode ser caracterizado como um potente antiinflamatório mais efetivo  
25 e seguro que o diclofenaco, que é o fármaco disponível na terapêutica, podendo ser uma nova alternativa ao tratamento de processos inflamatórios crônicos e agudos.



**EXEMPLO 12**

Teste do Edema de Pata Induzido por Carragenina com pré-  
tratamento com o composto 2-{2-[(2-cloro-6-  
fluorfenil)amino]-5-metilfenil}-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-  
5 isoindol-2-il)acetamida

A avaliação antiinflamatória do composto preparado de acordo com o Exemplo 6.3 foi realizada através do modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina administrado por via oral na dose única de 100µmol/Kg.

10 Conforme mostrado na Figura 5, o composto do Exemplo 6.3 apresentou atividade antiinflamatória significativa quando comparado ao controle positivo (carragenina), demonstrando o perfil antiinflamatório deste novo derivado da invenção.

**15 EXEMPLO 13**

Testes de lesão gástrica utilizando os compostos da invenção obtidos nos exemplos 1.3, 2.3, 3.3, 5.3 e 6.3

Foi realizada a avaliação das lesões gástricas causada pelos novos antiinflamatórios derivados da ftalimida da  
20 invenção e comparada com os antiinflamatórios padrões (sem modificação molecular). Os compostos foram classificados segundo o grau de lesão causado em uma escala que varia entre 1-5. Foi assumido que: lesões < 1mm = grau 1 ; 1,5 à 2,5 mm = grau 2; 2,5 à 3,5 mm = grau 3, 3,5 à 4,5 mm =  
25 grau 4 e > 4,5 mm = grau 5. Os resultados obtidos foram reportados como médias ± E. P. M. Todos os resultados foram submetidos ao teste de homogeneidade de variância (Teste de Levene para certificar homogeneidade). Os resultados com p

não significativo (acima de 0,05), foram submetidos posteriormente à Análise de Variância (ANOVA), seguido pelo teste de comparações múltiplas (análises post hoc) como o teste de Newman - Keuls; e somente foram considerados os valores de p quando se apresentaram iguais ou inferiores a 0,05.

Foi considerado grau zero para ulceração os compostos que não lesionaram a mucosa gástrica. Os estômagos também foram avaliados quanto ao número de lesões observadas.

10 A Figura 6 mostra fotos dos estômagos de ratos tratados com os novos derivados ftalimídicos administrados uma única vez na dose de 100  $\mu\text{mol/Kg}$  e salina mostrando ausência de ulceração gástrica.

Tratamento com o composto N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-hidroxibenzamida (Exemplo 1.3)

15 A área total de lesões foi de 2,9  $\text{mm}^2$  nos 6 estômagos observados, um número muito menor do que quando comparamos com o ácido salicílico, que é o AINE utilizado como padrão. Ademais, quanto ao grau de ulceração podemos classificar o ácido salicílico como grau 5, enquanto o novo composto pode ser classificado como grau 1. Isso demonstra que a modificação molecular utilizada reduziu acentuadamente a capacidade de ulceração da mucosa gástrica quando comparado ao ácido salicílico - fármaco disponível na terapêutica.

25 A classificação do composto em grau 1 é decorrente da observação da formação de pequenas microlesões (menores que 1 mm) na mucosa estomacal.

Tratamento com o composto N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-(4-isobutilfenil)propanamida (Exemplo 2.3)

Foram observados os seis estômagos dos animais tratados com o novo antiinflamatório (exemplo 2.3) derivado da ftalimida e comparado com o ibuprofeno (antiinflamatório de referência nesse teste). Diferentemente do ibuprofeno que apresentou grau de lesão classificado como 5, o composto do Exemplo 2.3 não apresentou lesão na mucosa gástrica. Esse fato permitiu classificá-lo como grau zero. Observou-se ainda, uma pequena alteração da coloração da mucosa dos animais tratados com o composto do Exemplo 2.3.

Entretanto essa pequena alteração da coloração não compromete a atividade melhorada do composto do Exemplo 2.3 que se mostra mais seguro que o ibuprofeno para tratamentos crônicos onde é necessária a administração diária do antiinflamatório.

Tratamento com o composto N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanamida (Exemplo 3.3)

Foram observados os seis estômagos dos animais tratados com o novo antiinflamatório (composto do Exemplo 3.3) derivado da ftalimida e comparado com o naproxeno (antiinflamatório de referência nesse teste). Diferentemente do naproxeno que apresentou grau de lesão classificado como 5, o composto do Exemplo 3.3 não apresentou lesão na mucosa gástrica. Esse fato permitiu classificá-lo como grau zero.

Não foi observado macro e microscopicamente alteração morfológica ou de coloração do tecido estomacal que se mostrou semelhante ao estomago dos ratos onde se administrou salina.

5 Tratamento com o composto 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)acetamida  
(Exemplo 5.3)

Foram observados os seis estômagos dos animais tratados com o novo antiinflamatório (composto do Exemplo  
10 5.3) derivado da ftalimida e comparado com o diclofenaco (antiinflamatório de referência nesse teste). Diferentemente do diclofenaco que apresentou grau de lesão classificado como 5, o composto do Exemplo 5.3 não apresentou lesão na mucosa gástrica. Esse fato permitiu  
15 classificá-lo como grau zero. Observou-se ainda, uma pequena alteração da coloração da mucosa dos animais tratados com o composto do Exemplo 5.3.

Entretanto essa pequena alteração da coloração não compromete a atividade melhorada do composto do Exemplo 5.3  
20 que se mostra mais seguro que o diclofenaco para tratamentos crônicos onde é necessária a administração diária do antiinflamatório.

Tratamento com o composto 2-{2-[(2-cloro-6-fluorfenil)amino]-5-metilfenil}-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)acetamida  
25 (Exemplo 6.3)

Foram observados os seis estômagos dos animais tratados com o novo antiinflamatório (composto do Exemplo 6.3) derivado da ftalimida e comparado com o lumiracoxibe

(antiinflamatório de referência nesse teste).  
Diferentemente do lumiracoxibe que apresentou grau de lesão classificado como 2, o composto do Exemplo 6.3 não apresentou lesão na mucosa gástrica. Esse fato permitiu  
5 classificá-lo como grau zero.

Não foi observado macro e microscopicamente alteração morfológica ou de coloração do tecido estomacal que se mostrou semelhante ao estomago dos ratos onde se administrou salina.

10 Através da Figura 6 pode-se visualizar que os compostos derivados ftalimídicos da invenção não causaram ulceração gástrica em estômagos de ratos tratados na dose de 100  $\mu\text{mol/Kg}$ , que foi a dose que apresentou atividade antiinflamatória. As mucosas gástricas apresentaram um  
15 aspecto semelhante à salina, demonstrando que os novos compostos da invenção são mais seguros, no que se refere à gastroulceração, quando comparados com os antiinflamatórios disponíveis na terapêutica, como diclofenaco e celecoxibe (ver Figura 7).

20 A Figura 7 mostra fotos dos estômagos de ratos tratados com diclofenaco (grau de lesão = 5) ou celecoxibe (grau de lesão = 2) mostrando as respectivas ulcerações causadas pela administração do antiinflamatório em dose única na dose de 100  $\mu\text{mol/Kg}$ .

25 Na Figura 7 foram selecionados os estômagos dos animais tratados respectivamente com diclofenaco e celecoxibe. O celecoxibe foi planejado como um fármaco inibidor seletivo da isoforma COX-2 presente em grandes

concentrações no processo inflamatório. A COX-2 converte o ácido aracdônico em prostaglandinas, que entre as diversas ações podem causar sensibilização dos terminais nociceptivos, vasodilatação e extravasamento de exsudato inflamatório, levando ao edema e dor. Através da Figura 7, observa-se que mesmo o AINE COX-2 seletivo apresenta potencial em causar ulceração gástrica, que segundo a classificação relatada na literatura, pode ser classificado como de grau 2. Os AINES não seletivos, como por exemplo o diclofenaco, apresentam potencial ulcerogênico máximo, e por isso são classificados como sendo de grau 5. Embora os AINES não seletivos de uma forma geral possam ser potencialmente ulcerogênicos, o grau de ulceração varia de um antiinflamatório para outro. Assim, observa-se que o AINE, como por exemplo, o ácido salicílico (grau 5) é muito mais ulcerogênico que o diclofenaco (também grau 5). O que diferencia um do outro é o tamanho das lesões observadas nos diferentes AINES.

Através da avaliação do potencial de gastroulceração dos novos compostos antiinflamatórios da invenção, pode-se inferir que quando comparado aos AINES disponíveis no mercado, os compostos da presente invenção são mais seguros e menos ulcerogênicos, justificando a utilização destes para pacientes que necessitam utilizar diariamente os antiinflamatórios.

#### **EXEMPLO 14**

Ensaio de contorção abdominal induzido por ácido acético utilizando os compostos da invenção obtidos nos exemplos 1.3, 3.3, 4.3 e 5.3

Adicionalmente, foi realizada a avaliação das possíveis reações adversas dos compostos da invenção por meio do teste de contorção abdominal induzido por ácido acético. Foram utilizados nos testes os seguintes compostos da invenção: N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-hidroxibenzamida (composto obtido de acordo com o Exemplo 1.3), N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanamida (composto obtido de acordo com o Exemplo 3.3), 2-(3-benzoilfenil)-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)propanamida (composto obtido de acordo com o Exemplo 4.3), 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)acetamida (composto obtido de acordo com o Exemplo 5.3). Os resultados estão representados na Figura 8. No ensaio, o controle utilizado foi a goma arábica 5% que não apresenta atividade analgésica e porque foi considerada como sendo 0% de inibição.

A Figura 8 mostra a porcentagem de inibição das contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,1 N na presença dos compostos híbridos da invenção nas concentrações de 1  $\mu\text{mol/Kg}$  e 100  $\mu\text{mol/Kg}$ . A goma arábica 5%, como controle, não apresentou atividade analgésica.

Pela figura 8, pode-se observar que o composto híbrido derivado do ácido salicílico da invenção (composto do Exemplo 1.3) apresentou na concentração de 100  $\mu\text{mol/Kg}$  atividade inibitória da contorção abdominal em torno de 17,2%, demonstrando que o esse novo derivado apresentou atividade analgésica.

Já os compostos dos Exemplos 3.3, 4.3 e 5.3 apresentaram na concentração de 100  $\mu\text{mol/Kg}$  atividade inibitória da contorção abdominal em torno de 42,5%; 37,9% e 16,2%, respectivamente. Pelo gráfico pode-se observar que os compostos da invenção apresentaram atividade analgésica periférica, cabendo destacar as atividades analgésicas do naproxeno e cetoprofeno que inibiram as contorções abdominais em cerca de 43 e 40%.

Estes resultados foram ensaiados na concentração de 1  $\mu\text{mol/Kg}$ , onde pode-se observar que todos os compostos da invenção ensaiados apresentaram atividade analgésica periférica. Pela Figura 8 nota-se que a resposta foi dose-dependente.

Os relatos na literatura apontam para o fato de que fármacos, como por exemplo, o diclofenaco não apresentam atividade analgésica visualizadas neste modelo. Assim, a atividade de 16,2% observada no híbrido de diclofenaco da presente invenção se deve em parte à introdução da subunidade ftalimídica presente na molécula da talidomida e tida como responsável pelo efeito analgésico desta.

Dos resultados obtidos pode-se observar que os novos antiinflamatórios derivados da ftalimida apresentam atividade analgésica periférica no modelo de contorção abdominal induzida por ácido acético.

Na tabela 2 também é possível avaliar a atividade analgésica dos compostos da invenção que foram ensaiados na concentração de 100  $\mu\text{mol/Kg}$ .



Tabela 2: Percentagem de inibição das contorções abdominais obtida pelo uso dos compostos da invenção

|                      |                                | Composto       |                |                |                |
|----------------------|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                      | Controle<br>Goma<br>arábica 5% | Exemplo<br>1.3 | Exemplo<br>3.3 | Exemplo<br>4.3 | Exemplo<br>5.3 |
| <b>Média</b>         | 65,83                          | 54,5           | 37,8           | 40,8           | 55,1           |
| <b>% de Inibição</b> | 0                              | 17,2           | 42,5           | 37,9           | 16,2           |
| <b>EPM</b>           | 2,07                           | 2,6            | 3,1            | 3,6            | 1,81           |

#### Metodologias usadas para os ensaios farmacológicos

Adicionalmente, são relatadas as metodologias utilizadas nos ensaios farmacológicos anteriormente descritos, nos quais foram usados os compostos da invenção.

#### Edema de pata de rato induzido por carragenina (ver BANDARAGE et al 2000)

A metodologia a seguir relatada pode ser encontrada, em detalhes em Bandarage, U.K.; Chen, L.; Fang, X.; Garvey, D.S.; Glavin, A.; Janero, D.R.; Letts, L.G.; Mercer, G.J.; Saha, J.K.; Schroeder, J.D.; Shumway, M.J.; Tam, S.W. Nitrosothiol Esters of Diclofenac: Synthesis and Pharmacological Characterization as Gastrointestinal-Sparing Prodrugs. J. Med. Chem. v.43, p. 4005-4016, 2000.

A injeção de carragenina na pata de rato Wistar causa edema e inflamação local que pode ser evidenciado pelo aumento da espessura da pata do rato. O pré-tratamento com compostos que possuem atividade antiinflamatória diminuem o

edema e a inflamação causada pela administração de carragenina.

Os compostos da presente invenção foram administrados 1 (uma) hora antes da inoculação do agente irritante, carragenina nas patas dos animais, com auxílio de cânula de gavagem, por via oral, utilizando como solvente água.

O acompanhamento da inflamação e da atividade antiinflamatória dos compostos da invenção foi realizado através de medições da espessura, em milímetros, da pata do rato.

O grupo controle recebeu por via subplantar, nas patas posteriores, o agente químico irritante, carragenina, e, por via oral, solução salina.

As patas posteriores foram medidas antes dos tratamentos e de hora em hora, por 6 horas após a administração da carragenina, através de espessímetro, para determinação dos volumes das mesmas (em mm). Os resultados foram expressos pela diferença entre as leituras das patas antes e após os tratamentos.

#### 20 Teste de Lesão Gástrica (ver BANDARAGE et al 2000)

A fim de caracterizar o perfil de lesão gástrica causado pelos novos derivados antiinflamatórios da invenção foi medida a extensão das lesões causadas pela administração dos ditos antiinflamatórios.

25 A ulcerogênese gástrica foi verificada nos mesmos animais dos grupos utilizados para o modelo de edema de pata.

Após as 6 horas das leituras das patas, os animais sofreram eutanásia em CO<sub>2</sub>, e tiveram seus estômagos removidos, abertos no sentido da maior curvatura e lavados com salina.

5       Através da exposição da mucosa, foi observada sua coloração e integridade. No caso da existência de lesões, estas foram contadas e medidas, segundo o índice de ulcerogênese gástrica (I.U.G.), que obedece a critérios numéricos para a classificação das lesões da mucosa  
10      gástrica: (lesões < 1mm = 1 ; 1,5 à 2,5 mm = 2 ; 2,5 à 3,5 mm = 3, 3,5 à 4,5 mm = 4 e > 4,5 mm = 5). Os resultados obtidos foram reportados como médias  $\pm$  E. P. M.

Ensaio de Contorsões Abdominais Induzidas por Ácido Acético  
(ver Collier et al 1968)

15       A metodologia a seguir relatada pode ser encontrada, em detalhes em (COLLIER, H. O. J.; DINNEEN, L. C.; JOHNSON, C.A.; SCHNEIDER, C. Abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. v.32, n.2, p.295-310,  
20      1968).

O perfil da antinociceptivo foi avaliado através do ensaio de contorções abdominais induzidos por ácido acético em camundongos. Neste ensaio, foram utilizados camundongos suíços de ambos os sexos pesando entre 21 e 28 gramas,  
25      mantidos em jejum por um período de aproximadamente 8 horas. A substância-teste foi administrada por via oral e tinham como veículo a goma arábica 5%. Uma hora após, foi feita a administração de ácido acético 0,1N (0,1 mL/10g de

peso) na cavidade peritoneal dos animais. Dez minutos após a injeção do ácido acético, as contorções foram contadas durante 20 minutos. Foram feitos controles do veículo (goma arábica) e estes não apresentaram atividade farmacológica.

## 5 Análise estatística

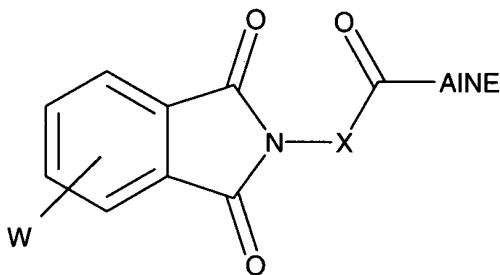
Os níveis de significância entre os grupos experimentais e o controle foram feitos utilizando-se o Teste T de Student. Os valores foram considerados significativos quando  $*P < 0,05$ . Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média, conforme indicado nas legendas das figuras.

Todas as publicações e pedidos de patente mencionados na descrição são indicativos do nível daqueles especialistas na técnica à qual a invenção se refere. Todas as publicações e pedidos de patente são aqui incorporados a título de referência na mesma extensão como se cada publicação individual ou cada pedido de patente fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado a título de referência.

Apesar de a invenção precedente ter sido descrita em alguns detalhes por meio de ilustração e exemplos para finalidade de clareza e entendimento, ficará óbvio que certas mudanças e modificações podem ser praticadas dentro do escopo das reivindicações que acompanham esta descrição.

**REIVINDICAÇÕES**

1. Composto derivado ftalimídico de compostos antiinflamatórios não-esteroidais caracterizado por ter a Fórmula (I):



(I)

sendo que:

AINE representa um composto antiinflamatório não esteróide contendo pelo menos uma subunidade ácido carboxílico;

W representa um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>; CH<sub>3</sub>;

X é selecionado do grupo consistindo de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, 2-hidroxi-fenila, 3-hidroxi-fenila, 4-hidroxi-fenila, 2-hidroxi-benzila, 3-hidroxi-benzila, 4-hidroxi-benzila, 2-hidroxi-etilbenzila, 3-hidroxi-etilbenzila, 4-hidroxi-etilbenzila benzila, tiofeno, furano, pirrola, 2-hidroxi-piridina, 3-hidroxi-piridina, 4-hidroxi-piridina, pirazina, pirimidina, benzotiofeno, benzofurano, indol, quinolina, isoquinolina, naftaleno, CH<sub>2</sub>-2-hidroxi-tiofeno, CH<sub>2</sub>-3-hidroxi-tiofeno, CH<sub>2</sub>-2-hidroxi-furano, CH<sub>2</sub>-3-hidroxi-

furano,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -2-hidroxi-tiofeno,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -3-hidroxi-tiofeno,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -2-hidroxi-furano,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -3-hidroxi-furano; 2-amino-fenila, 3-amino-fenila, 4-amino-fenila, 2-amino-benzila, 3-amino-benzila, 4-amino-benzila, 2-amino-etilbenzila, 3-amino-etilbenzila, 4-amino-etilbenzila benzila, tiofeno, furano, pirrola, 2-amino-piridina, 3-amino-piridina, 4-amino-piridina, pirazina, pirimidina, benzotiofeno, benzofurano, indol, quinolina, isoquinolina, naftaleno,  $\text{CH}_2$ -2-amino-tiofeno,  $\text{CH}_2$ -3-amino-tiofeno,  $\text{CH}_2$ -2-amino-furano,  $\text{CH}_2$ -3-amino-furano,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -2-amino-tiofeno,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -3-amino-tiofeno,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -2-amino-furano,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -3-amino-furano; e

n é selecionado dentre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que o componente AINE é selecionado dentre o grupo consistindo de diclofenaco, lumiracoxibe, naprofeno, ibuprofeno, ácido salicílico, mesalazina, olsalazina, indometacina, aceclofenaco e cetoprofeno.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que dito composto é selecionado do grupo consistindo de:

- 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)-N-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetamida - Composto 1
- 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil 2-(2-(2,6-diclorofenil amino)fenil)acetato - Composto 2
- 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil 2-(2-(2,6-diclorofenil amino)fenil)acetato - Composto 3

- (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil) acetato - Composto 4
- 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil) acetato - Composto 5
- 5 - 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil) acetato - Composto 6
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil) acetato - Composto 7
- 2-(2-(2-cloro-6-fluorfenilamino)-5-metil-fenil)-N-(1,3-  
10 dioxoisoindolin-2-il)acetamida - Composto 8
- (1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-(2-(2-cloro-6-fluorfenilamino)-5metilfenil)acetato - Composto 9
- (1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil 2-(2-(2-cloro-6-fluorfenilamino)-5metilfenil)acetato - Composto 10
- 15 - 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-(2-cloro-6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato - Composto 11
- (4-(1,3-(dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato - Composto 12
- (3-(1,3-(dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-  
20 6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato - Composto 13
- (2-(1,3-(dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato - Composto 14
- 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanamida - Composto 15
- 25 - (1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato - Composto 16

- (1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato - Composto 17
- 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato - Composto 18
- 5 - 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato - Composto 19
- (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato - Composto 20
- (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato - Composto 21
- 10 - 2-hidroxi-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzamida - Composto 22
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-hidroxibenzoato - Composto 23
- 15 - 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil 2-hidroxibenzoato - Composto 24
- 2-(4-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) etil 2-hidroxi benzoato - Composto 25
- 4-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxi benzoato - Composto 26
- 20 - (3-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxi benzoato - Composto 27
- (2-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxi benzoato - Composto 28
- 25 - 2-(4-isobutilfenil)-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanamida - Composto 29



- 1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-(4-isobutilfenil)  
propanoato - Composto 30
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil 2-(4-isobutilfenil)  
propanoato - Composto 31
- 5 - 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(4-isobutil  
fenil) propanoato - Composto 32
- (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutil  
fenil)propanoato - Composto 33
- (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutil  
10 fenil)propanoato - Composto 34
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutil  
fenil)propanoato - Composto 35
- 2-(3-benzoilfenil)-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-  
15 il)propanamida - Composto 36
- 1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)metil 2-(3-  
benzoilfenil)propanoato - Composto 37
- (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)etil 2-(3-  
benzoilfenil)propanoato - Composto 38
- 20 - 4-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) etil 2-(3-  
benzoilfenil)propanoato - Composto 39
- 4-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(3-  
benzoilfenil)propanoato - Composto 40
- 3-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(3-  
25 benzoilfenil)propanoato - Composto 41
- 2-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(3-  
benzoilfenil)propanoato - Composto 42

-2-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetohidrazida- N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) - Composto 43

5 - (1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)metil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato - Composto 44

- (1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il) etil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato - Composto 45

10 - (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato- Composto 46

- (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato

15 - Composto 47

- (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato - Composto 48

20 - (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato - Composto 49

- 3,3'-(*E*)-diazeno-bis-2-hidroxi-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzamida- Composto 50

25 - bis-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)metil-3,3'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato) - Composto 51

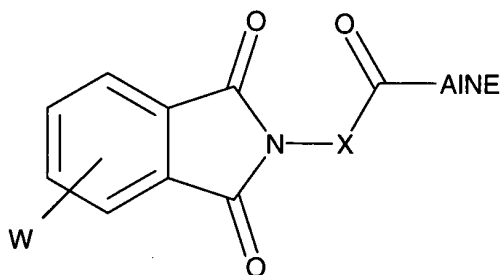
- bis-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)etil-3,3'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato) - Composto 52

- bis-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil-3,3'-(E)-  
diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato)- Composto 53
- bis-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil-3,3'-(E)-  
diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato) - Composto 54
- 5 - bis-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil-3,3'-(E)-  
diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato) - Composto 55
- bis-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil-3,3'-(E)-  
diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato) - Composto 56
- 4-[(E)-[3-(hidrazinocarbonil-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-  
10 il))-4-hidroxifenil]diazenil]-N-piridin-2-  
ilbenzenosulfonamida - Composto 57
- (1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)metil 2-hidroxi-5-  
[(E)-{4-[(piridin-2-  
ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]benzoato - Composto 58
- 15 - (1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)etil 2-hidroxi-5-  
[(E)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}  
diazenil]benzoato - Composto 59
- (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-hidroxi-5-[(E)-  
{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]benzoato -  
20 Composto 60
- 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-hidroxi-5-[(E)-  
{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]benzoato -  
Composto 61
- 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-hidroxi-5-[(E)-  
25 {4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]benzoato -  
Composto 62

- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-hidroxi-5-[(E)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]benzoato -  
Composto 63.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3 caracterizado  
5 pelo fato de que dito composto é selecionado do grupo  
consistindo de: ácido N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-  
2-il)-2-hidroxibenzamida; N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-  
isoindol-2-il)-2-(4-isobutilfenil)propanamida; N-(1,3-  
dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-(6-metoxi-2-naftil)  
10 propanamida; 2-(3-benzoilfenil)-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-  
isoindol-2-il)propanamida; 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]  
fenil}-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)acetamida;  
2-{2-[(2-cloro-6-fluorofenil)amino]-5-metilfenil}-N-(1,3-  
dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)acetamida; 2-(1,3-dioxo-  
15 1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)etil-{2-[(2,6-diclorofenil)  
amino]fenil} acetato e (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-  
il)metil {2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato.

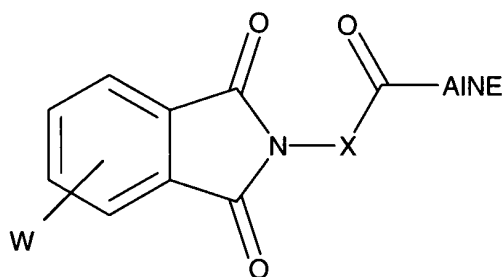
5. Processo para a obtenção de derivados ftalimídicos de  
compostos antiinflamatórios não-esteroidais funcionalizados  
20 tendo a Fórmula geral (I)



(I)

caracterizado pelo fato de compreender as etapas de: (i)  
reação de esterificação do AINE por catálise ácida

- explorando a nucleofilicidade de alcoóis de baixo peso molecular; (ii) substituição nucleofílica pela hidrazina ou condensação da hidrazina com ácido carboxílico do AINE usando agentes acoplantes para obtenção das hidrazidas;
- 5 (iii) condensação de hidrazidas devidamente funcionalizadas com um reagente selecionado do grupo dos anidridos em um solvente apropriado e (iv) separação do derivado ftalimídico funcionalizado desejado dentre os compostos previstos na Fórmula geral (I).
- 10 6. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo fato de que na etapa (i) o álcool é metanol, etanol ou propanol.
7. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo fato de que na etapa (ii) a obtenção da hidrazida é
- 15 realizada por substituição nucleofílica do éster usando hidrato de hidrazina 25%-98%.
8. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo fato de que na etapa (ii) a obtenção da hidrazida é realizada por reação de acoplamento entre o ácido
- 20 carboxílico do AINE e hidrato de hidrazina usando agentes acoplantes.
9. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo fato de que na etapa (iii) a condensação de hidrazidas devidamente funcionalizadas é feita com anidridos,
- 25 preferencialmente anidrido ftálico.
10. Processo para a obtenção de derivados ftalimídicos de compostos antiinflamatórios não-esteroidais funcionalizados tendo a Fórmula geral (I)



(I)

caracterizado pelo fato de compreender as etapas de: (i) preparação dos derivados ftalimídicos adequadamente funcionalizados; (ii) reação de ativação do ácido carboxílico do AINE com agente acoplante (iii) condensação dos derivado ftalimídico adequadamente funcionalizado com o ácido carboxílico do AINE previamente ativado em um solvente apropriado e (iv) separação do derivado ftalimídico funcionalizado desejado dentre os compostos previstos na Fórmula geral (I).

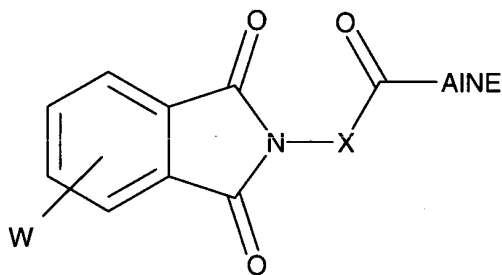
11. Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado pelo fato de que na etapa (i) o derivado ftalimídico funcionalizado é obtido através da reação de condensação de aminas funcionalizadas com anidrido ftálico, ácido ftálico ou haletos do ácido ftálico em solventes apropriados como éter dietílico, tetrahydrofurano, diclorometano, clorofórmio, ácido acético glacial, piridina ou tolueno;

12. Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado pelo fato de dito derivado ftalimídico funcionalizado desejado ser um dos compostos como definidos na reivindicação 1.

13. Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado pelo fato de que na etapa (ii) o agente ativante é caracterizado pela dicloexilcarbodiimida (DCC).

14. Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado pelo fato de que na etapa (iii) o solvente é diclorometano, clorofórmio ou piridina.

15. Processo para a obtenção de derivados ftalimídicos de compostos antiinflamatórios não-esteroidais funcionalizados tendo a Fórmula geral (I)



(I)

10

caracterizado pelo fato de compreender as etapas de: (i) reação de halogenação do ácido carboxílico do AINE com agente halogenante apropriado para obtenção do haleto de acila correspondente; (ii) preparação do derivado ftalímídico adequadamente funcionalizado; (iii) condensação dos derivado ftalímídico contendo a função álcool ou amina livre com o haleto de acila obtido; (iv) separação do derivado ftalímídico funcionalizado desejado dentre os compostos previstos na Fórmula geral (I).

20

16. Processo de acordo com a reivindicação 15 caracterizado pelo fato de que na etapa (i) o agente halogenante apropriado é selecionado do grupo consistindo de cloreto de oxalila e cloreto de tionila.

17. Processo de acordo com a reivindicação 15 caracterizado pelo fato de que na etapa (ii) o derivado ftalimídico funcionalizado é obtido através da reação de condensação de aminas funcionalizadas com anidrido ftálico.

5 18. Processo de acordo com a reivindicação 15 caracterizado pelo fato de dito derivado ftalimídico funcionalizado desejado ser um dos compostos como definidos na reivindicação 1.

19. Processo de acordo com a reivindicação 15 caracterizado  
10 pelo fato de que na etapa (iii) a reação de condensação é realizada em solvente como diclorometano, cloforofórmio, tolueno, tetrahidrofurano, dimetilformamida ou piridina.

20. Processo de acordo com as reivindicações 10 e 15  
15 caracterizadas pelo fato de serem obtidos pró-fármacos contendo o grupo funcional éster ou amida.

21. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo  
20 menos um derivado ftalimídico de compostos antiinflamatórios não-esteróide funcionalizado como definido na reivindicação 1;

(b) opcionalmente, uma quantidade farmacologicamente  
25 eficaz de pelo menos um princípio ativo apropriado para o tratamento de uma condição médica envolvendo dor ou um distúrbio inflamatório; e

(c) um veículo farmacêuticamente aceitável.



22. Composição de acordo com as reivindicações 10 e 15 caracterizadas pelo fato de que dito pelo menos um derivado ftalimídico de compostos antiinflamatórios não-esteróide funcionalizado é selecionado do grupo consistindo de:

- 5 - 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetamida - Composto 1
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-(2-(2,6-diclorofenil amino)fenil)acetato - Composto 2
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil 2-(2-(2,6-diclorofenil amino)fenil)acetato - Composto 3
- 10 - (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil) acetato - Composto 4
- 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzil 2-(2-(2,6-diclorofenil amino)fenil) acetato - Composto 5
- 15 - 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzil 2-(2-(2,6-diclorofenil amino)fenil) acetato - Composto 6
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzil 2-(2-(2,6-diclorofenil amino)fenil) acetato - Composto 7
- 2-(2-(2-cloro-6-fluorfenilamino)-5-metil-fenil)-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetamida - Composto 8
- 20 - (1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-(2-(2-cloro-6-fluor fenilamino)-5metilfenil)acetato - Composto 9
- (1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil 2-(2-(2-cloro-6-fluorfenil amino)-5metilfenil)acetato - Composto 10
- 25 - 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-(2-cloro-6-fluor fenilamino)-5-metilfenil)acetato - Composto 11

- (4-(1,3-(dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato - Composto 12
- (3-(1,3-(dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato - Composto 13
- 5 - (2-(1,3-(dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato - Composto 14
- 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanamida - Composto 15
- (1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato - Composto 16
- 10 - (1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato - Composto 17
- 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato - Composto 18
- 15 - 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato - Composto 19
- (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato - Composto 20
- (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato - Composto 21
- 20 - 2-hidroxi-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzamida - Composto 22
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-hidroxibenzoato - Composto 23
- 25 - 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil 2-hidroxibenzoato - Composto 24

- 2-(4-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) etil 2-hidroxi  
benzoato - Composto 25
- 4-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxi  
benzoato - Composto 26
- 5 - (3-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxi  
benzoato - Composto 27
- (2-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxi  
benzoato - Composto 28
- 2-(4-isobutilfenil)-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propan-  
10 amida - Composto 29
- 1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-(4-isobutilfenil)  
propanoato - Composto 30
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil 2-(4-isobutilfenil)  
propanoato - Composto 31
- 15 - 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(4-isobutil  
fenil) propanoato - Composto 32
- (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutil  
fenil)propanoato - Composto 33
- (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutil  
20 fenil)propanoato - Composto 34
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutil  
fenil)propanoato - Composto 35
- 2-(3-benzoilfenil)-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-  
il)propanamida - Composto 36
- 25 - 1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)metil 2-(3-  
benzoilfenil)propanoato - Composto 37

- (1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)etil 2-(3-benzoilfenil)propanoato - Composto 38
- 4-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) etil 2-(3-benzoilfenil)propanoato - Composto 39
- 5 - 4-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(3-benzoilfenil)propanoato - Composto 40
- 3-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(3-benzoilfenil)propanoato - Composto 41
- 2-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)fenil) metil 2-(3-benzoilfenil)propanoato - Composto 42
- 10 -2-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetohidrazida- N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) - Composto 43
- (1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)metil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato - Composto 44
- 15 - (1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il) etil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato - Composto 45
- 20 - (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato - Composto 46
- (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato - Composto 47
- 25

- (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil[1-(4-cloro  
benzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato - Composto  
48
- (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil [1-(4-cloro  
5 benzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato - Composto  
49
- 3,3'-(*E*)-diazeno-bis-2-hidroxi-*N*-(1,3-dioxoisoindolin-2-  
il)benzamida- Composto 50
- bis-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)metil-3,3'-  
10 (*E*)-diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato) - Composto 51
- bis-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)etil-3,3'-(*E*)-  
diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato) - Composto 52
- bis-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil-3,3'-(*E*)-  
diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato)- Composto 53
- 15 - bis-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil-3,3'-(*E*)-  
diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato) - Composto 54
- bis-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil-3,3'-(*E*)-  
diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato) - Composto 55
- bis-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil-3,3'-(*E*)-  
20 diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato) - Composto 56
- 4-{(*E*)-[3-(hidrazinocarbonil-*N*-(1,3-dioxoisoindolin-2-  
il))-4-hidroxifenil]diazenil}-*N*-piridin-2-il-benzeno  
sulfonamida - Composto 57
- (1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)metil 2-hidroxi-5-  
25 [(*E*)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]  
benzoato - Composto 58

- (1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)etil 2-hidroxi-5-[(*E*)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]

benzoato - Composto 59

- (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-hidroxi-5-[(*E*)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]benzoato -  
5 Composto 60

- 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-hidroxi-5-[(*E*)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]benzoato -  
Composto 61

10 - 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-hidroxi-5-[(*E*)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]benzoato -  
Composto 62

- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-hidroxi-5-[(*E*)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazenil]benzoato -  
15 Composto 63.

23. Composição de acordo com a reivindicações 10 e 15  
caracterizada pelo fato de que dito pelo menos um derivado  
ftalimídico de compostos antiinflamatórios não-esteroide  
funcionalizado é selecionado do grupo consistindo de: ácido

20 N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)-2-hidroxi  
benzamida; N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)-2-(4-  
isobutilfenil)propanamida; N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-  
isoindol-2-il)-2-(6-metoxi-2-naftil) propanamida; 2-(3-  
benzoilfenil)-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)  
25 propanamida; 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino] fenil}-N-(1,3-  
dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)acetamida; 2-{2-[(2-cloro  
-6-fluorofenil)amino]-5-metilfenil}-N-(1,3-dioxo-1,3-  
diidro-2*H*-isoindol-2-il)acetamida; 2-(1,3-dioxo-1,3-diidro

-2H-isoindol-2-il)etil-{2-[(2,6-diclorofenil) amino]fenil}  
acetato e (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)metil {2-  
[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato.

24. Uso de um derivado ftalimídico de compostos  
5 antiinflamatórios não-esteroidais funcionalizado como  
definido nas reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato  
de ser em condições médicas envolvendo dor e inflamação.

25. Uso de acordo com a reivindicação 24, caracterizado  
pelo fato de dito derivado ftalimídico de compostos  
10 antiinflamatórios não-esteroidais funcionalizado ser  
selecionado do grupo consistindo de ácido N-(1,3-dioxo-1,3-  
diidro-2H-isoindol-2-il)-2-hidroxibenzamida; N-(1,3-dioxo-  
1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-(4-  
isobutilfenil)propanamida; N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-  
15 isoindol-2-il)-2-(6-metoxi-2-naftil) propanamida; 2-(3-  
benzoilfenil)-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-  
il)propanamida; 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino] fenil}-N-  
(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)acetamida; 2-{2-[(2-  
cloro-6-fluorofenil)amino]-5-metilfenil}-N-(1,3-dioxo-1,3-  
20 diidro-2H-isoindol-2-il)acetamida; 2-(1,3-dioxo-1,3-  
diidro-2H-isoindol-2-il)etil-{2-[(2,6-diclorofenil)  
amino]fenil} acetato e (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-  
il)metil {2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato.

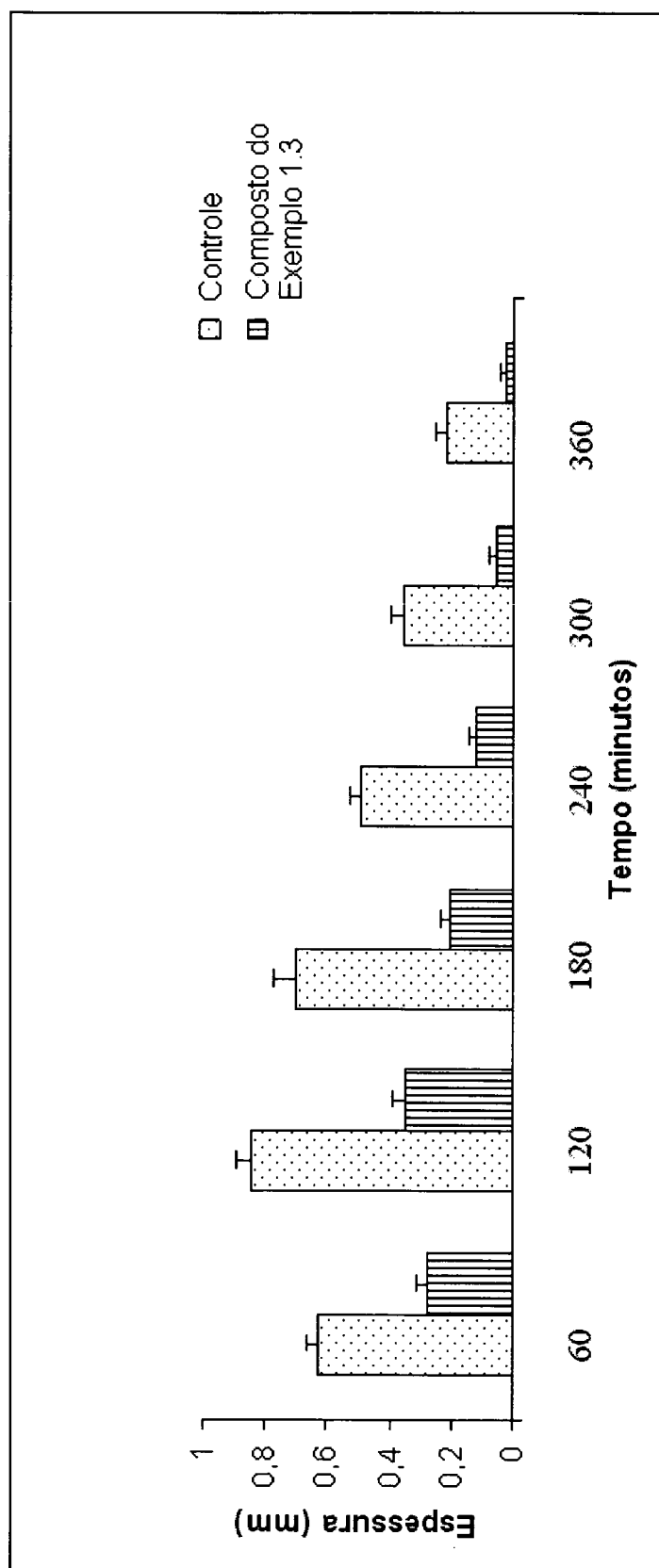


FIGURA 1



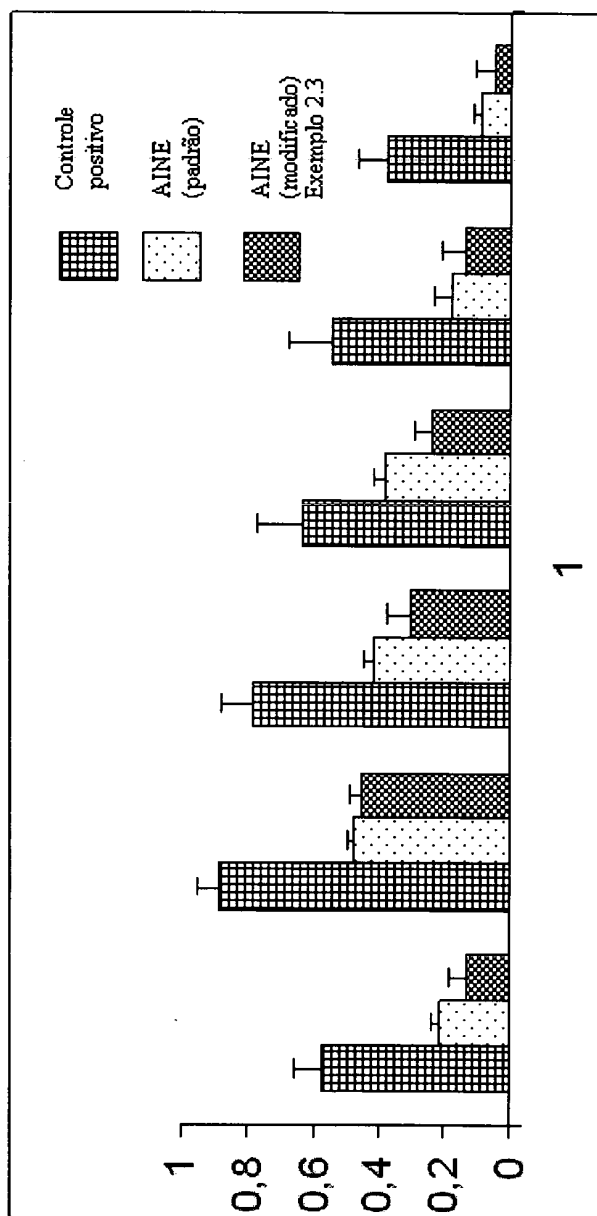


FIGURA 2

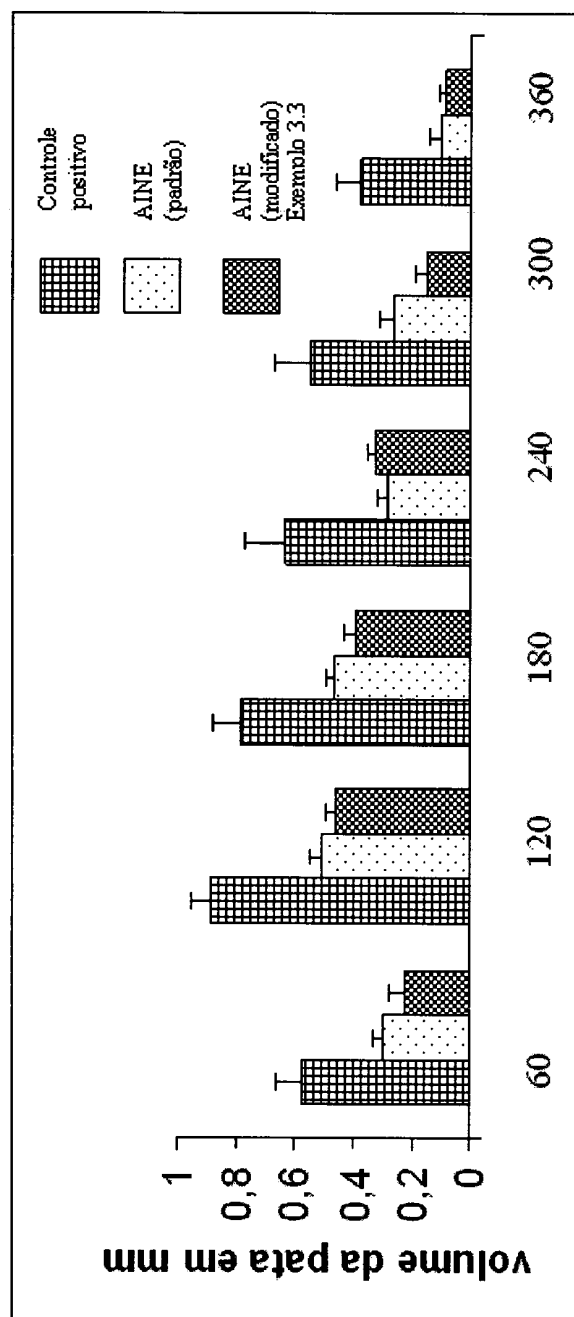


FIGURA 3

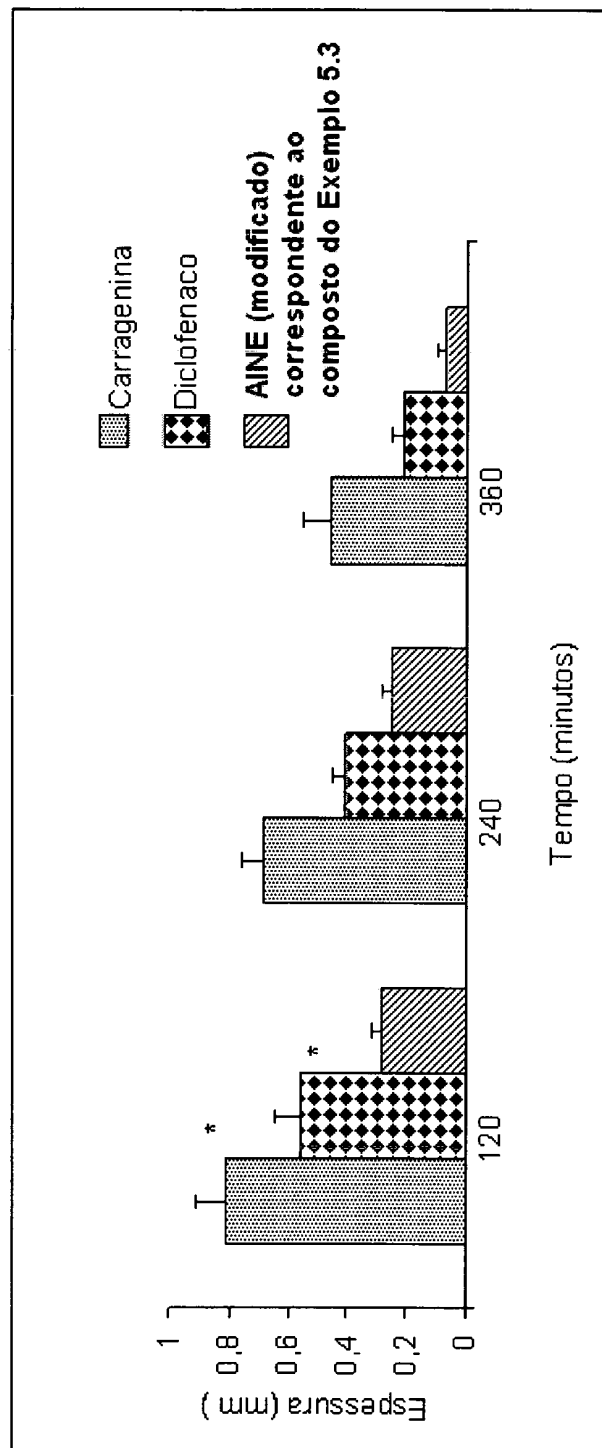


FIGURA 4

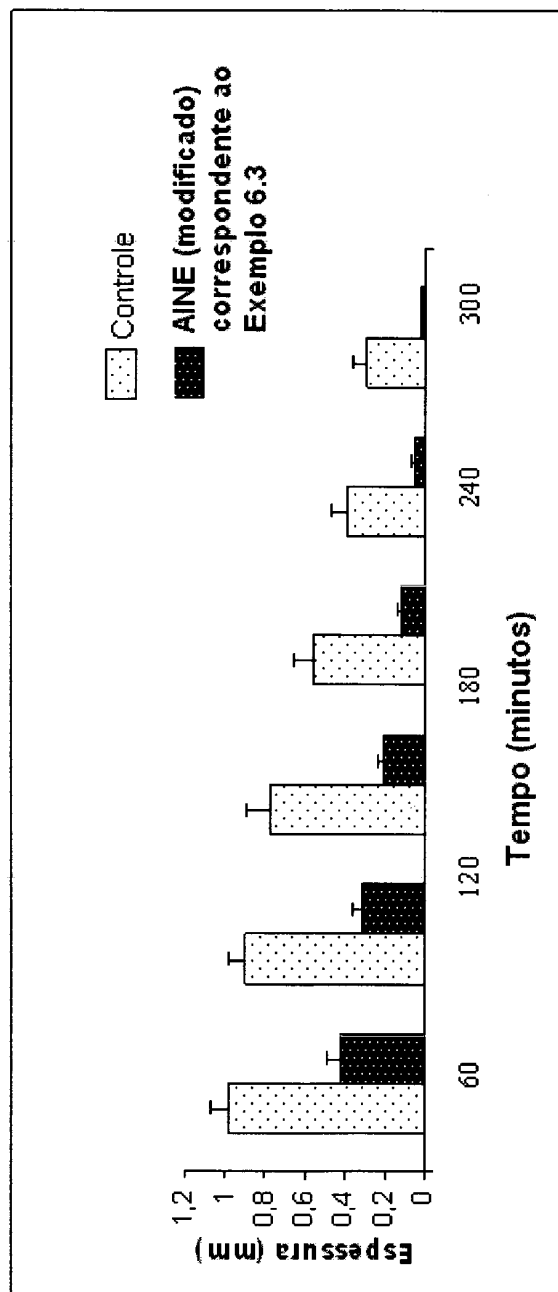


FIGURA 5

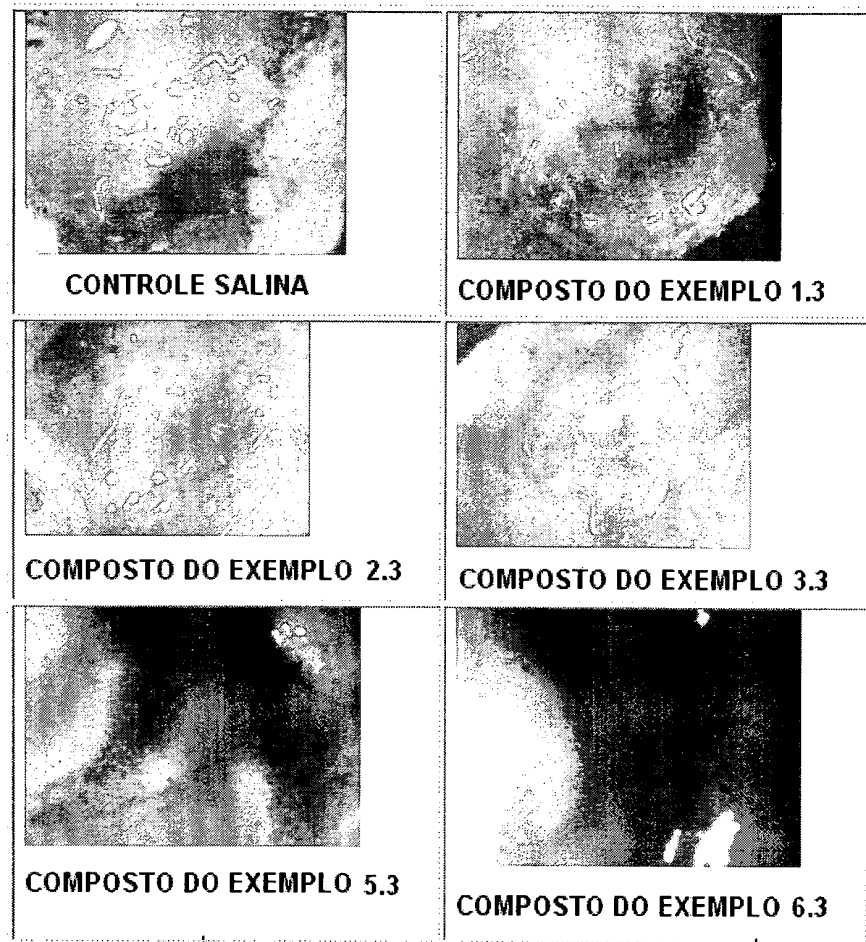


FIGURA 6

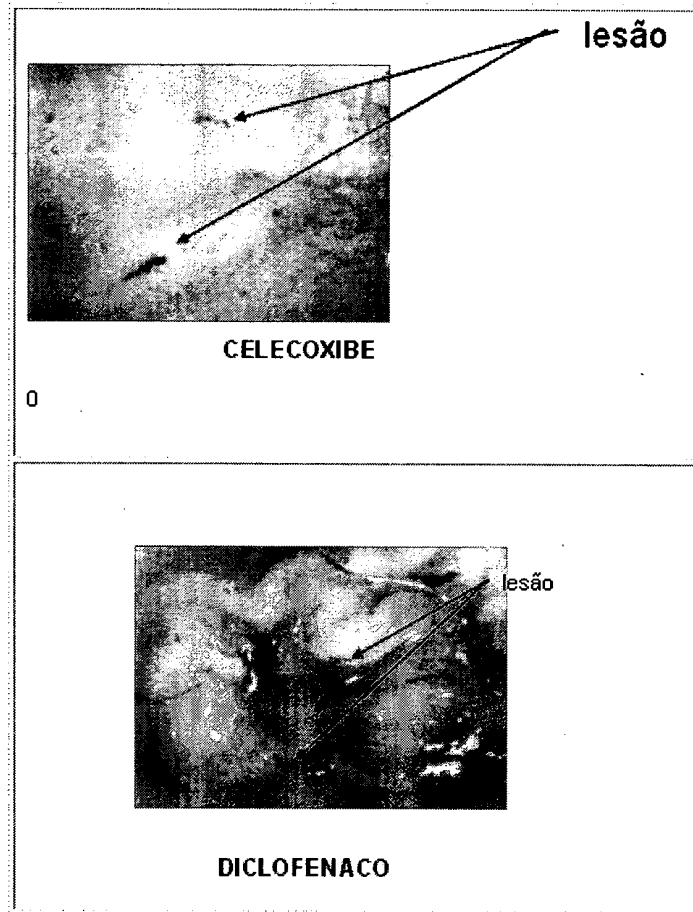


FIGURA 7

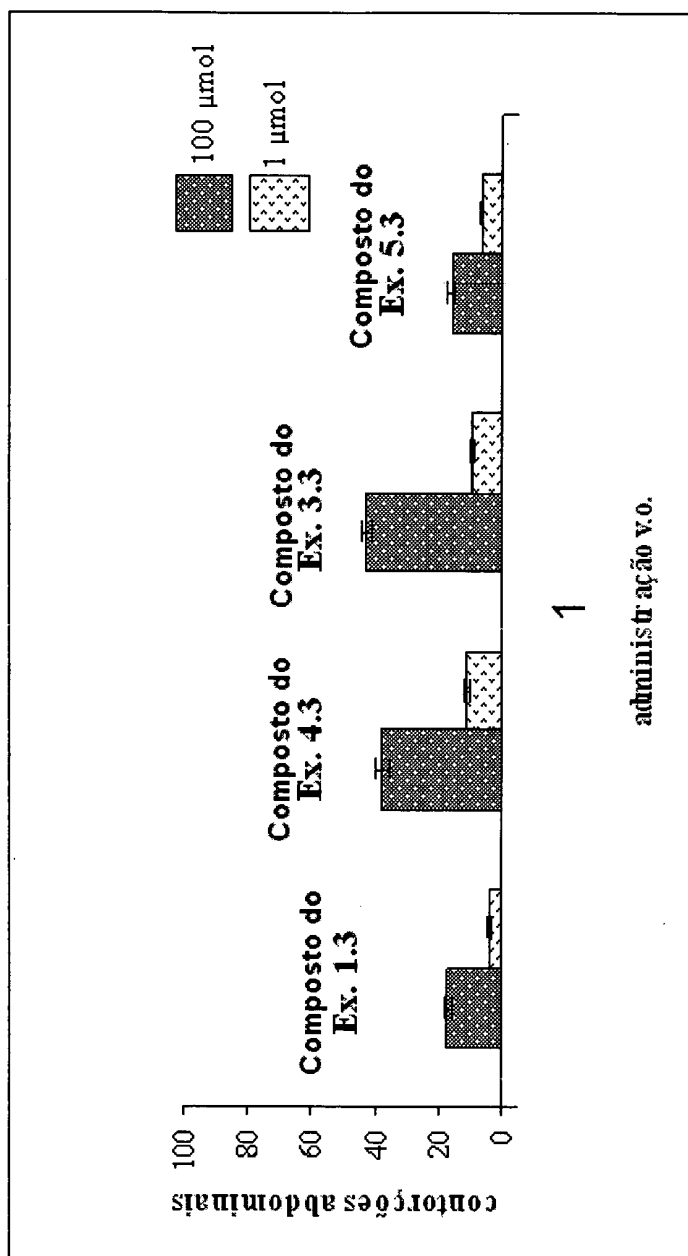


FIGURA 8

**RESUMO**

**DERIVADOS FTALIMÍDICOS DE COMPOSTOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-  
ESTERÓIDE E/OU MODULADORES DE TNF- $\alpha$ , PROCESSO DE SUA  
OBTENÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E  
5 SEUS USOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS**

A presente invenção se refere a derivados ftalimídicos de compostos antiinflamatórios não-esteróide e/ou moduladores de TNF- $\alpha$ , bem como a um processo de obtenção de ditos derivados, as composições farmacêuticas contendo tais  
10 derivados e seus usos, incluindo o uso no tratamento de doenças inflamatórias, principalmente aquelas relacionadas a processos inflamatórios crônicos como artrite reumatóide e doenças inflamatórias intestinais (por exemplo, doença de Chron) e utilização de ditas composições como medicamentos  
15 antipiréticos, analgésicos e anti-agregantes plaquetários.