

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da Propriedade
Intelectual
Secretaria Internacional



(10) Número de Publicação Internacional
WO 2010/115252 A1

(43) Data de Publicação Internacional
14 de Outubro de 2010 (14.10.2010)

PCT

(51) Classificação Internacional de Patentes :
C07D 209/48 (2006.01) A61K 31/4035 (2006.01)
C07D 209/28 (2006.01) A61K 31/196 (2006.01)
C07C 229/42 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
C07C 229/40 (2006.01) A61K 31/60 (2006.01)
C07C 57/40 (2006.01) A61K 31/405 (2006.01)
C07C 65/10 (2006.01) A61K 31/655 (2006.01)
C07C 65/34 (2006.01) A61K 31/635 (2006.01)
C07C 209/28 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07C 245/08 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)

SP (BR). **BLAU, Lorena** [BR/BR]; Av. Dr. Giuseppe Aufiero, 47, Jardim Imperador, 14800-000 Araraquara - SP (BR).

(74) Mandatário : **WEGMANN, Ana Cristina Almeida Müller**; Avenida Almirante Barraso, 52, Centro, 20031-000 Rio de Janeiro - RJ (BR).

(81) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Número do Pedido Internacional :
PCT/BR2010/000099

(22) Data do Depósito Internacional :
7 de Abril de 2010 (07.04.2010)

(25) Língua de Depósito Internacional : Português

(26) Língua de Publicação : Português

(30) Dados Relativos à Prioridade :
PI0901298-2 6 de Abril de 2009 (06.04.2009) BR

(71) Requerentes (para todos os Estados designados, exceto US) : **EMS S.A.** [BR/BR]; Rodovia SP 101, Km 08, Parque Odimar, 13186-901 Hortolândia - SP (BR). **Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho - UNESP** [BR/BR]; Rua Quirino de Andrade, 215, 12º andar, Centro, 01049-010 São Paulo - SP (BR).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Requerentes (para US unicamente) : **SANTOS, Jean Leandro dos Santos** [BR/BR]; Rua Carlos Gomes, 2416, Centro, 14801-340 Araraquara - SP (BR). **VIZIOLI, Ednir de Oliveira** [BR/BR]; Av. Dom Carlos Carmelo n.147, Residencial Riacho Doce apto. 01 bloco 4, 14800-000 Araraquara - SP (BR). **CHIN, Chung Man** [BR/BR]; Rua Prof. Vespasiano Veiga, 232, Vila Harmonia, 14800-000 Araraquara - SP (BR). **MENEGON, Renato Farina** [BR/BR]; Av. Dr. Giuseppe Aufiero, 47, Jardim Imperador, 14800-000 Araraquara -

(84) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeu (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))
- antes da expiração do prazo para modificar as reivindicações e a republicar na eventualidade de recepção de tais modificações (Regra 48.2(h))
- a data de depósito do pedido internacional cai dentro do prazo de dois meses a contar da data de expiração do período de prioridade (Regra 26bis.3)

(54) Title : PHTHALIMIDE DERIVATIVES OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY COMPOUNDS AND/OR TNF- α MODULATORS, METHOD FOR PRODUCING SAME, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME AND USES THEREOF FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES

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

(57) Abstract : The present invention relates to phthalimide derivatives of non-steroidal anti-inflammatory compounds and/or TNF- α modulators, to a method for producing these derivatives, to pharmaceutical compositions containing these derivatives, and to uses thereof, including the use for the treatment of inflammatory diseases, in particular those associated with chronic inflammatory conditions, such as rheumatoid arthritis, and inflammatory intestinal diseases (such as Crohn's disease), and to the use of these compositions as antipyretics, analgesics and platelet aggregation inhibitors.

(57) Resumo : A presente invenção se refere a derivados ftalimídicos de compostos antiinflamatórios não-esteróides e/ou moduladores de TNF- α , 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 Crohn) e utilização de ditas composições como medicamentos antipiréticos, analgésicos e anti-agregantes plaquetários.



WO 2010/115252 A1

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

Campo da Invenção

A presente invenção se refere a derivados ftalimídicos de compostos antiinflamatórios não-esteróide e/ou moduladores de TNF- α , 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.

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).

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

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 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 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 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 functional basis of cyclooxygenase inhibition. J. Med. Chem. 50(7), p.1425-1441, 2007).

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 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 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 de ação dos AINEs estaria relacionado à inibição da formação de prostaglandinas devido à capacidade destes compostos em inibir a enzima ciclooxigenase (COX) que catalisa a conversão do ácido aracdônico em prostaglandina durante o processo fisiológico e inflamatório (Howard, P.; 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 ciclooxigenase (COX-1 e COX-2) com diferentes perfis de 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. 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. 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 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.

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 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.; 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 β -Amyloid-Stimulated Proinflammatory Responses and Neurotoxicity by PPAR γ 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. Non-steroidal 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 β , IL-6, IL-8 e TNF- α (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- α é produzido por muitos tipos celulares, incluindo monócitos e macrófagos, linfócitos T e B, neutrófilos, células tumorais e fibroblastos. O TNF- α é a chave reguladora de outras citocinas pró-inflamatórias incluindo interleucina 1- β (IL-1 β , IL-6 e IL-8). Em condições fisiológicas, baixos níveis de TNF- α 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- α and NO production and inhibits endotoxic shock and arthritis in an animal model. International Immunopharmacology. 5, p.485-494, 2005).

O TNF- α exerce efeitos pró-inflamatórios aumentando as 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- α também induz mudanças nas propriedades 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 armazenamento de lipídeos nos adipócitos.

A capacidade do TNF- α 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 (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 ação direta sobre a inibição de TNF- α . Entre elas destacam-se os inibidores da enzima conversora de fator de necrose tumoral alfa (TACE), anticorpos neutralizantes (influximab), 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 estrutura ftalimídica foi descrita pela primeira vez no documento GB768821.

Também tem sido relatado que pacientes artríticos tratados com anticorpos monoclonais anti-TNF- α (infliximabe) apresentaram uma diminuição da dor associada 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 rheumatoid arthritis. Br. J. Rheumatol. 34, 334-342, 1995). Esse fato demonstra que o TNF- α 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- α introduzido na terapêutica (Ribeiro, R.A.; Vale, M.L.; Ferreira, S.H.; 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 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- α . 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- α 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; Kodama, 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.; Freyhagen, 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- α 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 α 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).

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.

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, Gastroprotective, and Antiplatelet Properties of New NO-Donor Esters of Aspirin. J. Med. Chem. 46, p.747-754, 2003) 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 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 pela inibição de TNF- α) 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.

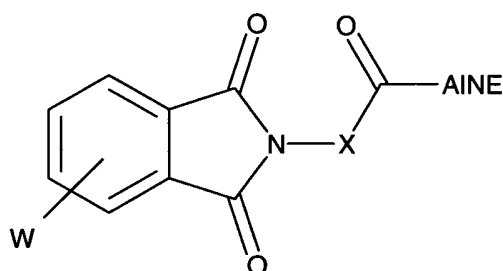
Sumário da Invenção

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- α). 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- α 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.

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



(I)

onde:

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

- W representa um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de F, Cl, Br, NO₂, NH₂, OH, OCH₃, OCF₃, CF₃; CH₃; e

- X representa $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, 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 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 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 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 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 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 farmacêuticamente 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 $\mu\text{mol/Kg}$.

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 $\mu\text{mol/Kg}$.

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 $\mu\text{mol/Kg}$.

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 $\mu\text{mol/Kg}$.

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 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 $\mu\text{mol/Kg}$ e 100 $\mu\text{mol/Kg}$ (goma arábica 5% - controle- não apresentou atividade analgésica)

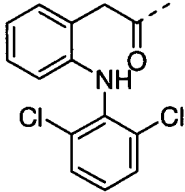
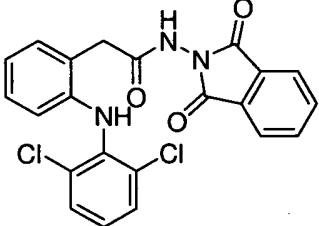
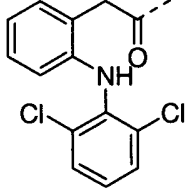
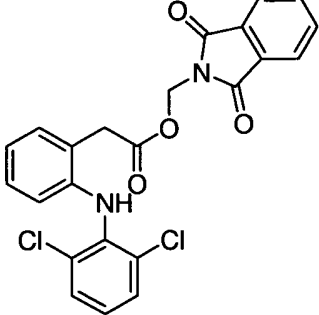
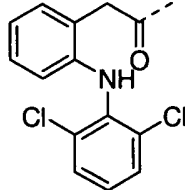
Descrição Detalhada da Invenção

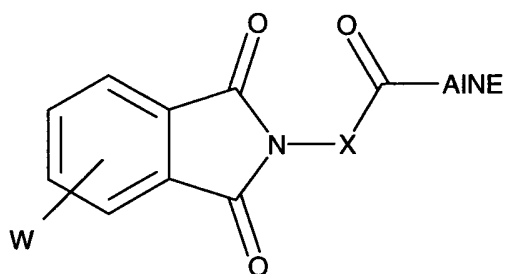
A presente invenção diz respeito a um processo de obtenção de derivados ftalimídicos de compostos antiinflamatórios não-esteróide com propriedades antiinflamatórias, moduladoras de TNF- α , analgésicas e antiagregante plaquetária úteis no tratamento dos processos inflamatórios, principalmente aqueles relacionados com 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 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 ação dual inibidora da ciclooxigenase e moduladora de TNF- α com melhorada atividade antinflamatória e/ou analgésica, por exemplo, a atividade ilustrada na Figura 1 do composto obtido no Exemplo 1.3.

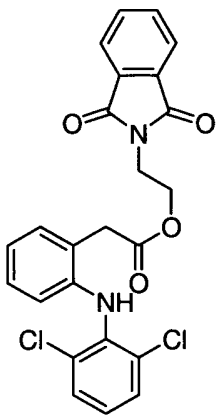
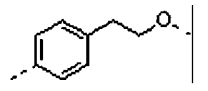
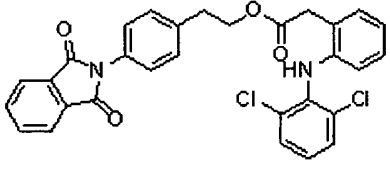
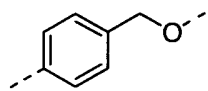
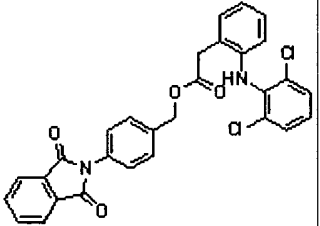
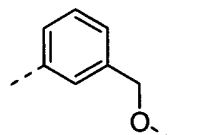
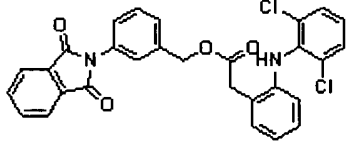
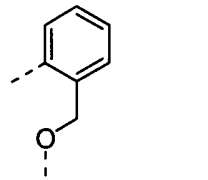
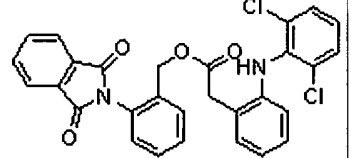
Exemplos de derivados ftalimídicos de AINES preferidos da presente invenção são apresentados na Tabela 1.

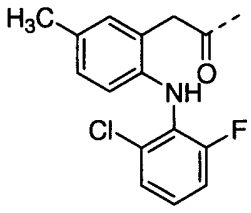
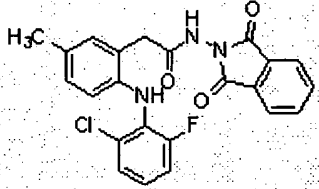
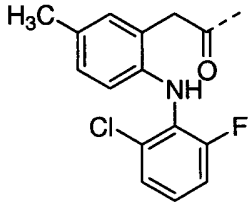
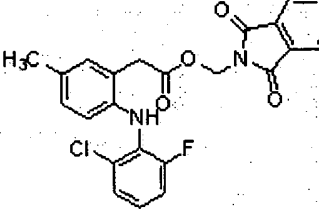
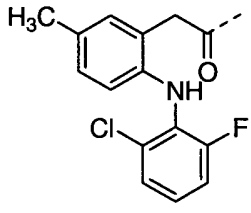
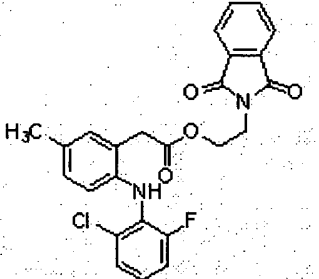
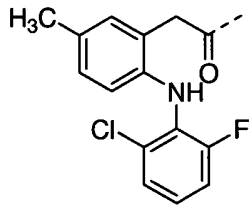
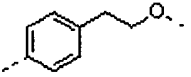
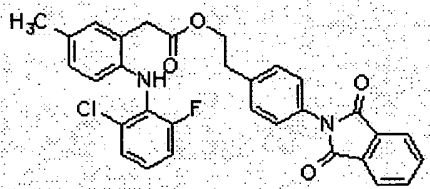
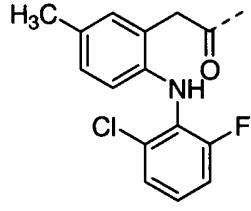
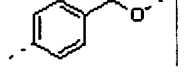
Tabela 1: Exemplos de Derivados Ftalimídicos de AINEs preferidos da Invenção

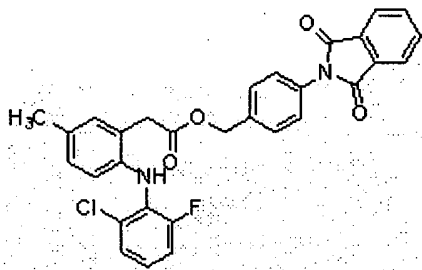
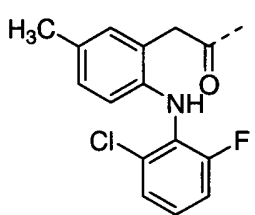
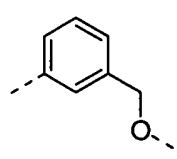
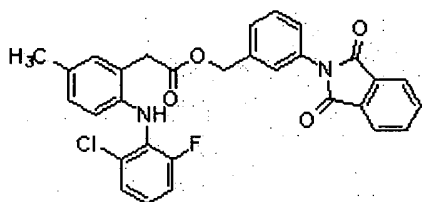
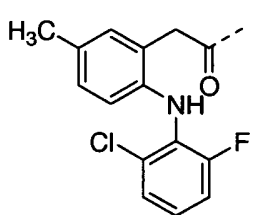
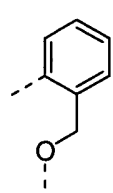
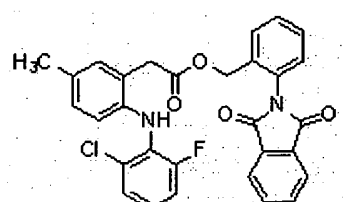
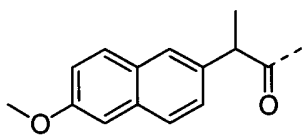
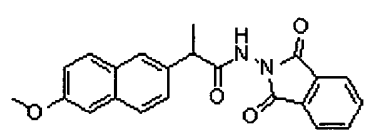
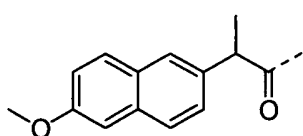
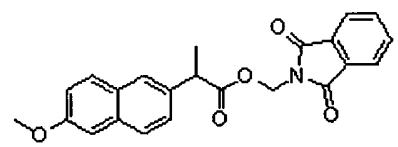
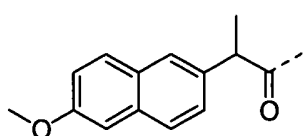
Antiinflamatório não esteróide (AINE)	X	Composto da Invenção
 <p>diclofenaco</p>	NH	<p>2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetamida</p>  <p>Composto 1</p>
 <p>diclofenaco</p>	-CH ₂ O-	<p>2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato</p>  <p>Composto 2</p>
	-CH ₂ CH ₂ O-	<p>2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato</p>

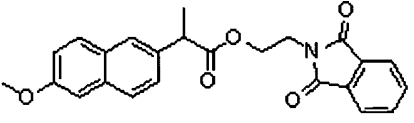
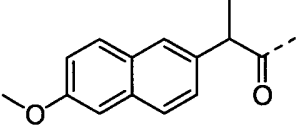
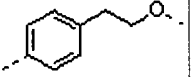
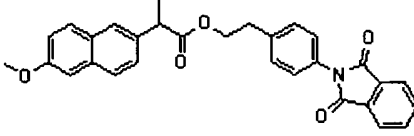
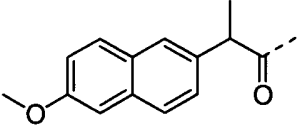
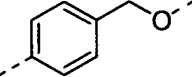
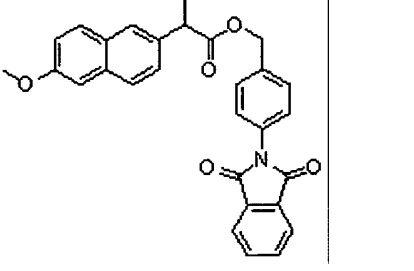
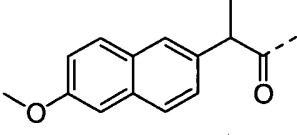
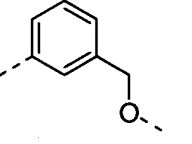
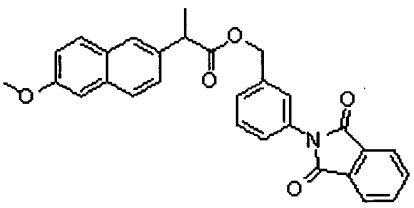
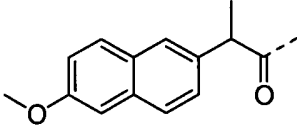
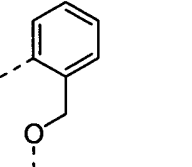
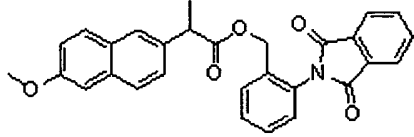
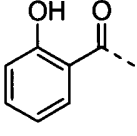
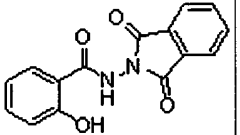


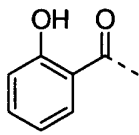
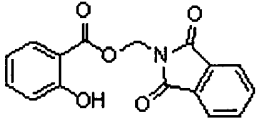
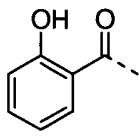
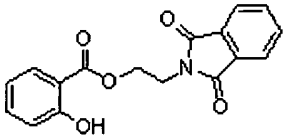
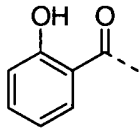
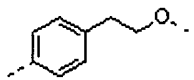
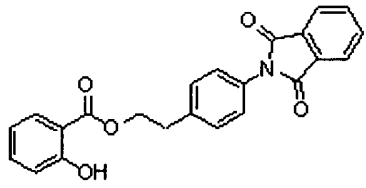
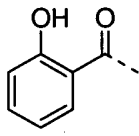
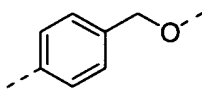
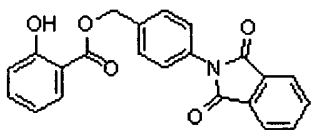
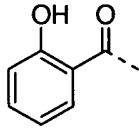
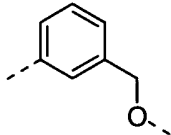
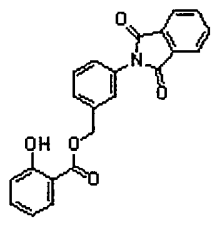
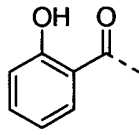
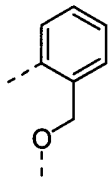
(I)

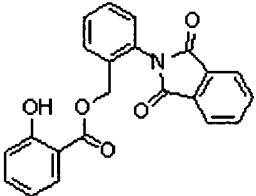
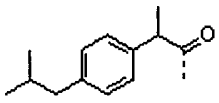
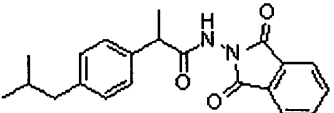
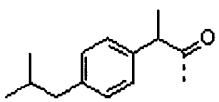
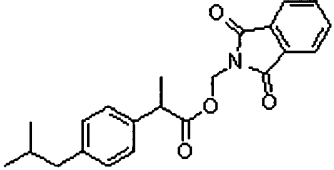
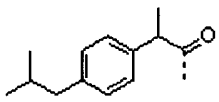
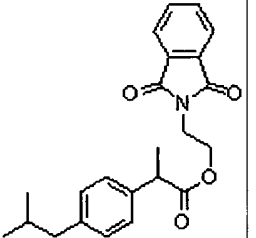
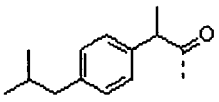
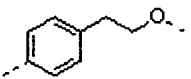
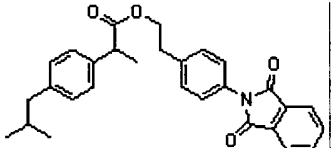
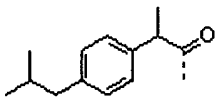
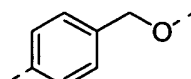
<p>diclofenaco</p>		 <p>Composto 3</p>
<p>diclofenaco</p>		<p>(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil) acetato</p>  <p>Composto 4</p>
<p>diclofenaco</p>		<p>4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil) acetato</p>  <p>Composto 5</p>
<p>diclofenaco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

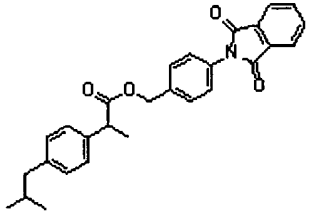
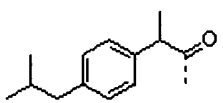
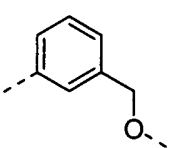
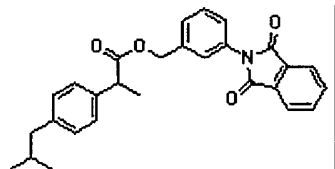
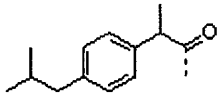
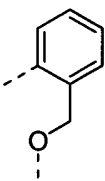
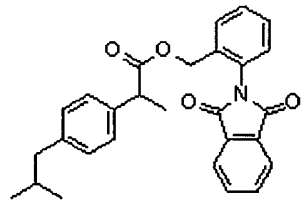
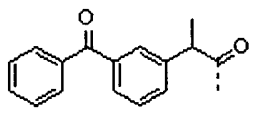
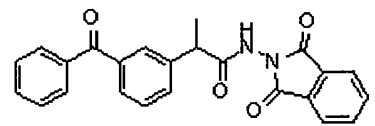
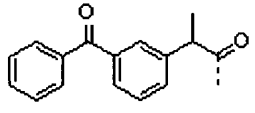
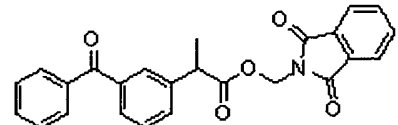
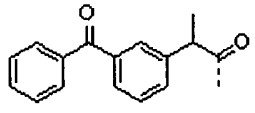
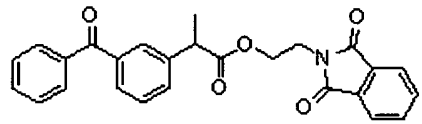
 <p>lumiracoxibe</p>	<p>NH</p>	<p>2-(2-(2-cloro-6-fluorfenilamino)-5-metil-fenil)-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetamida</p>  <p>Composto 8</p>
 <p>lumiracoxibe</p>	<p>-CH₂O-</p>	<p>(1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-(2-(2-cloro-6-fluorfenilamino)-5metilfenil)acetato</p>  <p>Composto 9</p>
 <p>lumiracoxibe</p>	<p>-CH₂CH₂O-</p>	<p>(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil 2-(2-(2-cloro-6-fluorfenilamino)-5metilfenil)acetato</p>  <p>Composto 10</p>
 <p>lumiracoxibe</p>		<p>2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-(2-cloro-6-fluor fenilamino)-5-metilfenil)acetato</p>  <p>Composto 11</p>
 <p>lumiracoxibe</p>		<p>(4-(1,3-(dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-6-fluor fenilamino)-5-metilfenil)acetato</p>

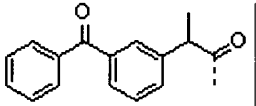
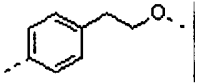
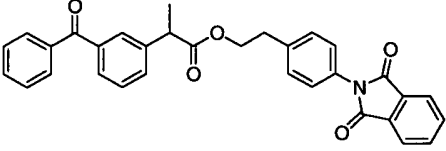
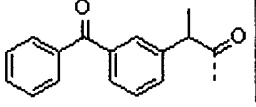
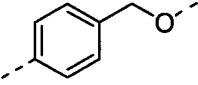
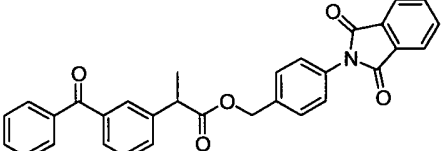
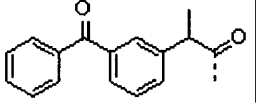
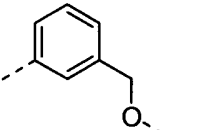
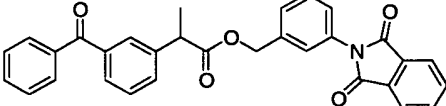
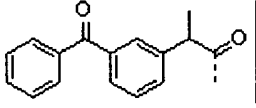
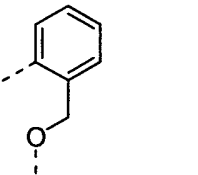
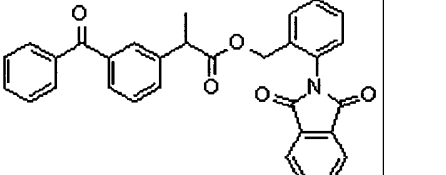
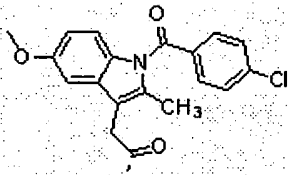
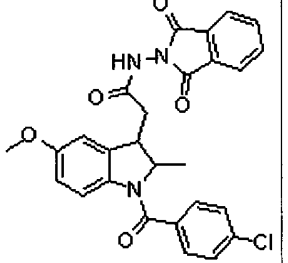
		 <p>Composto 12</p>
 <p>lumiracoxibe</p>		<p>(3-(1,3-(dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato</p>  <p>Composto 13</p>
 <p>lumiracoxibe</p>		<p>(2-(1,3-(dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato</p>  <p>Composto 14</p>
 <p>naproxeno</p>	NH	<p>2-(2-metoxinaftaleno-6-il)-N-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanamida</p>  <p>Composto 15</p>
 <p>naproxeno</p>	-CH ₂ O-	<p>(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato</p>  <p>Composto 16</p>
 <p>naproxeno</p>	-CH ₂ CH ₂ O-	<p>(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)propanoato</p>

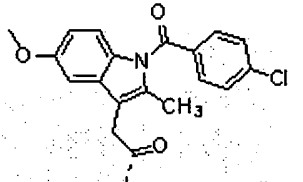
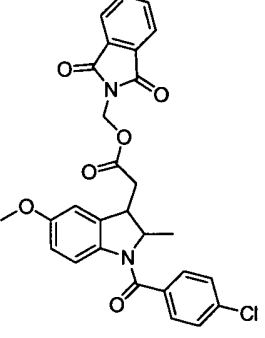
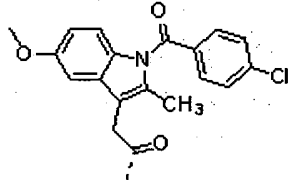
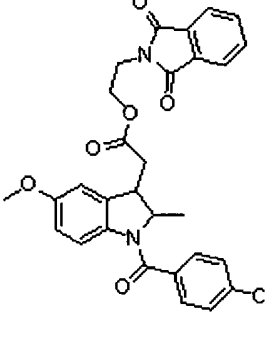
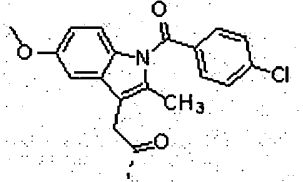
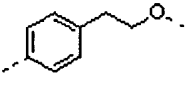
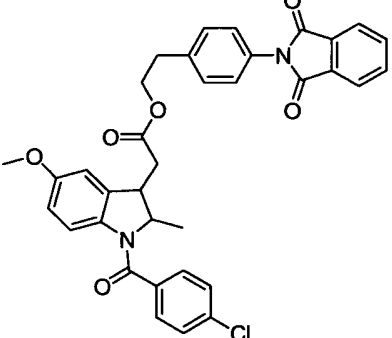
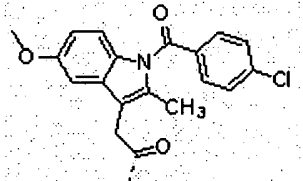
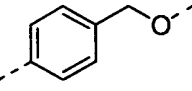
		 <p>Composto 17</p>
 <p>naproxeno</p>		 <p>Composto 18</p>
 <p>naproxeno</p>		 <p>Composto 19</p>
 <p>naproxeno</p>		 <p>Composto 20</p>
 <p>naproxeno</p>		 <p>Composto 21</p>
 <p>Ácido salicílico</p>	<p>NH</p>	 <p>Composto 22</p>

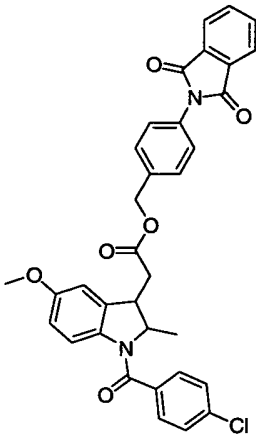
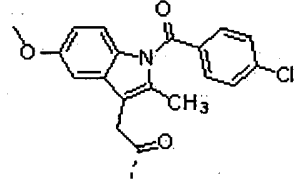
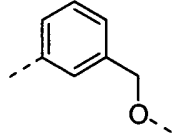
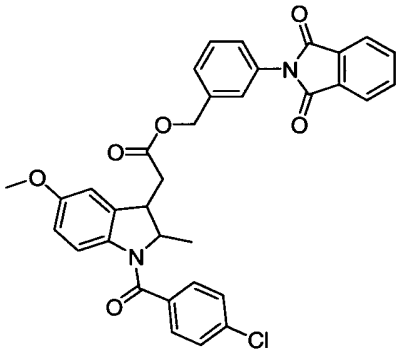
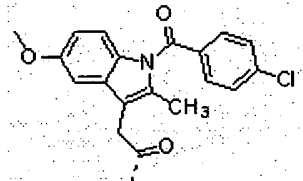
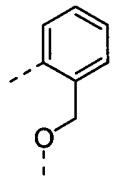
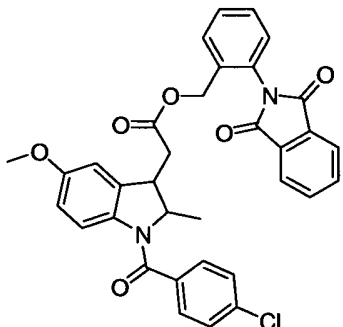
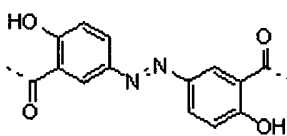
 <p>Ácido salicílico</p>	-CH ₂ O-	<p>2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)metil 2-hidroxi benzoato</p>  <p>Composto 23</p>
 <p>Ácido salicílico</p>	-CH ₂ CH ₂ O-	<p>2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)etil 2-hidroxi benzoato</p>  <p>Composto 24</p>
 <p>Ácido salicílico</p>		<p>2-(4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil) etil 2-hidroxi benzoato</p>  <p>Composto 25</p>
 <p>Ácido salicílico</p>		<p>4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxi benzoato</p>  <p>Composto 26</p>
 <p>Ácido salicílico</p>		<p>3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxi benzoato</p>  <p>Composto 27</p>
 <p>Ácido salicílico</p>		<p>2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxi benzoato</p>

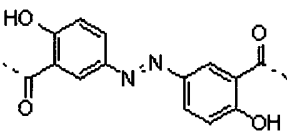
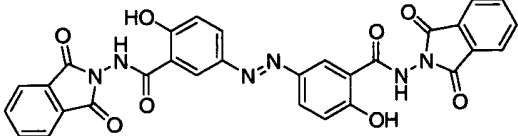
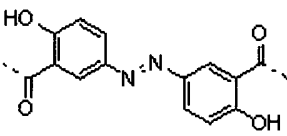
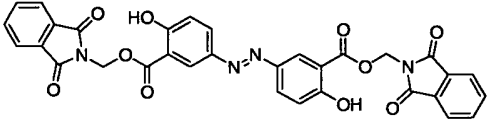
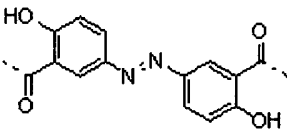
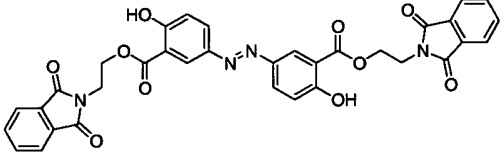
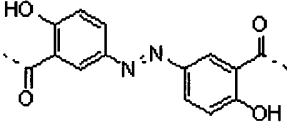
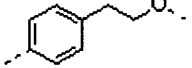
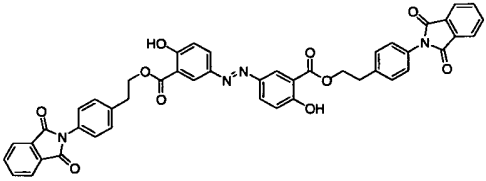
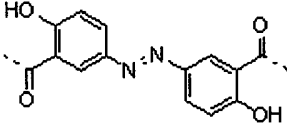
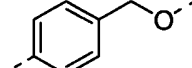
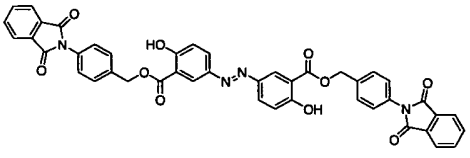
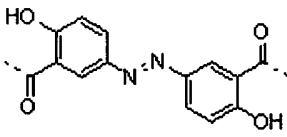
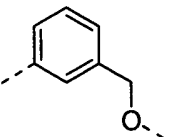
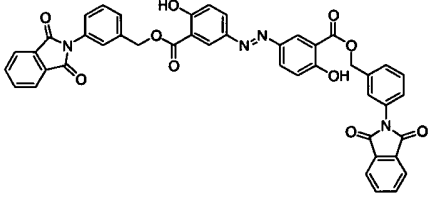
		 <p>Composto 28</p>
 <p>ibuprofeno</p>	-NH-	<p>2-(4-isobutilfenil)-N-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanamida</p>  <p>Composto 29</p>
 <p>ibuprofeno</p>	-CH ₂ O-	<p>(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil 2-(4-isobutilfenil)propanoato</p>  <p>Composto 30</p>
 <p>ibuprofeno</p>	-CH ₂ CH ₂ O-	<p>2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil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

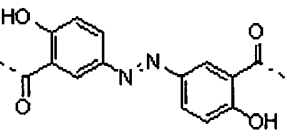
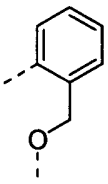
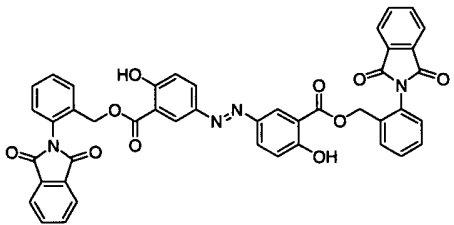
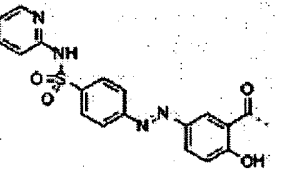
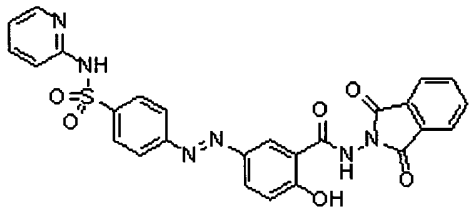
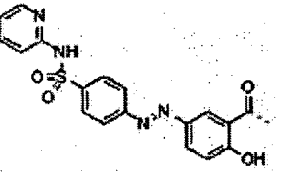
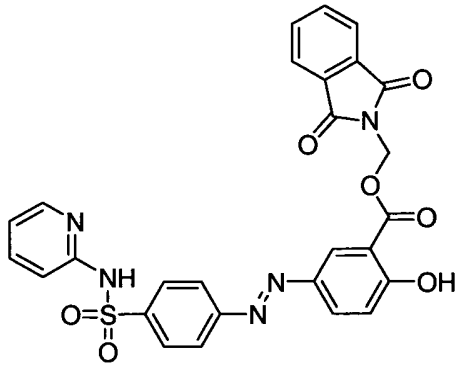
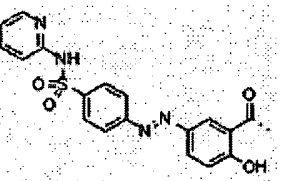
		
		<p>Composto 33</p>
 <p>ibuprofeno</p>		<p>3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutilfenil)propanoato</p> 
		<p>Composto 34</p>
 <p>ibuprofeno</p>		<p>2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutilfenil)propanoato</p> 
		<p>Composto 35</p>
 <p>cetoprofeno</p>	<p>-NH-</p>	<p>2-(3-benzoilfenil)-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)propanamida</p> 
		<p>Composto 36</p>
 <p>cetoprofeno</p>	<p>-CH₂O-</p>	<p>(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)metil 2-(3-benzoilfenil)propanoato</p> 
		<p>Composto 37</p>
 <p>cetoprofeno</p>	<p>-CH₂CH₂O-</p>	<p>(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)etil 2-(3-benzoilfenil)propanoato</p> 
		<p>Composto 38</p>

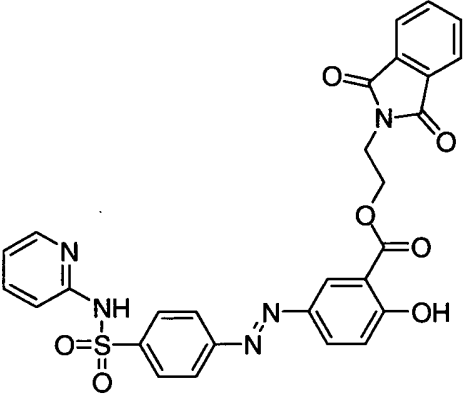
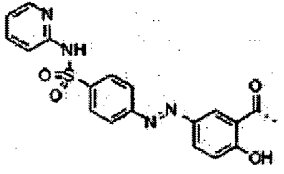
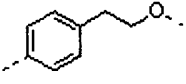
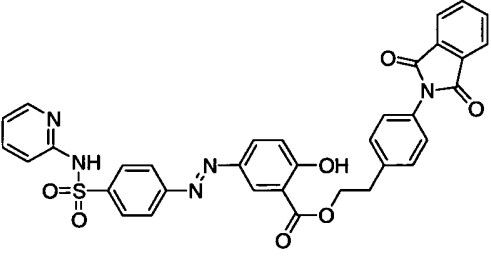
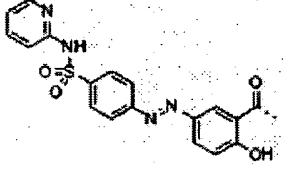
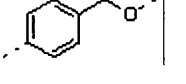
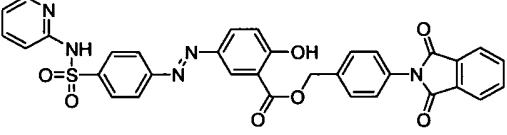
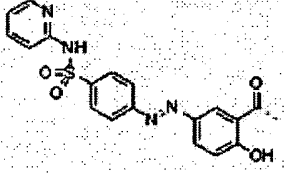
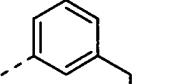
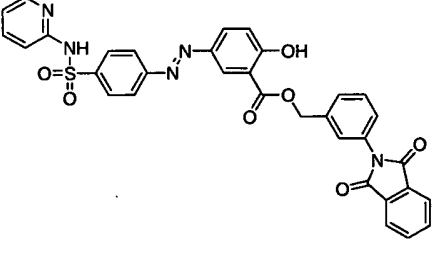
 <p>cetoprofeno</p>		<p>4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil etil 2-(3-benzoilfenil)propanoato</p>  <p>Composto 39</p>
 <p>cetoprofeno</p>		<p>4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil metil 2-(3-benzoilfenil)propanoato</p>  <p>Composto 40</p>
 <p>cetoprofeno</p>		<p>3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil metil 2-(3-benzoilfenil)propanoato</p>  <p>Composto 41</p>
 <p>cetoprofeno</p>		<p>-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenil metil 2-(3-benzoilfenil)propanoato</p>  <p>Composto 42</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>Composto 43</p>

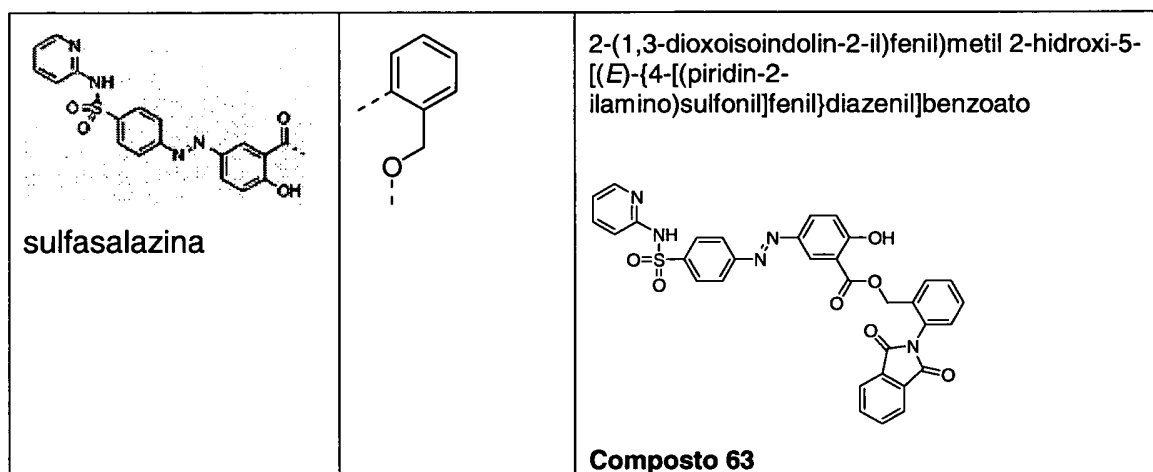
 <p>indometacina</p>	<p>-CH₂O-</p>	<p>(1,3-dioxo-1,3-diidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)metil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1<i>H</i>-indol-3-il]acetato</p>  <p>Composto 44</p>
 <p>indometacina</p>	<p>-CH₂CH₂O-</p>	<p>(1,3-dioxo-1,3-diidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il) etil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1<i>H</i>-indol-3-il]acetato</p>  <p>Composto 45</p>
 <p>indometacina</p>		<p>(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1<i>H</i>-indol-3-il]acetato</p>  <p>Composto 46</p>
 <p>indometacina</p>		<p>(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1<i>H</i>-indol-3-il]acetato</p>

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

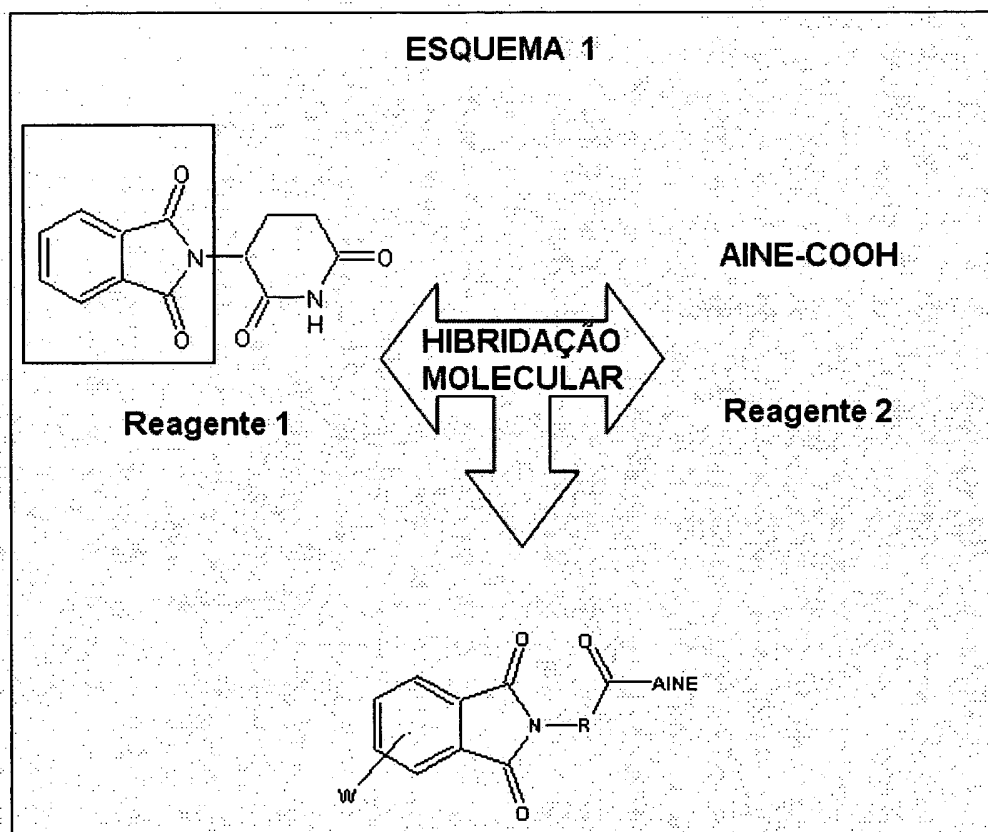
<p>olsalazina</p> 		 <p>Composto 50</p>
<p>olsalazina</p> 	<p>-CH₂O-</p>	<p>bis-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)metil-3,3'-(<i>E</i>)-diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxi benzoato)</p>  <p>Composto 51</p>
<p>olsalazina</p> 	<p>-CH₂CH₂O-</p>	<p>bis-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)etil-3,3'-(<i>E</i>)-diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxi benzoato)</p>  <p>Composto 52</p>
<p>olsalazina</p> 		<p>bis-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil-3,3'-(<i>E</i>)-diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxi benzoato)</p>  <p>Composto 53</p>
<p>olsalazina</p> 		<p>bis-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil-3,3'-(<i>E</i>)-diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxi benzoato)</p>  <p>Composto 54</p>
<p>olsalazina</p> 		<p>bis-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil-3,3'-(<i>E</i>)-diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxi benzoato)</p>  <p>Composto 55</p>

 <p>olsalazina</p>		<p>bis-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)metil-3,3'-(<i>E</i>)-diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxi benzoato)</p>  <p>Composto 56</p>
 <p>sulfasalazina</p>	<p>-NH-</p>	<p>4-((<i>E</i>)-[3-(hidrazinocarbonil-N-(1,3-dioxoisindolin-2-il))-4-hidroxi fenil] diazenil)-<i>N</i>-piridin-2-ilbenzenosulfonamida</p>  <p>Composto 57</p>
 <p>sulfasalazina</p>	<p>-CH₂O-</p>	<p>(1,3-dioxo-1,3-diidro-2<i>H</i>-isindol-2-il)metil 2-hidroxi-5-[(<i>E</i>)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil} diazenil]benzoato</p>  <p>Composto 58</p>
 <p>sulfasalazina</p>	<p>-CH₂CH₂O-</p>	<p>(1,3-dioxo-1,3-diidro-2<i>H</i>-isindol-2-il)etil 2-hidroxi-5-[(<i>E</i>)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil} diazenil]benzoato</p>

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



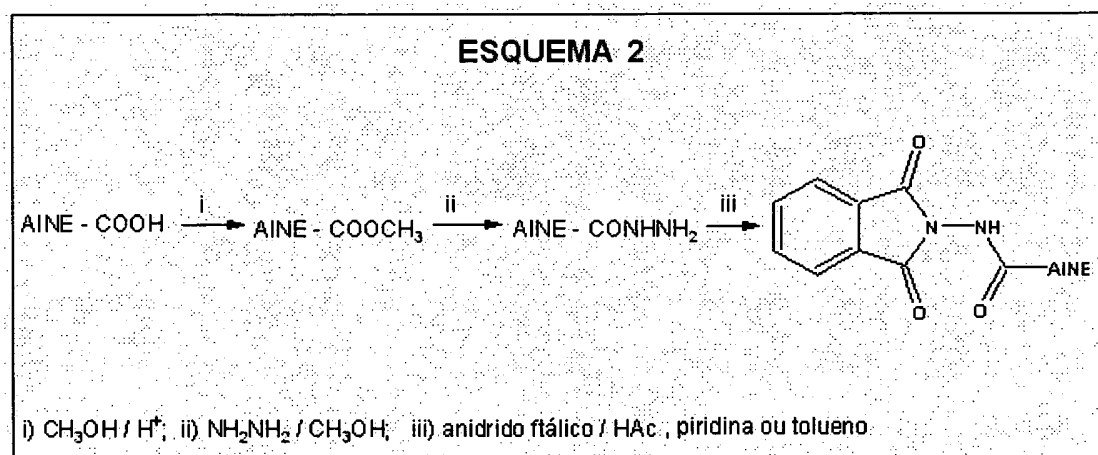
O processo da invenção permite obter derivados ftalimídicos de AINEs com rendimento surpreendentemente bom. O Esquema 1 ilustra a rota sintética de preparação dos ditos derivados da invenção, rota essa que se caracteriza por apresentar poucas etapas sintéticas, partindo-se de compostos comercialmente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



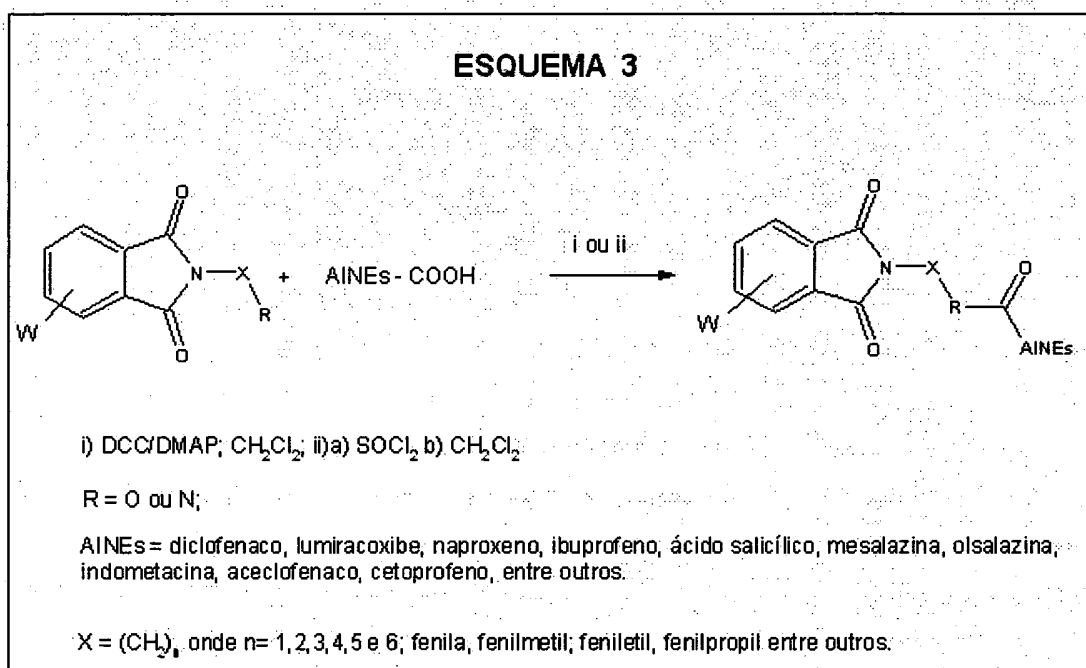
Os derivados ftalimídicos da presente invenção foram planejados através de sínteses convergentes, utilizando reações clássicas como: (i) Substituição Nucleofílica Regioseletiva; (ii) Adição Nucleofílica à Carbonila; (iii) Condensação para formação da imida.

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 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; (b) Substituição nucleofílica pela hidrazina; (c) Condensação, sob aquecimento, de amins devidamente funcionalizadas ao anidrido ftálico usando como solventes, por exemplo, ácido acético ou piridina. Neste processo, o aquecimento pode ser substituído por radiação de 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.

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 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 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 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, um carreador farmacologicamente 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 composto ativo da invenção, um carreador farmacologicamente aceitável, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, polioxietileno de sorbitano, surfactante de éster de ácido graxo ou lecitina.

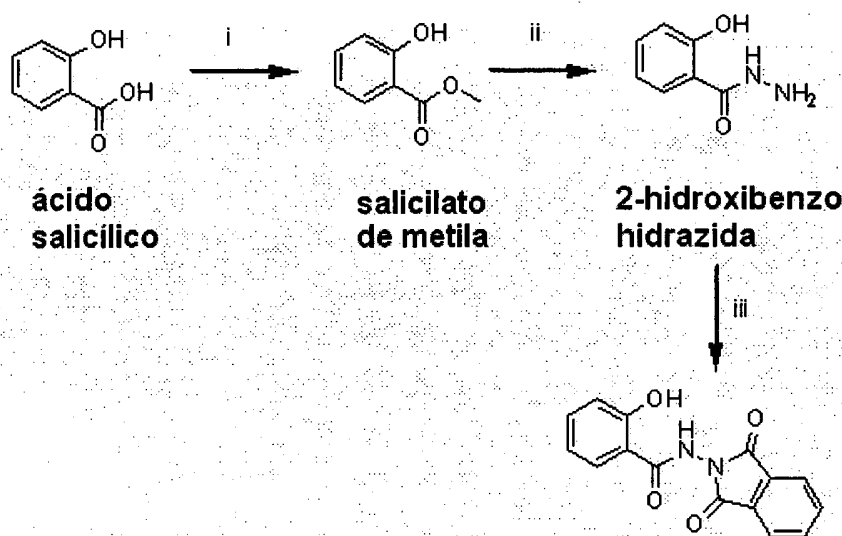
A seguir são apresentados, a título de exemplo, concretizações da preparação dos derivados ftalimídicos de AINEs da invenção. No entanto, deve ser entendido que tais exemplos são providos somente para finalidade ilustrativa e que várias modificações ou mudanças, à luz das concretizações aqui reveladas,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

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

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:



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

A seguir são descritas detalhadamente as etapas do processo de obtenção de derivados ftalimídicos de ácido salicílico.

1.1. Síntese do salicilato de metila:

O salicilato de metila pode ser preparado com de acordo com as técnicas conhecidas ou adquirido comercialmente.

1.2. Síntese do intermediário 2-hidroxibenzohidrazida

Em um balão de 125 mL, adicionar 10 mL de salicilato de metila (77,5 mmol), 50 mL de metanol e 31 mL de hidrato de hidrazina. A reação é mantida sob refluxo e agitação por 16 horas até que a cromatografia em camada delgada indique o término da reação (Fase móvel: 90% diclorometano; 10% metanol).

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 (C₇H₈O₂N; PM=152,14; rendimento: 90%).

O espectro de RMN H¹ (400MHz; DMSO_d) é o seguinte: δ 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.

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 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 gelada para fornecer 787 mg de um sólido branco (C₁₅H₁₀N₂O₄; PM=282,06; faixa de fusão: 241°-244°C; rendimento: 85%).

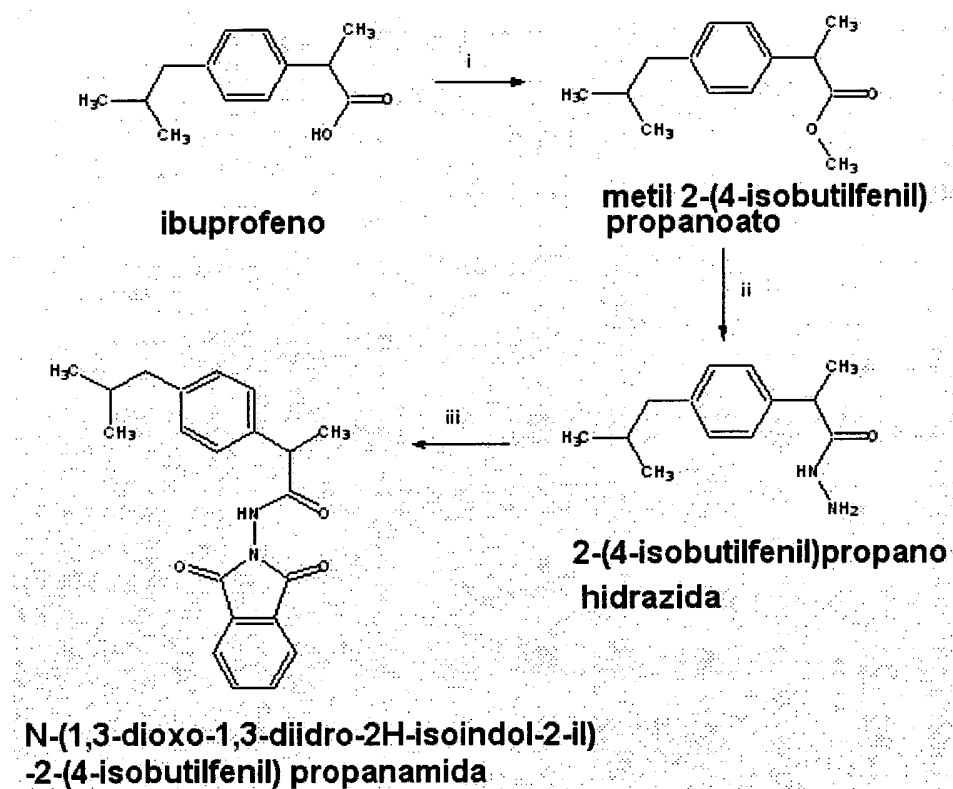
O espectro de RMN H¹ (400MHz; DMSO_d) é o seguinte: δ 6,99-7,08 (2H); 7,51 (ddd; 1H; J_{orto}=8,36 Hz e J_{meta}=1,71 Hz); 7,94 (dd; 1H; J_{orto}=7,85 Hz e J_{meta}=1,71 Hz); 7,96 (m; 2H; J_{orto}=8,7 Hz e J_{meta}=2,73 Hz); 8,02 (m; 2H; J_{orto}=8,7 Hz e J_{meta}=2,73 Hz); 11,10 (1H) ppm.

O espectro de RMN C^{13} (400MHz; DMSO d_6) é o seguinte: δ 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

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:



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

Em um balão de 125 mL, foram adicionados 0,3 g (1,45 mmol) de ibuprofeno, 20 mL de metanol (CH₃OH) e 2 gotas de ácido sulfúrico (H₂SO₄). 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) (C₁₄H₂₀O₂; PM= 220,3; rendimento: 100%).

O espectro de RMN H¹ (400MHz; DMSO^d) 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 (CH₃OH) 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.

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 (C₁₃H₂₀N₂O; PM= 220,3; rendimento: 58%).

O espectro de RMN H¹ (400MHz; DMSO^d) foi o seguinte: δ 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.

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 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 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. (C₂₁H₂₂N₂O₃; PM= 350,41; rendimento: 78%).

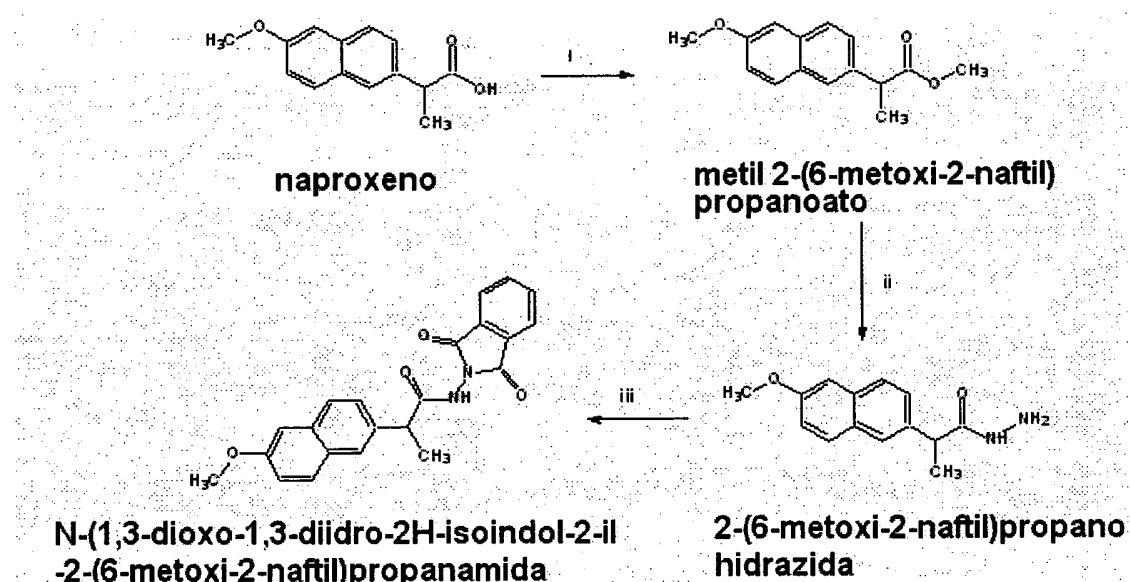
O espectro de RMN H^1 (400MHz; DMSO d) foi o seguinte: δ 0,86 (d; 6H); 1,39 (d; 3H); 1,81 (m; 1H); 2,41 (d; 2H); 3,64 (q; 1H); 7,11 (dd; J= 8,0 Hz; 2H); 7,19 (dd; J= 8,0 Hz; 2H); 7,89 (m; J= 9,2 Hz; 2H); 7,94 (s; 1H); 8,11 (m; 2H) ppm.

O espectro de RMN C^{13} (400MHz; DMSO d) foi o seguinte: δ 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.

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 (C₁₅H₁₆O₃; PM=244,11; rendimento: 100%).

O espectro de RMN H¹ (400MHz; DMSO^d) foi o seguinte: δ 1,47 (d; 3H); 3,59 (s; 3H); 3,86 (s; 3H); 3,94 (q; 1H); 7,15 (dd; 1H; J_{orto}=8,7 Hz e J_{meta}=2,56 Hz); 7,29 (d; 1H; J_{meta}=2,56 Hz); 7,38 (dd; 1H; J_{orto}=8,53 Hz e J_{meta}=1,87 Hz); 7,72 (d; 1H); 7,79 (J_{orto}= 8,87 Hz; 2H) ppm.

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte: ν 2976 (C-H CH₂ e CH₃); ν 1739,7 (C=O éster); δ 1604, 1450 (C-H aromático); ν 1267 (C-O) cm⁻¹.

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 branca com faixa de fusão entre 129°C-133°C (C₁₄H₁₆N₂O₂ ; PM= 244,11; rendimento: 76%).

O espectro de RMN H¹ (400MHz; DMSOd) foi o seguinte: δ 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; 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: ν 3296 (N-H); 2956 (C-H CH₂ e CH₃); ν 1637 (C=O hidrazida); δ 1604, 1450 (C-H aromático); ν 1261 (C-O); ν 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 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: 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%).

O espectro de RMN H^1 (400MHz; DMSO d) foi o seguinte: δ 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.

O espectro de RMN C^{13} (400MHz; DMSO d) foi o seguinte: δ 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.

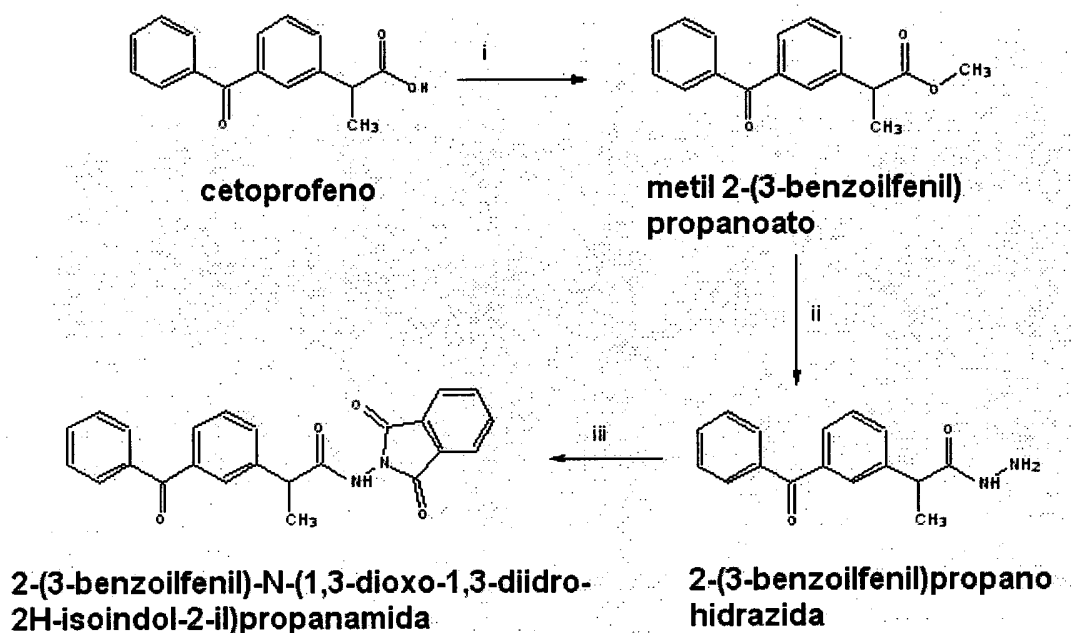
O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte: ν 3276 (N-H); ν 3030 (C-H aromático); 2956 (C-H CH_2 e CH_3); ν 1793 e 1741 (C=O imida); ν 1685 (C=O hidrazida); δ 1606, 1467 (C-H aromático); ν 1263 (C-O); ν 1209 (C-N) cm^{-1} .

EXEMPLO 4

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

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

P



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

4.1. Síntese do intermediário metil 2-(3-benzoilfenil)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. (C₁₇H₁₆O₃; PM=268,11; rendimento: 100%).

O espectro de RMN H^1 (400MHz; DMSO d) foi o seguinte: δ 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; DMSO d) foi o seguinte: δ 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 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 lavado com água gelada para fornecer 0,505 g de um sólido branco com faixa de fusão entre °C (C₂₄H₁₈N₂O₄; PM= 542,52; rendimento: 68%).

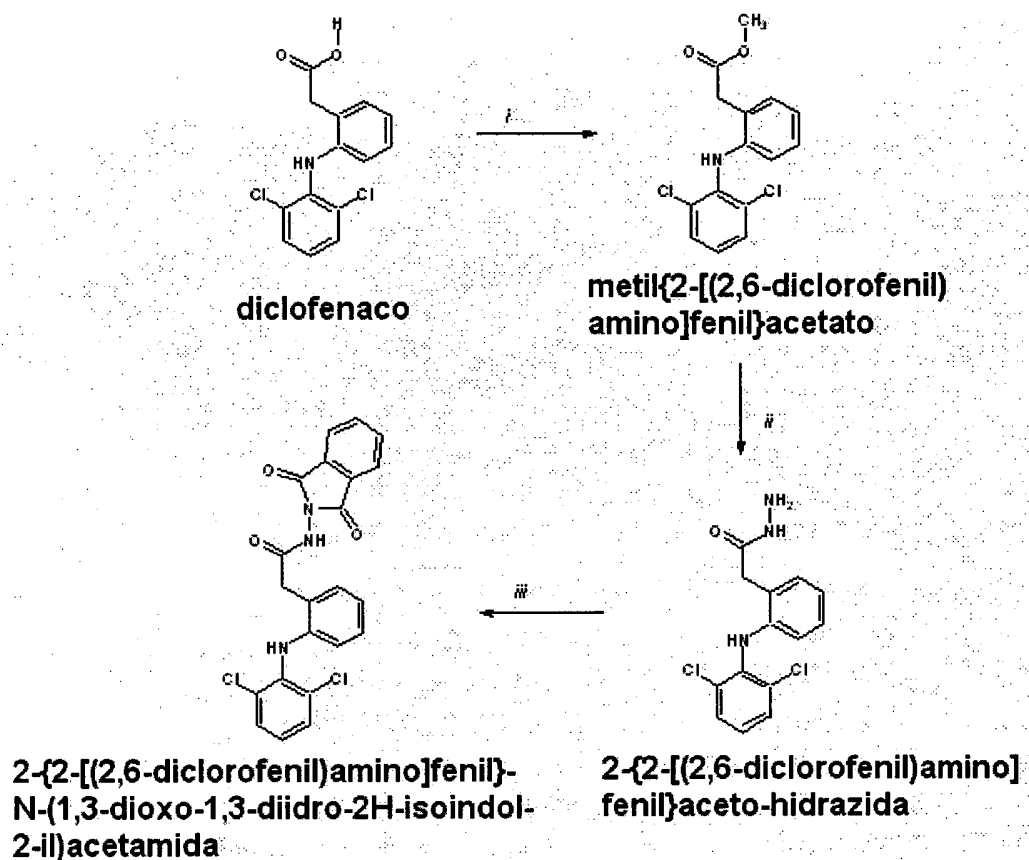
O espectro de RMN H¹ (400MHz; DMSOd) foi o seguinte: δ 1,45 (d; 3H); 4,01 (s; 1H); 7,58 (dd; 1H; J_{orto}= 8,1 Hz); 7,66 (dd); 7,78 (dd); 7,94 (m); 8,13 (m; 2H); 8,07 (m; 2H) 9,16 (s; 1H) ppm.

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte: ν 3276 (N-H); ν 3030 (C-H aromático); 2956 (C-H CH₂ e CH₃); ν 1793 e 1741 (C=O imida); ν 1685 (C=O hidrazida); δ1606, 1467 (C-H aromático); ν 1263 (C-O); ν 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 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.

5.1. 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%CH₂Cl₂: 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; C₁₅H₁₃Cl₂NO₂).

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 horas até que o acompanhamento reacional por cromatografia em camada delgada (C.C.D.) indicasse o término da reação (Fase móvel: 90%CH₂Cl₂:10% MeOH). O volume reacional foi reduzido a ~8 mL, adicionou-se gelo à mistura reacional (~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; C₁₄H₁₃Cl₂N₃O).

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 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%CH₂Cl₂:10% 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; C₂₂H₁₅Cl₂N₃O₃).

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte: ν 3276 (N-H); ν 3030 (C-H aromático); 2956 (C-H CH₂ e CH₃); ν 1793 e 1741 (C=O imida); ν 1685 (C=O hidrazida); δ 1606, 1467 (C-H aromático); ν 1263 (C-O); ν 1209 (C-N) cm⁻¹.

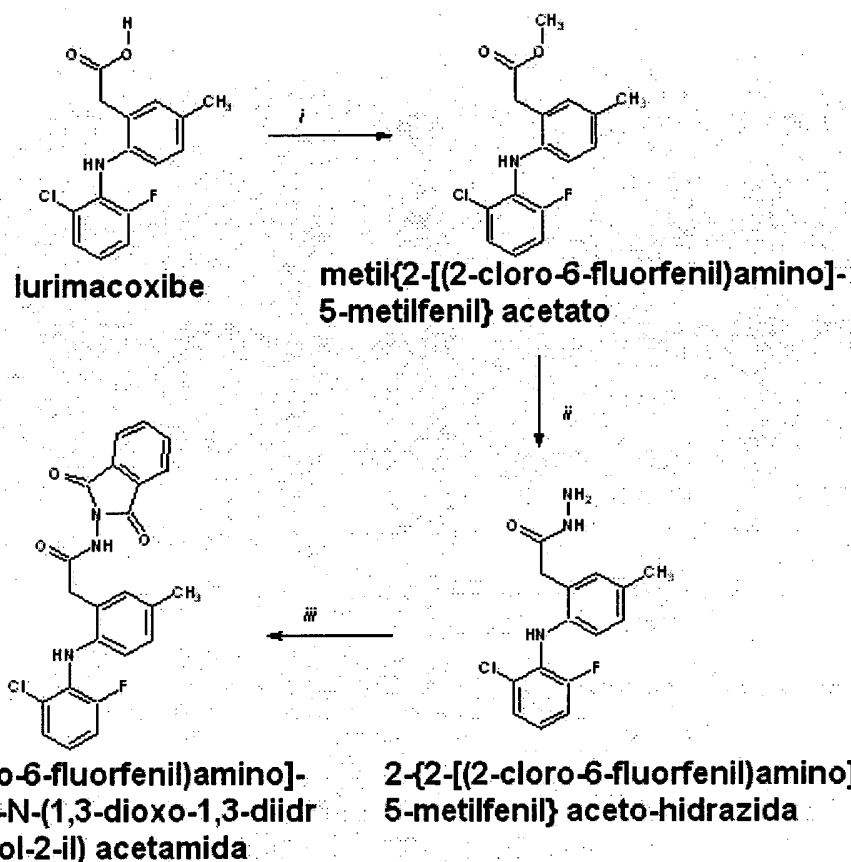
O espectro de RMN H¹ (400MHz; DMSO d) foi o seguinte: δ 11,1 (N-H; 1H); 7,95 (m; 4H); 7,52 (dd; 1H); 7,50 (dd; 1H); 7,46 (d; 1H); 7,31 (N-H; d); 7,17 (ddd; 1H); 7,08 (ddd; 1H); 6,91 (ddd; 1H); 3,82 (s; 2H) ppm.

O espectro de RMN C¹³ (400MHz; DMSO d) foi o seguinte: δ 170,68; 164,81; 142,77; 136,96; 135,20; 129,37; 129,06; 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

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.

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%CH₂Cl₂:10% MeOH). O volume reacional é reduzido a ~15 mL, adicionou-se gelo à mistura reacional (~ 4 mL) e o pH foi neutralizado utilizando

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; C₁₆H₁₅ClFNO₂).

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 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%CH₂Cl₂:10% MeOH). O volume reacional é reduzido a ~8 mL, adicionou-se gelo à mistura reacional (~ 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 400 mg (80%) da hidrazida de lumiracoxibe. (faixa fusão=166,4°C-171°C; PM = 307,74; C₁₅H₁₅ClFN₃O).

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 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%CH₂Cl₂:10% 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; C₂₃H₁₇ClFN₃O₃).

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte: ν 3282 (N-H); ν 3025 (C-H aromático); 2917 (C-H CH₂ e CH₃); ν 1789 e 1737 (C=O imida); ν 1677 (C=O hidrazida); δ 1603, 1454 (C-H aromático); ν 1271 (C-O); ν 1215 (C-N) cm⁻¹.

O espectro de RMN H¹ (400MHz; DMSO-d) foi o seguinte: δ 7,95 (m; 2H); 7,61 (dd; 1H); 7,37 (m; 2H); 7,12 (dd; 1H); 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.

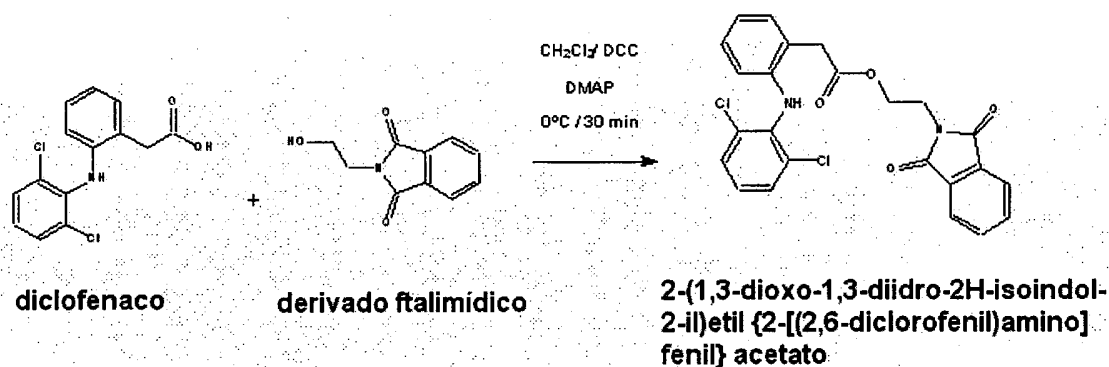
O espectro de RMN C¹³ (400MHz; DMSO-d) foi o seguinte: δ 170,68; 163,6; 156,21; 150,17; 149,7; 133,29; 133,09; 132,6; 131,16; 130,85; 128,94; 126,85; 125,64; 125,07; 123,85; 119,31; 116,8; 166,1; 114,6; 107,01; 36,36; 21,05 ppm.

EXEMPLO 7

Esta síntese refere-se aos derivados híbridos (recíprocos) de diclofenaco conforme os esquemas referentes 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; C₂₄H₁₈Cl₂N₂O₄).

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte: ν 3336 (N-H); ν 3067 (C-H aromático); 2917 (C-H CH₂); ν 1773 e 1716 (C=O imida); δ 1576, 1565, 1451 (C-H aromático); ν 1270 (C-O); ν 1213 (C-N) cm⁻¹.

O espectro de RMN H¹ (400MHz; DMSO_d) foi o seguinte: δ 7,8 (m; 4H); 7,45 (dd; 2H; J_o=8,05 Hz); 7,17 (dd; 1H); 7,09

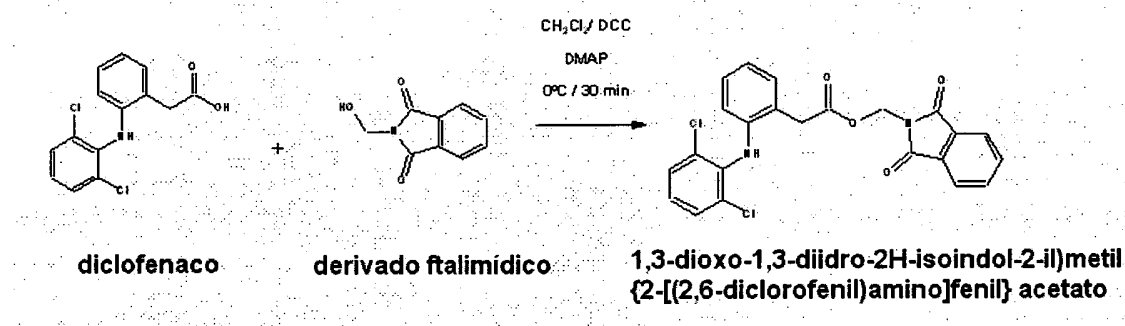
(dd; 1H); 6,99 (ddd; 1H; $J_o=7,7$ Hz e $J_m= 1,6$ Hz); 6,83 (N-H; s; 1H); 6,75 (ddd; 1H; $J_o= 7,6$ Hz); 6,17 (dd; 1H; $J_o=8,05$ Hz); 4,31 (t; 2H); 3,86 (t; 2H); 3,72 (s; 2H) ppm.

O espectro de RMN C^{13} (400MHz; DMSO d) foi o seguinte: δ 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 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°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 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; C₂₃H₁₆Cl₂N₂O₄).

O espectro de Infravermelho (pastilha KBr) foi o seguinte: ν 3388 (N-H); ν 3028 (C-H aromático); 2922 (C-H CH₂); ν 1778 e 1729 (C=O imida); δ 1590, 1561, 1451 (C-H aromático); ν 1274 (C-O); ν 1211 (C-N) cm⁻¹.

O espectro de RMN H¹ (400MHz; DMSO_d) foi o seguinte: δ 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= 1,6Hz); 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 C¹³ (400MHz; DMSO_d) foi o seguinte: δ 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)

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 μ 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 capacidade de inibir a citocina pró-inflamatória TNF- α que está presente em grandes concentrações em processos inflamatórios crônicos, como por exemplo, artrite reumatóide e doença de Chron.

EXEMPLO 8

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 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 μ mol/Kg.

Conforme mostrado na Figura 1, o composto do Exemplo 1.3 apresentou atividade antiinflamatória significativa 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

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 100 μ mol/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-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 por via oral na dose única de 100 μ mol/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 naproxeno, utilizado como AINE padrão neste teste.

È 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 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 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

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 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 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 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-dihidro-2H-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.

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.

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 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 = 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.

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**)

A área total de lesões foi de 2,9 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.

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.

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 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 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 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 **(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 classificá-lo como grau zero.

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

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 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).

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 $\mu\text{mol/Kg}$.

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-hidroxi-benzamida (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

	Controle Goma arábica 5%	Composto			
		Exemplo 1.3	Exemplo 3.3	Exemplo 4.3	Exemplo 5.3
Média	65,83	54,5	37,8	40,8	55,1
% de Inibição	0	17,2	42,5	37,9	16,2
EPM	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.

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.

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 CO₂, e tiveram seus estômagos removidos, abertos no sentido da maior curvatura e lavados com salina.

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 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 ± E. P. M.

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

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, 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, 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.

Análise estatística

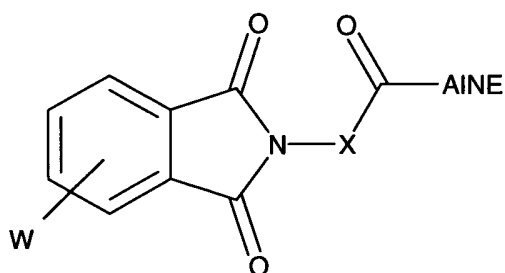
Os níveis de significância entre os grupos experimentais e o controle foram feitos utilizando-se o Teste T de Student. Os valores foram considerados significativos quando $*P < 0,05$. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média, conforme indicado nas legendas das figuras.

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, NO₂, NH₂, OH, OCH₃, OCF₃, CF₃; CH₃;

X é selecionado do grupo consistindo de: -(CH₂)_nO-, 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, CH₂-2-hidroxi-tiofeno, CH₂-3-hidroxi-tiofeno, CH₂-2-hidroxi-furano, CH₂-3-hidroxi-

furano, CH₂CH₂-2-hidroxi-tiofeno, CH₂CH₂-3-hidroxi-tiofeno, CH₂CH₂-2-hidroxi-furano, CH₂CH₂-3-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, CH₂-2-amino-tiofeno, CH₂-3-amino-tiofeno, CH₂-2-amino-furano, CH₂-3-amino-furano, CH₂CH₂-2-amino-tiofeno, CH₂CH₂-3-amino-tiofeno, CH₂CH₂-2-amino-furano, CH₂CH₂-3-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-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

- (4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil) acetato - Composto 4
- 4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzil 2-(2-(2,6-diclorofenil amino)fenil) acetato - Composto 5
- 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzil 2-(2-(2,6-diclorofenil amino)fenil) acetato - Composto 6
- 2-(1,3-dioxoisindolin-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-dioxoisindolin-2-il)acetamida - Composto 8
- (1,3-dioxoisindolin-2-il)metil 2-(2-(2-cloro-6-fluor fenilamino)-5metilfenil)acetato - Composto 9
- (1,3-dioxoisindolin-2-il)etil 2-(2-(2-cloro-6-fluorfenil amino)-5metilfenil)acetato - Composto 10
- 2-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenil)etil 2-(2-(2-cloro-6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato - Composto 11
- (4-(1,3-(dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato - Composto 12
- (3-(1,3-(dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato - Composto 13
- (2-(1,3-(dioxoisindolin-2-il)fenil)metil 2-(2-(2-cloro-6-flúor fenilamino)-5-metilfenil)acetato - Composto 14
- 2-(2-metoxinaftaleno-6-il)-N-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanamida - Composto 15
- (1,3-dioxoisindolin-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
- 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
- 2-hidroxi-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzamida - Composto 22
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-hidroxibenzoato - Composto 23
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil 2-hidroxibenzoato - Composto 24
- 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil) etil 2-hidroxi benzoato - Composto 25
- 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxi benzoato - Composto 26
- (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxi benzoato - Composto 27
- (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil) metil 2-hidroxi benzoato - Composto 28
- 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
- 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
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
- 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
- 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

-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

-(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

-(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

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

-(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

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

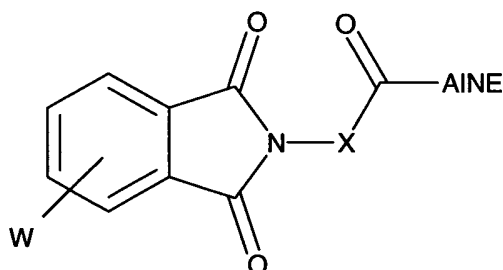
- bis-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)etil-3,3'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis(6-hidroxibenzoato) - Composto 52

- 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
- 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-
il))-4-hidroxifenil]diazetil}-N-piridin-2-
ilbenzenosulfonamida - Composto 57
- (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)metil 2-hidroxi-5-
[(E)-{4-[(piridin-2-
ilamino)sulfonil]fenil}diazetil]benzoato - Composto 58
- (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)etil 2-hidroxi-5-
[(E)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}
diazetil]benzoato - Composto 59
- (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-hidroxi-5-[(E)-
{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazetil]benzoato -
Composto 60
- 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-hidroxi-5-[(E)-
{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazetil]benzoato -
Composto 61
- 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2-hidroxi-5-[(E)-
{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazetil]benzoato -
Composto 62

- 2-(1,3-dioxoisindolin-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 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)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-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 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; (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).

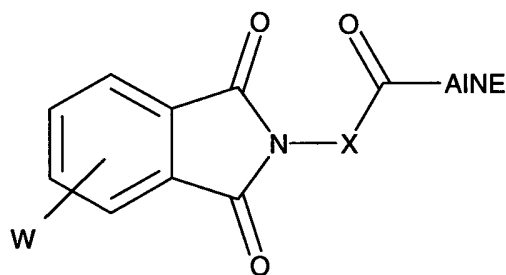
6. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo fato de que na etapa (i) o álcool é metanol, etanol ou propanol.

7. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo fato de que na etapa (ii) a obtenção da hidrazida é 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 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, 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).

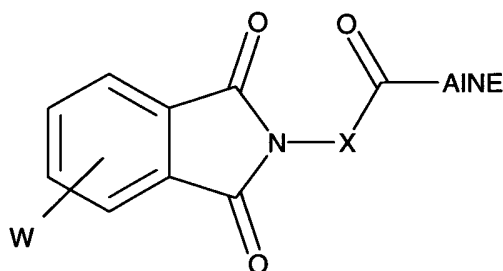
11. Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado pelo fato de que na etapa (i) o derivado ftalimídico funcionalizado é obtido através da reação de condensação de aminas funcionalizadas com anidrido ftálico, ácido ftálico ou haletos do ácido ftálico em solventes apropriados como éter dietílico,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

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).

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.

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 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 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 menos um derivado ftalimídico de compostos antiinflamatórios não-esteróide funcionalizado como definido na reivindicação 1;
- (b) opcionalmente, uma quantidade farmacologicamente 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:

- 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
- (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
- 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
- (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
- 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-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
- (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
- 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
- 2-hidroxi-N-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzamida - Composto 22
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil 2-hidroxibenzoato - Composto 23
- 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
- (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)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
- 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)etil 2-(4-isobutilfenil)propanoato - Composto 32
- (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutilfenil)propanoato - Composto 33
- (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutilfenil)propanoato - Composto 34
- 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil 2(4-isobutilfenil)propanoato - Composto 35
- 2-(3-benzoilfenil)-N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-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-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
- 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
- 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
- (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
- (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

- (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenil)metil[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acetato - Composto 48
- (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
- 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
- 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-il))-4-hidroxifenil]diazetil}}-*N*-piridin-2-il-benzeno sulfonamida - Composto 57
- (1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)metil 2-hidroxi-5-[(*E*)-{4-[(piridin-2-ilamino)sulfonil]fenil}diazetil]benzoato - Composto 58

- (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-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 -

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)-{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.

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-esteróide funcionalizado é selecionado do grupo consistindo de: ácido N-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-hidroxi benzamida; 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) 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-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 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 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-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-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.

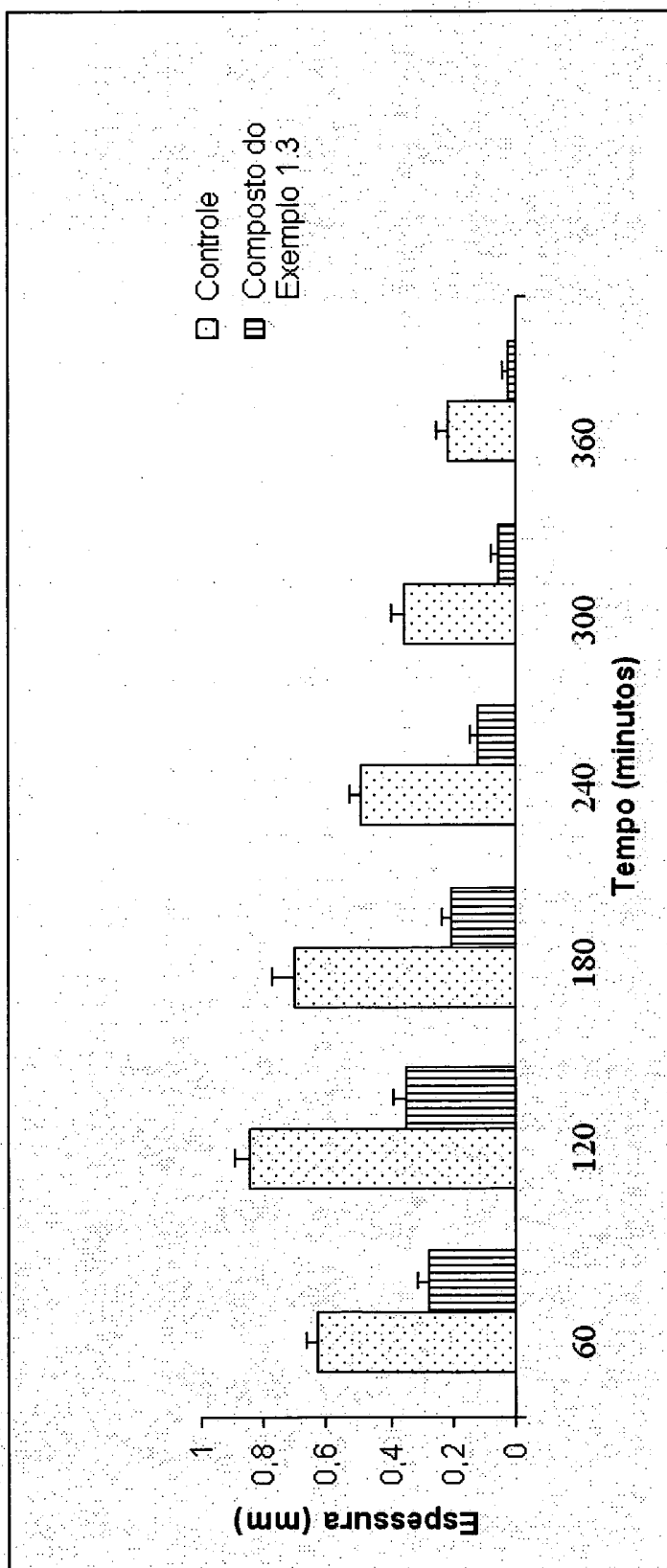


FIGURA 1

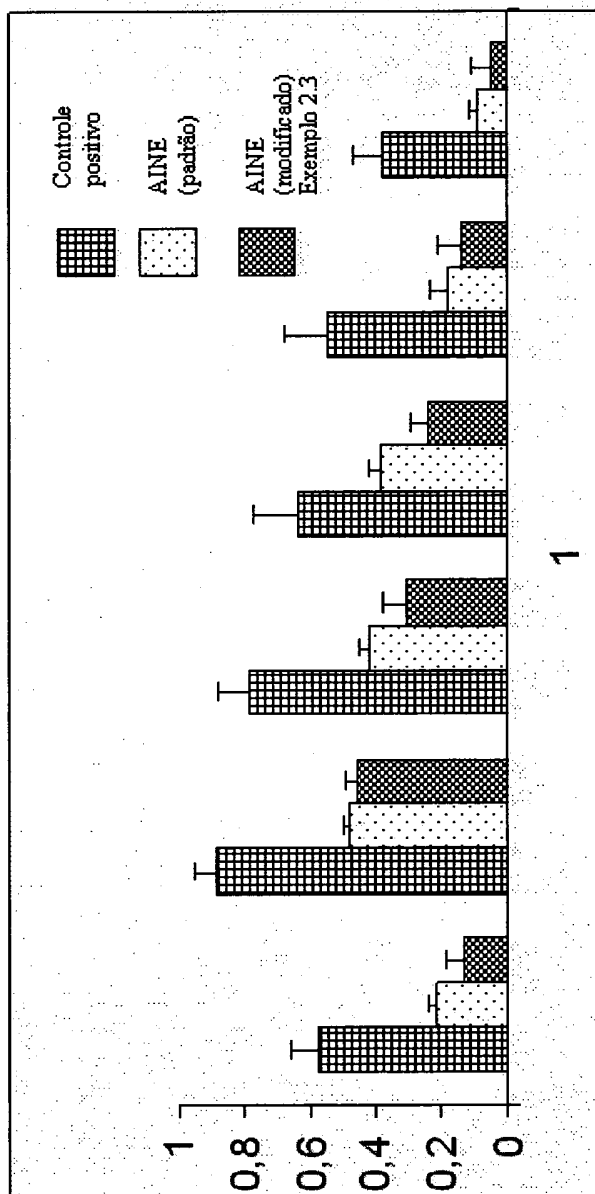


FIGURA 2

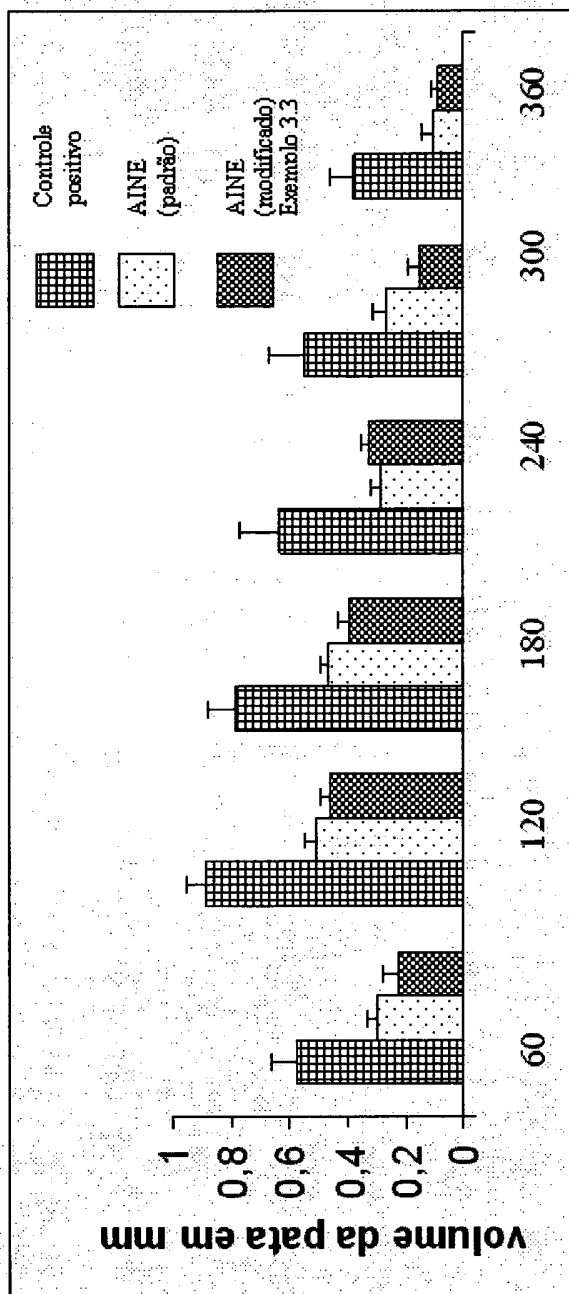


FIGURA 3

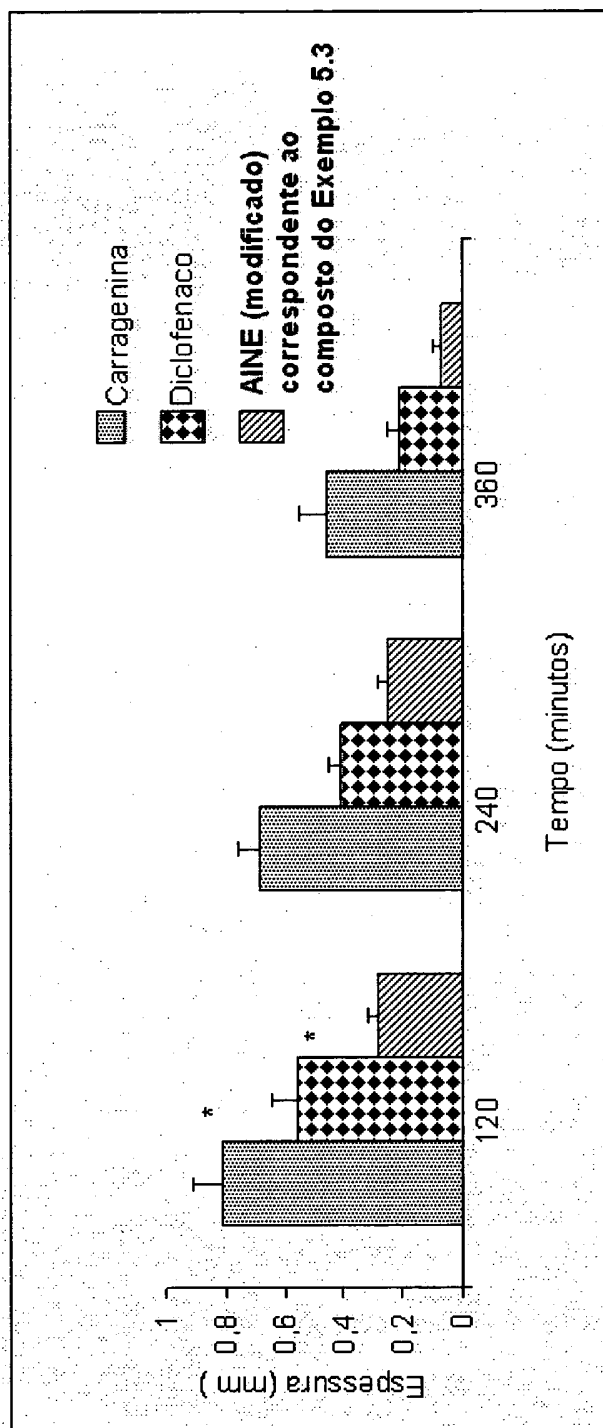


FIGURA 4

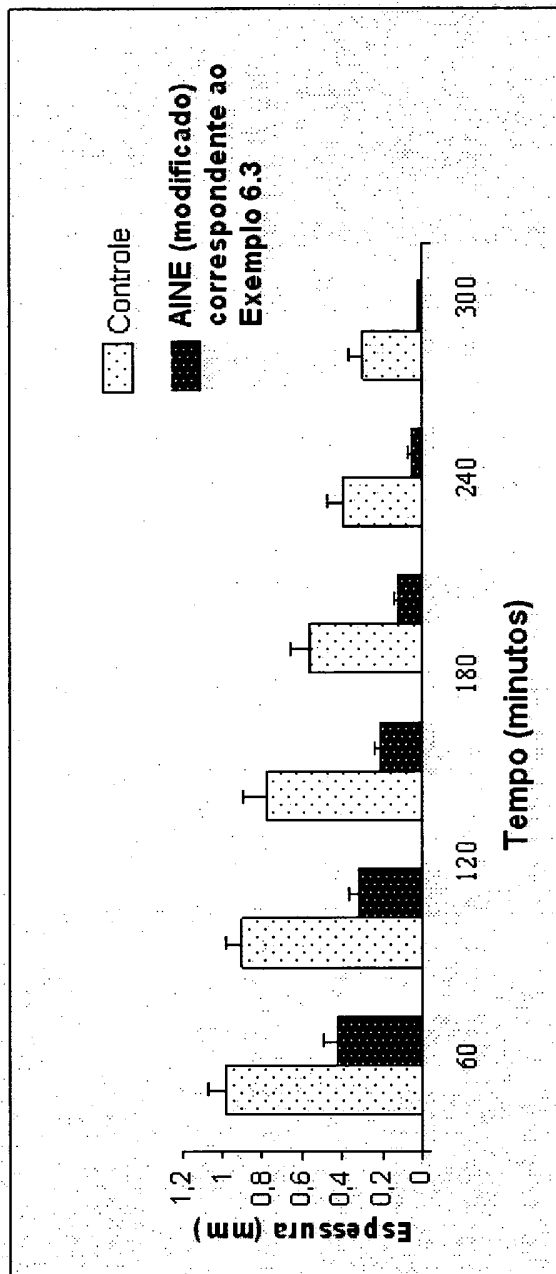


FIGURA 5

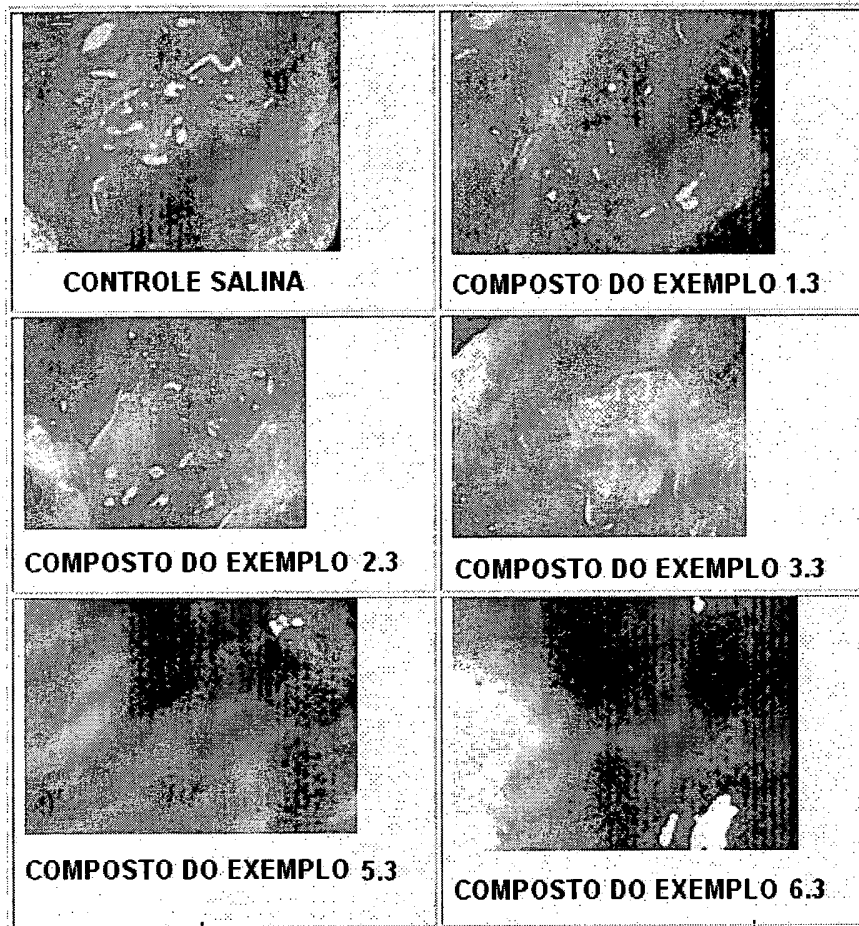


FIGURA 6

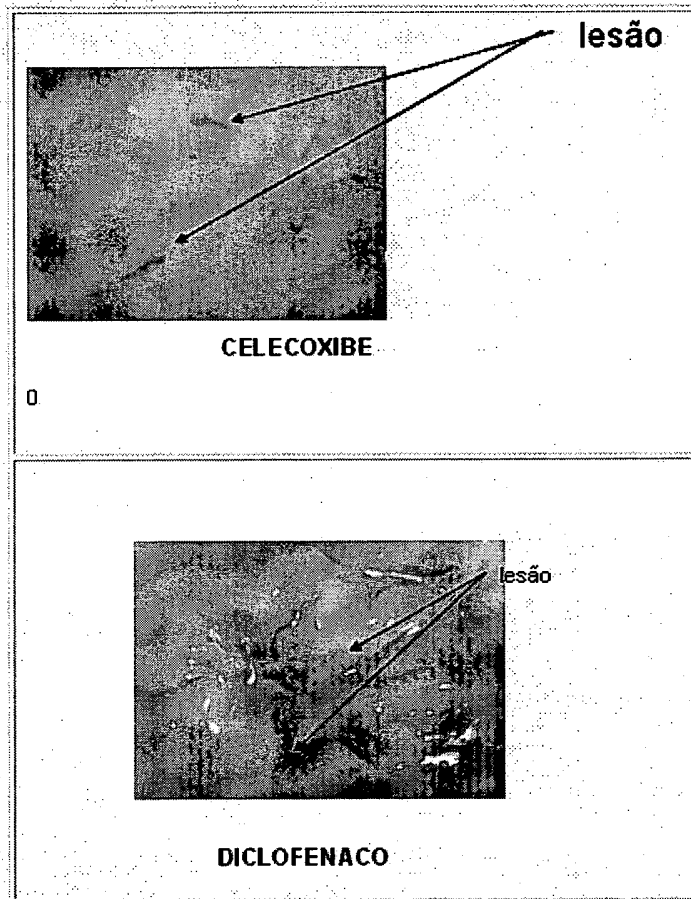


FIGURA 7

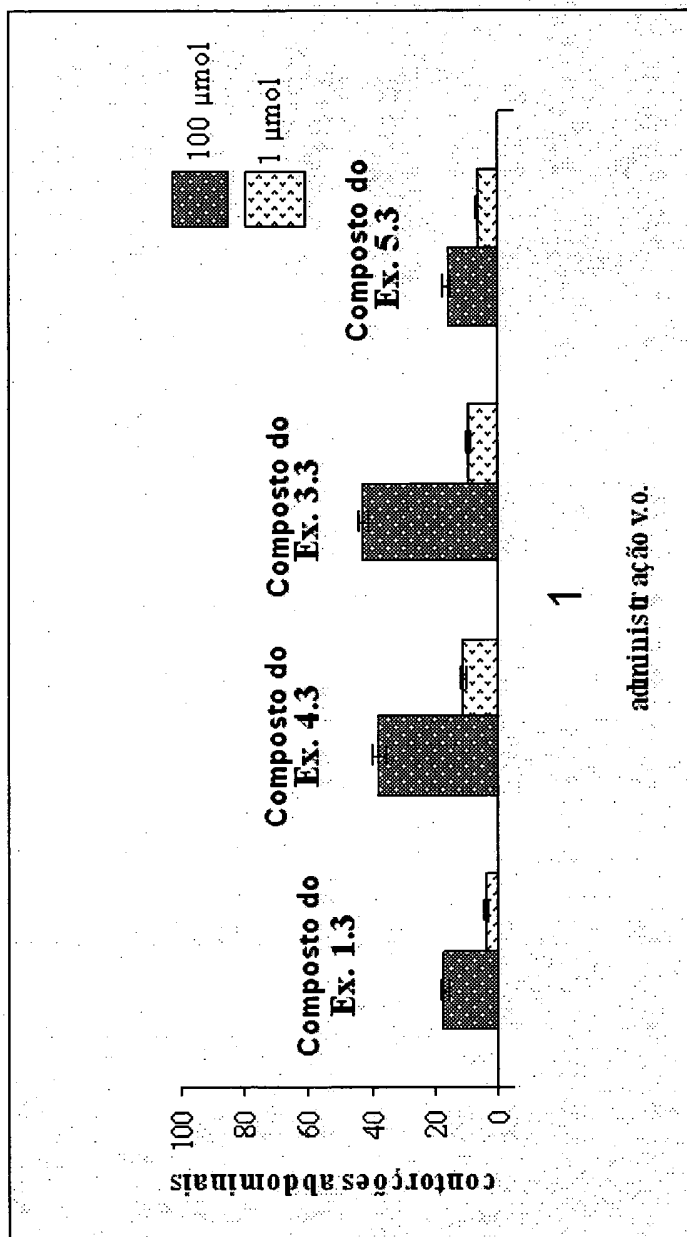


FIGURA 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/BR2010/000099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC (2010.01) C07D 209/48, 209/28, C07C 229/42, 229/40, 57/40, 65/10, 65/34, 209/28, 245/08, A61K 31/4035,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC (2010.01) C07C, C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, esp@cenet data base, Dialog (ChemSearch, Chemical Abstracts, Derwent WPI)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BOURGUIGNON, J. Identical and Nonidentical Twin Drugs. In: Wermuth, C. G. The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, Part III, 15, p. 261-293. I. Introduction p. 262-264 III. Nonidentical Twin Drugs: Dual-Acting Drugs p. 280-286	1-4
A	CN 101053662 A (JIANGSU WUZHONG PHARMACEUTICAL [CN]) 17 October 2007 (2007-10-17) abstract	1-19
A	CENA, C.; Lolli, L.; Lazzarato, L.; Guaita, E.; Morini, G.; Coruzzi, G.; McElroy, S. P.; Megson, I. L.; Fruttero, R.; Gasco, A : "Antiinflammatory, Gastrosparing and Antiplatelet Properties of New NO-Donor Esters of Aspirin" Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 747-754. the whole document	1-19

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27.07.2010

Date of mailing of the international search report

02.08.2010

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2010/000099

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/19649 A2 (CHILDRENS MEDICAL CENTER [US]) 14 May 1998 (1998-05-14) -----	1-4, 20-23
A	BE 772825 A1 (PHARMEDICAL SA LAB) 17 January 1972 (1972-01-17) composition (II), page 3 -----	1-4
A	ISHIZUMI, K.; Mori, K.; Inaba, S.; Yamamoto, H.: "Benzodiazepines. IX. Oxidation of N-Phthalimidoacetylindoles" Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1973, 21, 5, 1027-1030. schema I, composition 5a page 1028 -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2010/000099

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2010/000099

CN 101053662 A	2007-10-17	CN 100556898 C	2009-11-04
-----	-----	-----	-----
WO 9819649 A2	1998-05-14	AT 305301 T	2005-10-15
		AT 405268 T	2008-09-15
		AU 5197398 A	1998-05-29
		AU 746713 B2	2002-05-02
		AU 2319102 A	2002-05-02
		AU 780296 B2	2005-03-17
		AU 2005202596 A1	2005-07-14
		AU 2010200186 A1	2010-02-04
		CA 2270887 A1	1998-05-14
		CA 2514681 A1	1998-05-14
		DE 69734290 D1	2006-02-09
		DE 69738935 D1	2008-10-02
		DK 0963200 T3	2005-10-24
		DK 1586322 T3	2008-12-01
		EP 0963200 A2	1999-12-15
		EP 1586322 A2	2005-10-19
		EP 1920773 A1	2008-05-14
		EP 2143444 A1	2010-01-13
		ES 2253787 T3	2006-06-01
		ES 2313154 T3	2009-03-01
		HK 1028874 A1	2006-05-12
		HK 1083064 A1	2008-12-24
		JP 2002513391 T	2002-05-08
		JP 2009073844 A	2009-04-09
		NZ 336035 A	2002-03-28
		PT 1586322 E	2008-10-27
		US 2007049566 A1	2007-03-01
		US 7435745 B2	2008-10-14
		US 2003191098 A1	2003-10-09
		US 2004248820 A1	2004-12-09
		US 2009036412 A1	2009-02-05
		WO 9819649 A3	1998-06-25
-----	-----	-----	-----
BE 772825 A1	1972-01-17	CH 573929 A5	1976-03-31
		DE 2159920 A1	1972-06-29
		ES 392912 A1	1974-07-01
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2010/000099

IPC (2010.01) A61K 31/196, 31/192, 31/60, 31/405, 31/655, 31/635, A61P 29/00, 7/02

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional Nº

PCT/BR2010/000099

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

IPC (2010.01) C07D 209/48, 209/28, C07C 229/42, 229/40, 57/40, 65/10, 65/34, 209/28, 245/08, A61K 31/4035,

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

IPC (2010.01) C07C, C07D, A61K, A61P

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

EPODOC, esp@cenet data base, Dialog (ChemSearch, Chemical Abstracts, Derwent WPI)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
A	BOURGUIGNON, J. Identical and Nonidentical Twin Drugs. In: Wermuth, C. G. The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, Part III, 15, p. 261-293. I. Introduction p. 262-264 III. Nonidentical Twin Drugs: Dual-Acting Drugs p. 280-286	1-4
A	CN 101053662 A (JIANGSU WUZHONG PHARMACEUTICAL [CN]) 17 outubro 2007 (2007-10-17) Resumo	1-19
A	CENA, C.; Lolli, L.; Lazzarato, L.; Guaita, E.; Morini, G.; Coruzzi, G.; McElroy, S. P.; Megson, I. L.; Fruttero, R.; Gasco, A : "Antiinflammatory, Gastrosparring and Antiplatelet Properties of New NO-Donor Esters of Aspirin" Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 747-754. Documento inteiro	1-19

Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C

Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

- "A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.
- "E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional
- "L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial
- "O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.
- "P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

- "T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflita como depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.
- "X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.
- "Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.
- "&" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional

27 julho 2010

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

02/08/2010

Nome e endereço postal da ISA/BR



INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua Marink Veiga nº 9, 18º andar
cep: 20090-050, Centro - Rio de Janeiro/RJ

Nº de fax:

+55 21 2139-3663

Funcionário autorizado

Cristina Rocha de Almeida Hamelmann

Nº de telefone:

+55 21 2139-3686/3742

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
A	WO 98/19649 A2 (CHILDRENS MEDICAL CENTER [US]) 14 maio 1998 (1998-05-14)	1-4, 20-23
A	----- BE 772825 A1 (PHARMEDICAL SA LAB) 17 janeiro 1972 (1972-01-17) Composto (II), pág. 3	1-4
A	----- ISHIZUMI, K.; Mori, K.; Inaba, S.; Yamamoto, H.: “Benzodiazepines. IX. Oxidation of N-Phthalimidoacetylindoles” Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1973, 21, 5, 1027-1030. Esquema 1, Composto 5a pág. 1028 -----	1-4

Quadro II Observações quando certas reivindicações não puderam ser objeto de pesquisa (Continuação do ponto 2 da primeira página)

Este relatório de pesquisa internacional não foi formulado em relação a certas reivindicações, sob Artigo 17.2).a), pelas seguintes razões:

1. Reivindicações:

porque estas se referem a matéria na qual esta Autoridade não está obrigada a realizar a pesquisa, a saber:

As reivindicações 24 e 25 referem-se a métodos de tratamento do corpo humano por terapia e a tal objeto não compete a esta Autoridade de Busca Internacional realizar pesquisa segundo o Regulamento de Execução do PCT Artigo 17 (2) (a) (i) e Regra 39.1 (iv).

2. Reivindicações:

porque estas se referem a partes do pedido internacional que não estão de acordo com os requisitos estabelecidos, de tal forma que não foi possível realizar uma pesquisa significativa, especificamente:

3. Reivindicações:

porque estas são reivindicações dependentes e não estão redigidas de acordo com os parágrafos segundo e terceiro da Regra 6.4.a).

Quadro III Observações por falta de unidade de invenção (Continuação do ponto da primeira página)

Esta Autoridade de pesquisa internacional encontrou múltiplas invenções neste depósito internacional, a saber:

1. como todas as taxas requeridas para pesquisas adicionais foram pagas pelo depositante dentro do prazo, este relatório de pesquisa cobre todas as reivindicações pesquisáveis.
2. como a pesquisa em todas as reivindicações pesquisáveis pode ser feita sem esforço que justifique pagamento adicional, esta Autoridade não solicitou o pagamento de taxas adicionais.
3. como somente algumas das taxas requeridas para pesquisas adicionais foram pagas pelo depositante dentro do prazo, este relatório internacional de pesquisa cobre somente aquelas reivindicações cujas taxas foram pagas, especificamente as reivindicações:
4. as taxas de pesquisas adicionais requeridas não foram pagas dentro do prazo pelo depositante. Consequentemente, este relatório de pesquisa internacional se limita à invenção mencionada primeiramente nas reivindicações, na qual é coberta pelas reivindicações:

Observações da reclamação

- as taxas adicionais para pesquisas foram acompanhadas pela reclamação do depositante e, se for o caso, pelo pagamento da taxa de reclamação.
- as taxas adicionais para pesquisa foram acompanhadas pela reclamação do depositante mas a taxa de reclamação não foi paga dentro do prazo especificado pela solicitação.
- o pagamento de pesquisas adicionais não acompanha nenhuma reclamação.

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL
 Informação relativa a membros da família da patentes

Depósito internacional N°

PCT/BR2010/000099

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
CN 101053662 A	2007-10-17	CN 100556898 C	2009-11-04
-----	-----	-----	-----
WO 9819649 A2	1998-05-14	AT 305301 T	2005-10-15
		AT 405268 T	2008-09-15
		AU 5197398 A	1998-05-29
		AU 746713 B2	2002-05-02
		AU 2319102 A	2002-05-02
		AU 780296 B2	2005-03-17
		AU 2005202596 A1	2005-07-14
		AU 2010200186 A1	2010-02-04
		CA 2270887 A1	1998-05-14
		CA 2514681 A1	1998-05-14
		DE 69734290 D1	2006-02-09
		DE 69738935 D1	2008-10-02
		DK 0963200 T3	2005-10-24
		DK 1586322 T3	2008-12-01
		EP 0963200 A2	1999-12-15
		EP 1586322 A2	2005-10-19
		EP 1920773 A1	2008-05-14
		EP 2143444 A1	2010-01-13
		ES 2253787 T3	2006-06-01
		ES 2313154 T3	2009-03-01
		HK 1028874 A1	2006-05-12
		HK 1083064 A1	2008-12-24
		JP 2002513391 T	2002-05-08
		JP 2009073844 A	2009-04-09
		NZ 336035 A	2002-03-28
		PT 1586322 E	2008-10-27
		US 2007049566 A1	2007-03-01
		US 7435745 B2	2008-10-14
		US 2003191098 A1	2003-10-09
		US 2004248820 A1	2004-12-09
		US 2009036412 A1	2009-02-05
		WO 9819649 A3	1998-06-25
-----	-----	-----	-----
BE 772825 A1	1972-01-17	CH 573929 A5	1976-03-31
		DE 2159920 A1	1972-06-29
		ES 392912 A1	1974-07-01
-----	-----	-----	-----

Continuação de A. Classificação do Objeto

IPC (2010.01) A61K 31/196, 31/192, 31/60, 31/405, 31/655, 31/635, A61P 29/00, 7/02