

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.179

REQUERENTE: AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION., borte-
americana, industrial, com sede em 685
Third Avenue, New York, N.Y.10017, Estados
Unidos da América do Norte

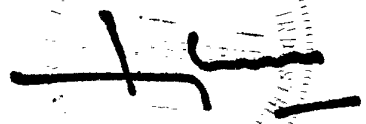
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 1,2',3,5'
(2H)-TETRONAS E DE -/ISOQUINOLINA-4-
(1H),3'-PIRROLIDINA-1,2'3,5'(2H)-TETRONAS
E DE SEUS ANÁLOGOS, ÚTEIS COMO INIBIDORES
DA REDCTASE DE ALDOSE"

INVENTORES: MICHAEL SOTIRIOS MALAMAS

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

12 de Outubro de 1990 No.596,266 nos Estados Unidos da
América do Norte

99.179



AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 1'-AMINO-ESPIRO-[ISOQUINOLINA-4(1H),3'-PIRROLIDINA]-1,2',3,5'(2H)-TETRONAS E DE SEUS ANÁLOGOS, ÚTEIS COMO INIBIDORES DA REDUCTASE DE ALDOSE"

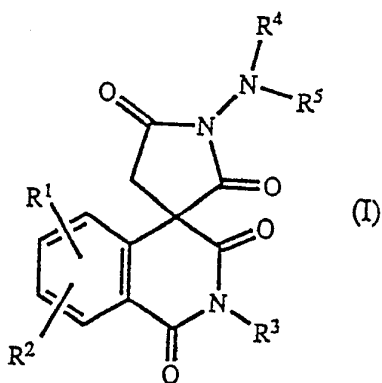
=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

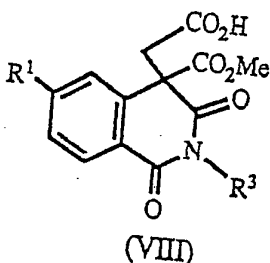
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de 1'-amino-espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetronas e aos seus sais farmacologicamente aceitáveis, a métodos para a sua utilização e a composições farmacêuticas contendo-os. Os compostos de acordo com o presente invento têm propriedades farmacêuticas que os tornam úteis na prevenção ou no tratamento de complicações associadas a diabetes mellitus.

Os compostos apresentam a fórmula (I):

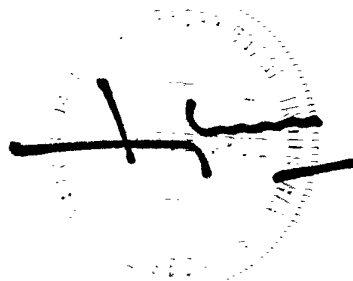


em que R¹ e R² representam, por exemplo, alquilo inferior ou halogéneo; R³ representa, por exemplo, alquilo inferior ou arilo; R⁴ e R⁵ representam, por exemplo, hidrogénio ou alquilo inferior; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

O referido processo consiste, por exemplo, em se fazer reagir um composto de fórmula (VIII):



com um reagente de acoplamento adequado, por exemplo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida/1-hidroxibenzotriazole, num solvente adequado, e se adicionar subsequentemente hidrazina e trietilamina.



Antecedentes do invento

O presente invento diz respeito a 1'-amino-espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetronas e aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, a processos para a sua preparação, a métodos para a utilização destes compostos e a composições farmacêuticas contendo estes compostos. Os compostos de acordo com o presente invento têm propriedades farmacêuticas que os tornam úteis na prevenção ou no tratamento de complicações associadas a diabetes mellitus.

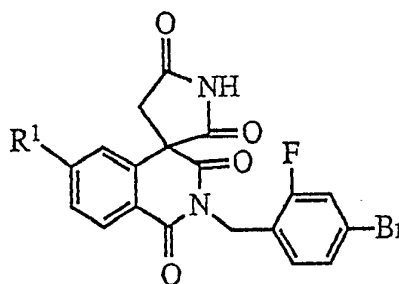
A utilização da insulina e/ou de agentes hipoglicêmicos no tratamento da diabetes mellitus tem prolongado a vida de muitos dos pacientes por ela afectados. Contudo, a sua utilização não tem tido um impacto considerável sobre a evolução de complicações diabéticas tais como a neuropatia, a nefropatia, a retinopatia, as cataratas e as doenças vasculares que acompanham o distúrbio metabólico subjacente. Quase não restam dúvidas sobre a importância do papel desempenhado pela hiperglicemia crónica na génese destas complicações e sobre a grande probabilidade de uma completa normalização da glucose no sangue poder evitar parte, senão todas, estas complicações. Contudo, por diversos motivos, não tem sido possível alcançar uma completa normalização do sangue com as presentes terapias comuns.

As complicações a longo prazo da diabetes desenvolvem-se em tecidos em que a assimilação da glucose não depende da insulina. Nestes tecidos, que incluem o cristalino, a retina, os rins e os nervos periféricos, a hiperglicemia sistémica da diabetes é rapidamente transposta para concentrações levadas de glucose nos tecidos. Em todos estes tecidos este excesso de glucose é rapidamente metabolizado pela via do sorbitol. O intenso fluxo de glucose, induzido pela diabetes, nesta via

parece desencadear uma cadeia de alterações bioquímicas que progridem lentamente até à ocorrência do disfuncionamento celular e da danificação estrutural. A reductase de aldose, a enzima-chave na via do sorbitol, reduz a glucose para sorbitol à custa do cofactor NADPH. Em modelos animais da diabetes, demonstrou-se que os compostos que inibem a reductase de aldose evitam as alterações bioquímicas, funcionais e morfológicas induzidas pela hiperglicemia. Estudos antigos realizados por J.H. Kinoshita e pelos seus colaboradores implicaram a reductase de aldose na etiologia das cataratas diabéticas. Estudos mais recentes forneceram dados inequívocos acerca da importância do papel desempenhado pela reductase de aldose no desencadeamento da nefropatia, da retinopatia e da neuropatia diabéticas (cf. McCaleb e outros, J. Diab. Comp., 2, p.16, 1989; Robinson e outros, Invest. Ophtalmol. Vis. Sci., 30, p. 2285, 1989; Notvest e Inserra, Diabetes, 36, p. 500, 1987).

Técnica precedente

A técnica precedente imediatamente anterior é a de Malamas que no pedido de patente nº 4 927 831 de 22 de Maio de 1990 descreve espiro-isoquinolina-pirrolidina tetronas da fórmula

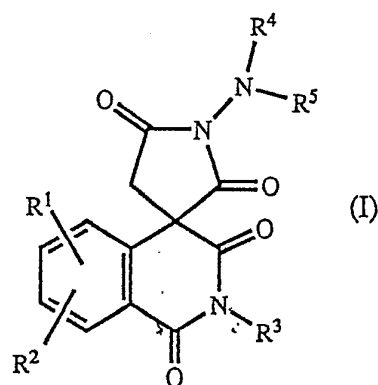


(R¹ representa hidrogénio ou flúor)

úteis como inibidores da reductase de aldose no tratamento de complicações associadas a diabetes e galactosemia.

Sumário do invento

As 1'-amino-espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetronas de acordo com o presente invento são representadas pela fórmula I,



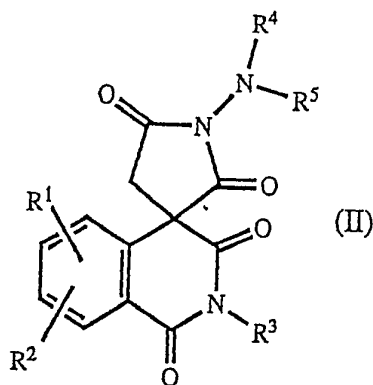
em que

R¹ e R² representam, independentemente um do outro, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, halogéneo, alcoxi inferior com 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, arilo ou aril(alquil inferior)oxi, em que arilo contém 6 a 10 átomos de carbono e alquilo inferior contém 1 a 6 átomos de carbono;

R³ representa alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono, arilo, aril(alquilo inferior) ou aril(alquilo inferior) substituído com di-halogéneo, em que arilo contém 6 a 10 átomos de carbono e alquilo inferior contém 1 a 6 átomos de carbono;

R^4 e R^5 representam, independentemente um do outro, hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, arilo ou aril(alquilo inferior), em que arilo contém 6 a 10 átomos de carbono e alquilo inferior contém 1 a 6 átomos de carbono, acilo, carboalcoxi, alquilsulfoxi, arilsulfoxi, alquilsulfonilo ou arilsulfonilo e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis nos casos em que R^4 e R^5 representam hidrogénio, alquilo ou arilo.

Um grupo preferido de compostos de acordo com o presente invento é representado pela fórmula estrutural II,



em que

R^1 e R^2 representam hidrogénio ou halogéneo,

R^3 representa benzilo substituído com di-halogéneo,

R^4 e R^5 representam hidrogénio, acilo, carbo-alcoxi ou trifluorometilsulfonilo.

Os compostos sobretudo preferidos de acordo com o presente invento são os seguintes:

1'-amino-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]espiro[isoquinolina-4(1H), 3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

1'-amino-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-metil-fluoroespiro-[isoquinolina-4(1H), 3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

éster dimetílico do ácido N-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-2,3-di-hidro-1,2',3,5'-tetra-oxoespiro-[isoquinolina-4(1H), 3'-pirrolidin]-1'-il]iminodicarbônico;

N-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-2,3-di-hidro-1,2',3,5'-tetra-oxoespiro-[isoquinolina-4(1H), 3'-pirrolidin]-1'-il]acetamida; e

N-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-2,3-di-hidro-1,2',3,5'-tetra-oxoespiro-[isoquinolina-4(1H), 3'-pirrolidin]-1'-il]-1,1,1-trifluorometano-sulfonamida.

Todos os compostos da fórmula I possuem pelo menos um átomo de carbono assimétrico, nomeadamente o átomo de carbono espiro na posição 3' do anel pirrolidina. Consequentemente, os compostos da fórmula I existem e podem ser isolados sob duas ou mais formas estereoméricas. O presente invento abrange os compostos da fórmula I sob a forma racêmica ou sob qualquer forma opticamente activa.

As 1'-amino-espiro-[isoquinolina-4(1H), 3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetronas de acordo com o presente invento podem ser preparadas pelos processos que em seguida se descrevem.

O presente invento diz também respeito a um método para evitar ou aliviar as complicações associadas à diabetes mellitus em mamíferos mediante a administração aos referidos mamíferos de uma quantidade profilática ou aleviante de um composto da fórmula I. Estas complicações incluem a neuropatia, a nefropatia, a retinopatia, a queratopatia, a uveíte diabética, as cataratas e a reduzida mobilidade articular.

Os compostos da fórmula I, quando em mistura com um suporte farmacêuticamente aceitável, formam composições farmacêuticas que podem ser utilizadas de acordo com o método precedente.

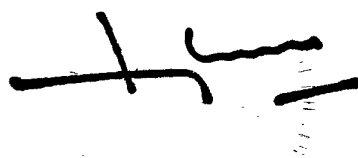
As 1'-amino-espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetronas de acordo com o presente invento podem ser administradas a mamíferos, por exemplo a seres humanos, a gado ou a coelhos, isoladamente ou em formas de dosagem, isto é, em cápsulas ou comprimidos, em combinação com excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos de acordo com o presente invento podem ser administrados por via oral. Contudo, o método de administração dos ingredientes activos de acordo com o presente invento não deve ser entendido como limitando-se a um modo de administração particular. Por exemplo, os compostos podem ser administrados topicamente, por exemplo directamente ao olho sob a forma de gotas de soluções oftálmicas esterilizadas e tamponadas, com um pH compreendido, de preferência, entre 7,2 e 7,6. Também podem ser administrados oralmente sob uma forma sólida contendo excipientes tais como amido, lactose, determinados tipos de argila, etc.. Também podem ser administrados por via oral sob a forma de soluções ou ser injectados por via parentérica. No caso da administração se realizar por via parentérica, podem ser usados sob a forma de soluções esterilizadas com um pH compreendido, de

preferência, entre 7,2 e 7,6, contendo um tampão farmacêuticamente aceitável.

A dosagem das 1'-amino-espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetronas variará com a via de administração e com o composto particular escolhido. A dosagem será também função do paciente particular que se encontra sob tratamento. Em geral, o tratamento é iniciado com doses pequenas, substancialmente inferiores à dose ótima do composto. Em seguida, a dosagem é aumentada gradualmente até ser atingida a eficácia desejada. Em geral, os compostos de acordo com o presente invento são desejavelmente administrados em concentrações que produzam resultados eficazes sem causar efeitos secundários nocivos ou deletérios. Nas administrações tópicas aos olhos pode usar-se uma solução a 0,05-1,0%, administrada gota a gota. A frequência da instilação varia com o sujeito sob tratamento entre uma gota cada duas ou três dias e uma gota por dia. Nas administrações por via oral ou parentérica, as doses estão compreendidas, de preferência, entre cerca de 1,0 mg e cerca de 10,0 mg por quilo de peso corporal por dia, apesar de poderem ocorrer as variações atrás mencionadas. Contudo, uma dosagem compreendida entre cerca de 1,0 mg e cerca de 10,0 mg por quilo de peso corporal por dia é muito satisfatória.

As diversas formas de unidades de dosagem tais como cápsulas, comprimidos, pílulas, etc., podem conter quantidades de ingrediente activo de acordo com o presente invento compreendidas entre cerca de 5,0 mg e cerca de 25,0 mg além de um suporte farmacêutico. Assim, as cápsulas administráveis por via oral podem conter quantidades do ingrediente activo de acordo com o presente invento compreendidas entre cerca de 5,0 mg e cerca de 25,0 mg além de conterem facultativamente um diluente farmacêutico. Os comprimidos, quer sejam efervescentes quer não, podem



conter quantidades de ingrediente activo de acordo com o presente invento compreendidas entre cerca de 5,0 mg e cerca de 25,0 mg além de suportes farmaceuticos convencionais. Os comprimidos, que podem estar revestidos e ser ou não efervescentes, podem ser preparados de acordo com a técnica precedente. Os diluentes ou os suportes inertes, por exemplo o carbonato de magnésio ou a lactose, podem ser usados em conjunto com agentes de desintegração convencionais, por exemplo o estearato de magnésio.

As 1'-amino-espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetronas também podem ser usadas em combinação com insulina ou com agentes hipoglicémicos administráveis por via oral a fim de produzirem um efeito benéfico no tratamento da diabetes mellitus. Neste caso, são adequadas as preparações de insulina comercializadas ou os agentes hipoglicémicos administráveis por via oral comercializados, tais como a acetohexamida, a clorpropamida, a tolazamida, a tolbutamida e a feniformina. Nestas combinações, os compostos de acordo com o presente invento podem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente com a insulina ou o agente hipoglicémico administrável por via oral. Os métodos de administração adequados, as composições adequadas e as doses adequadas da preparação de insulina ou do agente hipoglicémico administrável por via oral encontram-se descritas em textos médico tais como Physicians' Desk Reference (Manual do clínico geral), 42^a ed., Medical Economics Co., Oradell, Nova Jersey, E.U.A., 1988.

A propriedade de inibição da reductase de aldose apresentada pelos compostos de acordo com o presente invento e a utilização destes compostos na prevenção, na diminuição e no alívio de complicações associadas a diabetes podem ser demonstradas em experiências com ratos galactosémicos (cf. Dvornik e outros, Science, 182, p. 1146, 1973). Estas experiências são

exemplificadas adiante após a listagem dos seguintes pertinentes comentários gerais a estas experiências:

(a) Foram usados quatro ou mais grupos constituídos cada um por seis ratos machos pesando entre 50 e 70 g, da estirpe Spague-Dawley. O primeiro grupo, o grupo de controle, foi alimentado com uma mistura de laboratório (Laboratory Chow para roedores, Purina) e de glucose com uma de 20% (percentagem ponderal). Um grupo galactosêmico não tratado foi alimentado com uma dieta semelhante em que a glucose foi substituída por galactose. Um terceiro grupo foi alimentado com uma dieta preparada por mistura de uma determinada quantidade do composto a testar com a dieta contendo galactose. A concentração da galactose utilizada na dieta dos grupos tratados foi igual à do grupo galactosêmico não tratado.

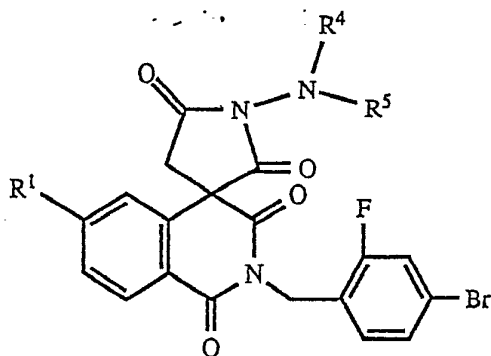
(b) Passados quatro dias os animais foram mortos por eutanização. O cristalino e o nervo ciático foram removidos, pesados, congelados e frigorificados para posterior determinação do poliols.

(c) A determinação do poliols foi realizada de acordo com uma modificação do procedimento de M. Kraml e de L. Cosyns, Clin. Biochem., 2, p. 373, 1969. Só foram feitas duas alterações insignificantes nos reagentes: a) a mistura de enxaguamento utilizada foi uma solução aquosa de ácido tricloroacético a 5% (p/v) e b) a solução "stock" foi preparada mediante a dissolução de 25 mg de dulcitol em 100 ml de uma solução aquosa de ácido tricloroacético. [N.B.: Em cada experiência a média encontrada no tecido dos ratos alimentados com a dieta de glucose foi subtraída dos valores individuais encontrados no tecido correspondente dos ratos alimentados com galactose a fim de ser obtida a quantidade de poliols acumulada.] Os efeitos inibidores da reductase de

aldose manifestados pelos compostos da fórmula I também foram testados através de um procedimento de teste in vitro semelhante ao descrito por S. Hayman e por J.H. Kinoshita em J. Biol. Chem., 240, p. 877, 1965. No presente caso o procedimento de Hayman e Kinoshita foi modificado através da omissão da etapa de cromatografia final na preparação da enzima do cristalino bovino.

Os resultados apresentados adiante no Quadro demonstram que as 1'-amino-espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',-3,5'(2H)-tetronas de acordo com o presente invento possuem a propriedade de serem activas in vivo e de diminuir a acumulação de dulcitol nos cristalinos, nos nervos ciáticos e nos diafragmas de ratos alimentados com galactose. Os números sob C, N e D representam o decréscimo percentual da acumulação de dulcitol nos tecidos dos cristalinos, dos nervos ciáticos e dos diafragmas, respectivamente, quando se comparam ratos tratados com ratos não tratados.

INIBIDORES DE REDUCTASE DE ALDOSE



R ¹	R ⁴	R ⁵	Inibição In Vitro 10 ⁻⁵ M	Dose mg/kg/ dia	Decrescimo % da Acumula- ção de Galacticol In Vivo		
					% (L)	%(N)	%(D)
H	H	H	5	56	82	72	97
F	H	H	0	50.5	54	75	96
H	H	COCH ₃	20	57	25	73	90
H	H	SO ₂ CF ₃	0	55	NS	NS	66
H	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	0	55	NS	50	82

(SN = Não significativo)

O presente invento diz também respeito a processos para a preparação do composto da fórmula I ou de sais do composto da fórmula I. Em particular, os compostos da fórmula I podem ser preparados por um dos seguintes processos:

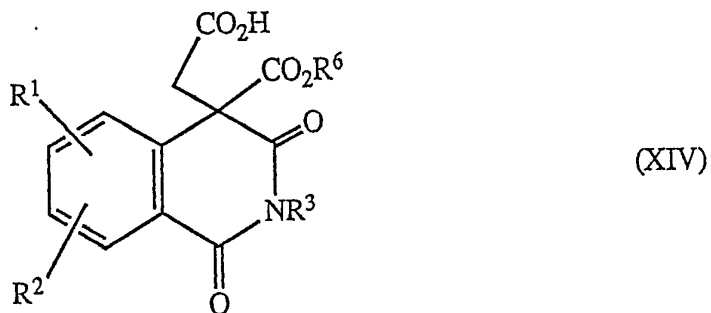
(a) a acilação de um composto da fórmula XIII,



em que

R^4 e R^5 têm os significados atrás mencionados,

com um composto da fórmula XIV



ou com uma forma activada de um composto da fórmula XIV, em que

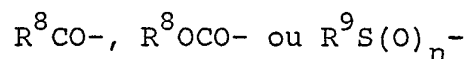
CO_2R^6 representa uma função éster, por exemplo um éster alquílico tal como o éster metílico, e

R^1 , R^2 e R^3 têm os significados atrás mencionados,

e fim de se obter um correspondente composto da fórmula I e, se desejado e se possível, o isolamento do composto da fórmula I sob a forma de um seu sal; ou

(b) a acilação de um composto da fórmula I em que

um dos grupos R^4 ou R^5 representa hidrogénio e o outro é seleccionado entre hidrogénio, alquilo inferior, arilo ou aril(alquilo inferior) com um agente de acilação (incluindo agentes de sulfonilação e de sulfinilação) contendo o grupo



em que

R^8 representa alquilo e

R^9 representa alquilo ou arilo ou, quando n representa 1, R^9 também representa trifluorometilo,

a fim de se obter um correspondente composto da fórmula I em que

R^4 representa hidrogénio, alquilo, arilo ou aril(alcoxi inferior) e

R^5 representa alcanoílo, carbo-alcoxi, alquilsulfoxi, arilsulfoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo ou trifluorometil-sulfonilo

ou em que

R^4 e R^5 representam ambos alcóxicarbonilo, alcenoílo, alquilsulfoxi, arilsulfoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo ou trifluorometilsulfonilo.

No que diz respeito ao processo a) a acilação pode ser realizada com o auxílio do ácido carboxílico da fórmula XIV e de um agente de acoplamento tal como uma carbodi-imida, por exemplo uma diciclohexilcarbodi-imida. Alternativamente, o grupo ácido carboxílico pode estar sob uma forma activada, por exemplo sob a forma do haleto ácido tal como o cloreto ou brometo, ou de um anidrido tal como um anidrido misto. Os processos para a preparação dos compostos da fórmula III encontram-se descritos nas patentes britânica nº 2224734 e europeia nº 365324.

No que diz respeito ao processo b) são exemplos do agente de acilação os haletos e os anidridos ácidos, por exemplo os compostos das fórmulas $R^8\text{COhal}$, $(R^8\text{CO})_2\text{O}$, $R^9\text{S}(\text{O})_n\text{hal}$, $(R^9\text{SO}_2)_2\text{O}$ e os haloformiatos tais como ClCOOR^8 .

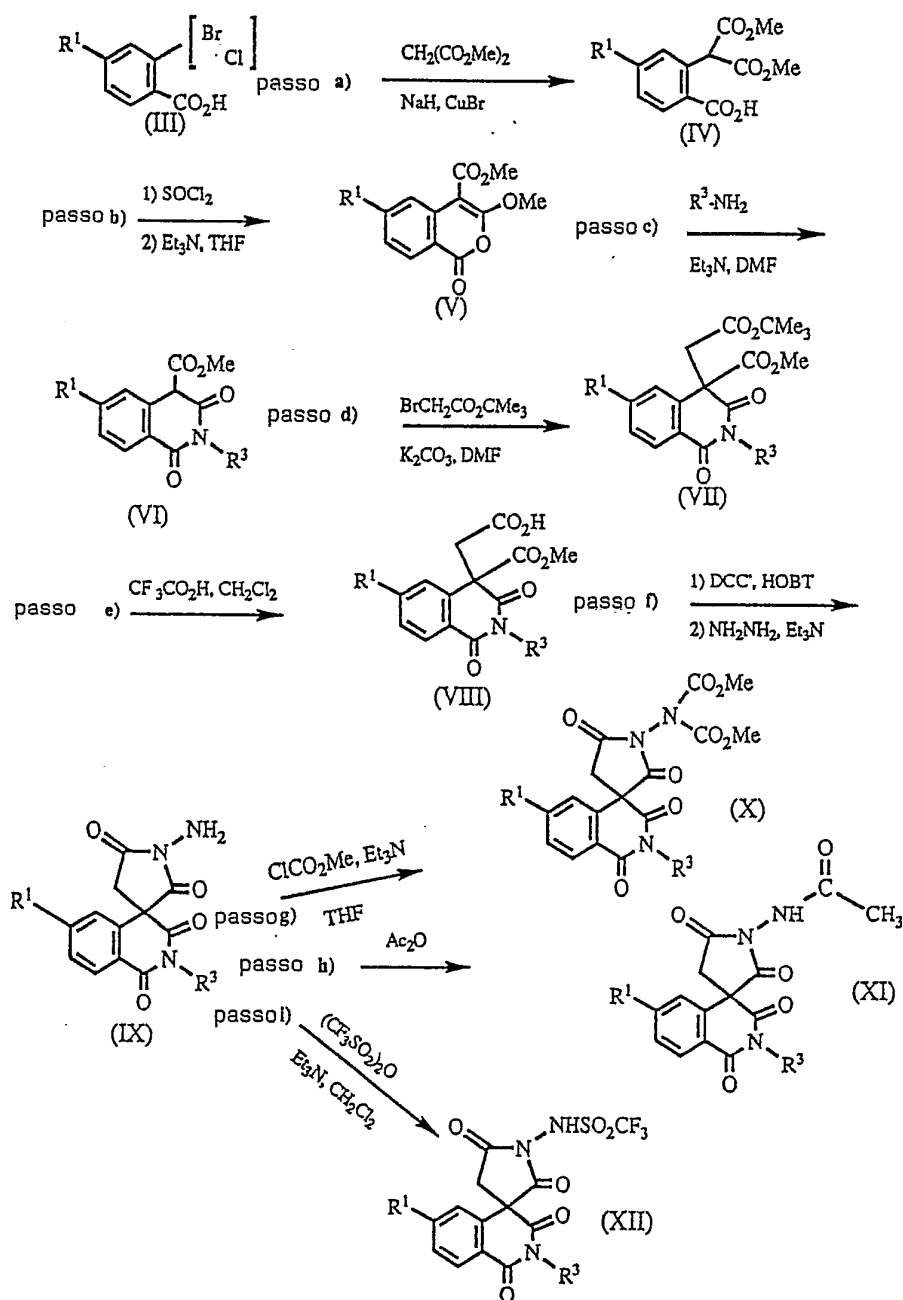
A acilação múltipla pode ser realizada com o auxílio de um excesso estequiométrico de agente de acilação e de condições de acilação mais fortes.

As vias preferidas para a preparação de compostos de acordo com o presente invento são apresentadas no seguinte processo:

O Processo: As 1'-amino-espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetronas de acordo com o presente invento foram preparadas de acordo com o seguinte esquema de reacção em que

R¹ representa halogéneo ou hidrogénio e

R³ representa um aralquilo di-substituído:



Passo a) Reacção quer do ácido 2-bromobenzóico quer do ácido 2-clorobenzóico da fórmula III em que R^1 tem o significado atrás indicado com malonato de dimetilo e com NaH na presença de uma quantidade catalítica de CuBr a fim de se obter o éster dimetílico do ácido propanodióico da fórmula IV em que R^1 tem o significado atrás indicado.

Os ácidos 2-bromobenzóicos ou 2-clorobenzóicos da fórmula III requeridos pelo presente invento são compostos que estão comercializados ou que podem ser preparados por métodos conhecidos.

Passo b) O éster dimetílico do ácido propanodióico da fórmula IV pode ser obrigado a reagir com cloreto de tionilo sob condições de refluxo a fim de se obter o correspondente cloreto ácido que, após tratamento com Et_3N num solvente convencional que não influencie a reacção de modo adverso, por exemplo em tetrahidrofurano, pode produzir o composto da fórmula V em que R^1 tem o significado atrás definido.

Passo c) O composto da fórmula V em que R^1 tem o significado atrás indicado pode ser obrigado a reagir com R^3-NH_2 na presença de Et_3N num solvente convencional que não influencie a reacção de modo adverso, por exemplo em DMF, de modo a obter-se o composto da fórmula VI em que R^1 e R^3 têm os significados atrás indicados.

Passo d) O composto da fórmula VI em que R^1 e R^3 têm os significados atrás indicados é obrigado a reagir com uma base inorgânica tal como carbonato de potássio num solvente

convencional que não influencie a reacção de modo adverso, por exemplo em N,N-dimetilformamida. A subsequente adição de bromoacetato de t-butilo dá origem ao composto da fórmula VII em que R^1 e R^3 têm os significados atrás indicados.

Passo e) O composto da fórmula VII em que R^1 e R^3 têm os significados atrás indicados é obrigado a reagir com um ácido inorgânico tal como ácido trifluoroacético num solvente convencional que não influencie a reacção de modo adverso, por exemplo em cloreto de metileno a fim de se obter o composto da fórmula VIII em que R^1 e R^3 têm os significados atrás indicados.

Passo f) O composto da fórmula VIII em que R^1 e R^3 têm os significados atrás indicados é obrigado a reagir com um agente de acoplamento tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (DCC')/1-hidroxibenzotriazole (HOBT) num solvente convencional que não influencie a reacção de modo adverso, por exemplo em N,N-dimetilformamida. A subsequente adição de hidrazina e de Et_3N dá origem ao composto da fórmula IX em que R^1 e R^3 têm os significados atrás indicados.

Passo g) O composto da fórmula IX em que R^1 e R^3 têm os significados atrás indicados é obrigado a reagir com cloroformiato de metilo na presença de Et_3N num solvente convencional que não influencie a reacção de modo adverso, por exemplo em tetrahidrofurano a fim de se obter o composto da fórmula X em que R^1 e R^3 têm os significados atrás indicados.

Passo h) O composto da fórmula IX em que R¹ e R³ têm os significados atrás indicados pode ser obrigado a reagir com anidrido acético a 70°C a fim de se obter o composto da fórmula XI em que R¹ e R³ têm os significados atrás indicados.

Passo i) O composto da fórmula XI em que R¹ e R³ têm os significados atrás indicados pode ser obrigado a reagir com anidrido trifluorometano-sulfônico na presença de Et₃N num solvente convencional que não influencie a reacção de modo adverso, por exemplo em cloreto de metileno a fim de se obter o composto da fórmula XII em que R¹ e R³ têm os significados atrás indicados.

Os exemplos que se seguem ilustram melhor o presente invento:

EXEMPLO 1

1'-Amino-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]espiro[isoquinolina-4(1-H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona

Passo a): Éster dimetílico do ácido (2-carboxifenil)propanodióico

A uma suspensão arrefecida (0°C) e rapidamente agitada de ácido 2-bromobenzóico (30,0 g, 149,32 mmol), de brometo cuproso (2,14 g, 14,93 mmol) e de malonato de dimetilo (300 ml) foi adicionado NaH (a 80% em óleo mineral, 10,57 g, 358,37 mmol) no decurso de 30 minutos e sob simultânea passagem de um fluxo de N₂ sobre a mistura de reacção. Uma vez completada a adição de NaH a mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente e durante 30 minutos a 70°C (temperatura do banho de óleo externo).

Nesta altura a suspensão tinha ficado transformada numa massa sólida que foi dissolvida em H₂O (1000 ml). A fracção aquosa foi extraída com éter dietílico (3x500 ml) e foi acidificada com HCl (2 N). A mistura foi extraída com EtOAc e secada sobre MgSO₄. A evaporação deu origem a um sólido esbranquiçado que foi recristalizado a partir de Et₂O/hexano (após arrefecimento até -20°C) obtendo-se um sólido branco (34,2 g, 90,9%), p.f. 119-120°C).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.67 [s, 6H, -CH(CO₂CH₃)₂], 5.72 [s, 1H, -CH(CO₂CH₃)₂], 7.3 (d, J = 7.76 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (dt, J = 7.66 Hz, 1.12 Hz, 1H, Ar-H), 7.6 (dt, J = 7.66 Hz, 1.45 Hz, 1H, Ar-H), 7.94 (dd, J = 7.8 Hz, 1.33 Hz, 1H, Ar-H), 13.2 (s, 1H, -CO₂H)

IV (KBr, cm⁻¹): 3300-2700 (CO₂H), 1750 (CO), 1730 (CO), 1680 (CO)

EM (m/e) : 252 (M⁺), 220 (M⁺-CH₃OH), 188 (M⁺-2 x CH₃OH)

Anál. Calcd.: C, 57.14; H, 4.80

Enc.: C, 57.05; H; 4.78.

Os compostos que se seguem foram preparado por um processo substancialmente semelhante ao descrito no Exemplo 1, Passo a):

Éster dimetílico do ácido (2-carboxi-6-fluorofenil)propanodióico

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.68 [s, 6H, (-CO₂Me)₂], 5.79 [s, 1H, Ar-CH(CO₂Me)₂], 7.12 (dd, J = 10.06 Hz, 2.61 Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (dt, J = 8.48 Hz, 2.64 Hz, 1H, Ar-H), 8.03 (dd, 8.77 Hz, 6.17 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3400-2700 (CO₂H), 1730 (CO), 1680 (CO)

EM (m/e): 270 (M⁺), 238 (M⁺-CH₃OH), 210 (M⁺-CH₃OH, -CO), 151 (M⁺-CH₃OH, -CO, -CO₂CH₃)

Anál. Calcd.: C, 53.34; H, 4.10

Enc. C, 53.36; H, 3.93

p.f. 121.5-123.0°C.

Éster dimetílico do ácido (2-carboxi-6-clorofenil)propanodióico

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.69 [s, 6H, (-CO₂Me)₂], 5.78 [s, 1H, Ar-CH(CO₂Me)₂], 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.58 (dd, J = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 13.5 (br s, 1H, -CO₂H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3200-2700 (CO₂H), 1760 (CO), 1740 (CO), 1690 (CO)

EM (m/e): 286 (20 M⁺), 254 (64, M⁺-CH₃OH), 222 (60, M⁺-2 x CH₃OH)

Anál. Calcd.: C, 50.28; H, 3.87

Enc. C, 50.40; H, 3.87

p.f. 125-127°C.

Éster dimetílico do ácido (2-carboxi-6-bromofenil)propanodióico

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.68 [s, 6H, $-(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$], 5.74 (s, 1H, Ar-CH-), 7.5 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H, Ar-H), 7.70 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.98 Hz, 1H, Ar-H), 7.87 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3400-2300 (CO_2H), 1745 (CO), 1720 (CO), 1695 (CO)

EM (m/e): 330 (M^+), 298 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$)

Anál. Calcd.: C, 43.53; H, 3.35

Enc. C, 43.56; H, 3.23

p.f. 127-128°C.

Passo b): Éster metílico do ácido 3-metoxi-1-oxo-1H-2-benzopiran-4-carboxílico

Uma mistura de éster dimetílico do ácido (2-carboxifenil)-propanodióico (10,0 g, 39,68 mmol) e de SOCl_2 (100 g) foi aquecida até à temperatura de refluxo durante 2 horas. As substâncias voláteis foram removidas sob vácuo e o produto em bruto (cloreto ácido) foi dissolvido em THF (200 ml). Adicionou-se trietilamina (27,64 ml, 198,4 mmol) e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A suspensão amarelada foi vertida para dentro de HCl (1H, 1000 ml), extraída com EtOAc e os extractos orgânicos foram secados sobre MgSO_4 . A evaporação e a cristalização a partir de acetona/éter/hexano (após arrefecimento até -20°C) deu origem a um sólido branco (87,6 g, 94,4%, p.f. 129-130°C).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.82, (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{Me}$), 4.03 (s, 3H, $-\text{OMe}$), 7.42 (t, $J = 7.26$ Hz, 1H, Ar-H), 7.8 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.9 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.1 (d, $J = 7.26$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1740 (CO), 1685 (CO)

EM (m/e): 234 (15, M^+), 206 (38.5, $\text{M}^+ - \text{CO}$), 203 (12, $\text{M}^+ - \text{OMe}$)

Anál. Calcd.: C, 61.59; H, 4.30

Enc. C, 61.82; H, 4.29.

Os compostos que se seguem foram preparados por um processo substancialmente semelhante ao descrito no Exemplo 1, Passo b):

Éster metílico do ácido 6-fluoro-3-metoxi-1-oxo-1H-2-benzopropan-
-4-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.81 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4.06 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
7.27 (dt, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.8 (dd, $J = 11.83$ Hz, 2.49 Hz, 1H, Ar-H), 8.16
(dd, $J = 8.92$ Hz, 6.2 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1750 (CO), 1685 (CO)

EM (m/e): 252 (24, M^+), 224 (54, $\text{M}^+ - \text{CO}$)

Anál. Calcd.: C, 57.15; H, 3.60

Enc. C, 57.19; H, 3.57

p. f. 142-143°C.

Éster metílico do ácido 6-cloro-3-metoxi-1-oxo-1H-2-benzopropan-
-4-carboxílico

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz): δ 3.81 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4.05 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
7.44 (dd, $J = 8.56$ Hz, 1.99 Hz, 1H, Ar-H), 8.06 (m, 2H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1750 (CO), 1690 (CO)

EM (m/e): 268 (34, M^+), 240 (86, $\text{M}^+ - \text{CO}$)

Anál. Calcd.: C, 53.65; H, 3.38

Enc. C, 53.59; H, 3.35

p. f. 194-195°C.

Éster metílico do ácido 6-bromo-3-metoxi-1-oxo-1H-2-benzopropan-4-carboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.81 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4.05 (s, 3H, $-\text{OCH}_2$), 7.6 (dd, $J = 8.38$ Hz, 1.77 Hz, 1H, Ar-H), 8.0 (d, $J = 8.39$ Hz, 1H, Ar-H), 8.23 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1740 (CO), 1680 (CO)

EM (m/e): 312 (17 M^+), 284 (45, $\text{M}^+ - \text{CO}$)

Anál. Calcd.: C, 46.03; H, 2.90

Enc. . C, 46.12; H, 2.62

p.f. 200-201°C.

Passo c): Éster metílico do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinocarboxílico

A uma solução de éster metílico do ácido 3-metoxi-1-oxo-1H-2-benzopiran-4-carboxílico (5,0 g, 21,37 mmol) em DMF (100 ml) foram adicionados 4-bromo-2-fluorobenzilamina (4,36 g, 21,37 mmol) e Et_3N (5,96 ml, 42,47 mmol). A mistura foi agitada a 80°C durante 30 minutos, vertida sobre H_2O (1500 ml), acidificada com HCl (2 N) e extraída com EtOAc. Os extractos orgânicos foram secados sobre MgSO_4 . A evaporação e a cristalização a partir de acetona/hexano (após arrefecimento até -20°C) deram origem a um sólido branco (7,6 g, 87,7%, p.f. 149-150°C).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [3.67 (s), 4.0 (s), 3H, $-\text{CO}_2\text{Me}$, tautomérico], [5.06 (q), $J = 15.4$ Hz, 5.30 (s), 2H, $-\text{NCH}_2-$, tautomérico], 5.4 (s), 1H, $\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$, tautomérico], 7.07-8.43 (m, 7H, Ar-H, tautomérico)

IV (KBr, cm^{-1}): 1670 (CO), 1605 (CO)

EM(+Bar) : : 406 (80, M^{++}H), 374 (40, $\text{M}^+ -\text{OCH}_3$)

Anál. Calcd.: C, 53.22; H, 3.23; N, 3.45

Enc.: C, 53.19; H, 2.98; N, 3.40.

Os compostos que se seguem foram preparados por um processo substancialmente semelhante ao descrito no Exemplo 1, Passo c):

Éster metílico do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolinocarboxílico

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.98 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 5.27 (s, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7.08 (t, $J = 7.95$ Hz, 2H, Ar-H), 7.2 (m, 1H, Ar-H), 7.34 (m, 2H, Ar-H, $-\text{OH}$), 7.54 (m, 1H, Ar-H), 8.1-8.26 (m, 2H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1680 (CO), 1660 (CO), 1610 (CO)

EM (m/e): 423 (M^+), 391 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$)

Anal. Calcd.: C, 50.97; H, 2.85; N, 3.30

Enc. : C, 50.86; H, 2.86; N, 3.33

p.f. 157-158°C.

Éster metílico do ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-2-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolinocarboxílico

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ [3.23 (s), 3.44 (s), Tautomérico 3H, $-\text{NCH}_3$], [3.71 (s), 4.03 (s), tautomérico 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$], 7.3-8.4 Tautomérico Ar-H, $-\text{OH}$, 4H)

IV KBr, cm^{-1}): 3440 (OH), 1680 (CO), 1600 (CO)

EM (m/e): 267 (M^+), 235 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$)

Anal. Calcd.: C, 53.85; H, 3.77; N, 5.23

Enc. C, 53.66; H, 3.63; N, 5.14

p.f.: 166-167°C.

Êster metílico do ácido 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-2-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolinocarboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [3.2 (s), 3.42 (s), 3H, tautomeric N-CH_3], [3.7 (s), 4.01 (s), 3H, tautomeric $-\text{CO}_2\text{CH}_3$], [5.33 (s), 1H, tautomeric Ar-CH-], [7.5 (dd), 7.8 (dd), tautomeric 1H, Ar-H], [8.0 (d), 8.08 (d), tautomeric 1H, Ar-H], [8.51 (d), 7.63 (d), tautomeric 1H, Ar-H]

IV (KBr, cm^{-1}): 1665 (CO), 605 (CO)

EM (m/e): 311 (M^+)

Anál. Calcd.: C, 46.18; H, 3.23; N, 4.49

Enc. C, 45.83; H, 2.77; N, 4.38

p. f. 190-191°C.

Passo d): Êster 1,1-dimetiletílico do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(metoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinoacético

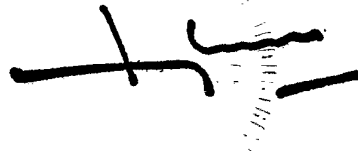
A uma suspensão de êster metílico do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolinocarboxílico (4,79 g, 11,58 mmol), de K_2CO_3 (3,19 g, 23,16 mmol) em DMF (100 ml) foi adicionado bromoacetato de t-butilo (2,81 ml, 17,37 mmol). A evaporação e a purificação mediante cromatografia "flash" (hexano/EtOAc 4:1) deram origem a um óleo límpido (5,69 g, 94,5%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.04 [s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.53 s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, 3.60 [dd, $J = 17.7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$], 5.14 (s, 2H, NCH_2-), 7.17 (t, $J = 8.25$ Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (dd, $J = 8.36$ Hz, 1.75 Hz, 1H, Ar-H), 7.6 (m, 3H, Ar-H), 7.77 (dt, $J = 7.2$ Hz, 1.27 Hz, 1H, Ar-H), 8.19 (dd, $J = 8.25$ Hz, 1.54 Hz, 1H, Ar-H)

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 1720 (CO), 1675 (CO)

EM (m/e): 520 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 464 [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Os compostos que se seguem foram preparados por um processo substancialmente semelhante ao descrito no Exemplo 1, Passo d):



Éster 1,1-dimetílico do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-4-(metoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinocarboxílico

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1.10 (s, 9H, -CMe $_3$), 3.55 (s, 3H, -CO $_2$ CH $_3$), 3.62 (d, J = 17.5 Hz, 1H, -CH $_2$ CO $_2$ CMe $_3$), 3.75 (d, J = 17.5 Hz, 1H, -CH $_2$ CO $_2$ CMe $_3$), 5.15 (s, 2H, -NCH $_2$ -), 7.15 (t, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.45-7.70 (m, 3H, Ar-H), 8.38 (dd, J = 8.16 Hz, 5.70 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1750 (CO), 1720 (CO), 1675 (CO)

EM (m/e): 538 (M + H) $^+$, 481 (M $^+$ + H-CMe $_3$)

Anál. Calcd.: C, 53.55; H, 4.12; N, 2.60

Enc. : C, 53.49; H, 4.00; N, 2.63.

Éster 1,1-dimetílico do ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-(metoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinocarboxílico

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1.06 (s, 9H, -CO $_2$ CMe $_3$), 3.3 (s, 3H, -NCH $_3$), 3.6 (s, 3H, -CO $_2$ CH $_3$), 3.67 (q, J = 17.5 Hz, 2H, -CH $_2$ CO $_2$ CMe $_3$), 7.68 (dd, J = 9.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1740 (CO), 1720 (CO), 1680 (CO)

EM (m/e): 381 (M $^+$)

Anál. Calcd.: C, 56.82; H, 5.28; N, 3.67

Enc. C, 57.00; H, 5.41; N, 3.66

p. f. 135-136°C.

Éster 1,1-dimetílico do ácido 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-4-(metoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinocarboxílico

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1.05 [s, 9H, -C(CH $_3$) $_3$], 3.28 (s, 3H, -NCH $_3$), 3.59 (s, 3H, -CO $_2$ CH $_3$), 3.58 (d, J = 17.03 Hz, 1H, -CH $_2$ CO $_2$ -), 3.67 (d, J = 17.03 Hz, 1H, -CH $_2$ CO $_2$ -), 7.81 (dd, J = 8.4 Hz, 1.85 Hz, 1H, Ar-H), 7.88 (d, J = 1.81 Hz, 1H, Ar-H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1740 (CO), 1710 (CO), 1670 (CO)

EM $^+$ (m/e): 425 (M $^+$), 370 (M $^+$ - C $_4$ H $_7$), 352 (M $^+$ - C $_4$ H $_9$ O)

Anál. Calcd.: AC, 50.72; H, 4.73; N, 3.29

Enc.: C, 50.47; H, 4.68; N, 3.12

p.f. 152-153°C.

Passo e): Ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(metoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinoacético

Uma mistura de éster 1,1-dimetílico do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(metoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinocarboxílico (85,19 g, 9,81 mmol) de CH $_2$ Cl $_2$ (100 ml) e de CF $_3$ CO $_2$ H (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. As substâncias voláteis foram removidas sob vácuo e o resíduo foi purificado mediante cromatografia "flash" sobre gel de sílica eluído com ácido (H $_3$ PO $_4$ a 5% em MeOH) obtendo-se um sólido branco (4,12 g, 90,5%, p.f. 139-140°C).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.54 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.64 (q, J = 17.67 Hz, 2H, CH₂CO₂H), 5.12 (q, J = 15.34 Hz, 2H, -NCH₂-), 7.14 (t, J = 8.22 Hz, 1H, Ar-H), 7.3 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.5-7.6 (m, 3H, Ar-H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 12.35 (s, 1H, -CO₂H)

IV (KBr, cm⁻¹): 3280 (OH), 3200-2700 (CO₂H), 1750 (CO), 1720 (CO), 1675 (CO)

EM (m/e): 463 (M⁺), 445 (M⁺-H, -OH)

Anál. Calcd.: C, 51.28; H, 3.30; N, 2.99

Enc. C, 51.26; H, 3.48; N, 2.95.

Os compostos que se seguem foram preparados por um processo substancialmente semelhante ao descrito no Exemplo 1, Passo e):

Ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-4-(metoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolino-acético

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.56 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.6 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3.8 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5.1 (dd, $J = 15.5$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7.12 (s, $J = 8.23$ Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (dd, $J = 8.28$ Hz, 1.68 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (dt, $J = 8.56$ Hz, 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.54 (dd, $J = 9.77$ Hz, 1.89 Hz, 1H, Ar-H), 7.64 (dd, $J = 9.61$ Hz, 2.46 Hz, 1H, Ar-H), 8.23 (dd, $J = 8.79$ Hz, 5.81 Hz, 1H, Ar-H), 12.67 (br s, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$)

IV (KBr, cm^{-1}): 3400-2700 (CO_2H), 1745 (CO), 1710 (CO), 1670 (CO)

EM (m/e): 481 (M^+), 405 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2$, $-\text{CH}_3\text{OH}$)

Anál. Calcd.: C, 49.81; H, 2.93; N, 2.90

Enc. C, 49.94; H, 3.03; N, 2.84

p. f 132-133.5°C.

Ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-(metoxicarbonil)-2-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolino-acético

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.59 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.64 (q, $J = 17.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 7.65 (dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3440 (OH), 3200-2700 (CO_2H), 1750 (CO), 1710 (CO), 1675 (CO)

EM (m/e): 325 (M^+)

Anál. Calcd.: C, 51.63; H, 3.71; N, 4.30

Enc. C, 51.73; H, 2.70; N, 4.28

p. f. 195-196°C.

Ácido 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-4-(metoxicarbonil)-2-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolino-acético

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.26 (s, 3H, N-CH₃), 3.53 (d, J = 17.2 Hz, 1H, -CH₂H), 3.58 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3.74 (d, J = 17.2 Hz, 1H, -CH₂CO₂H), 7.77 (dd, J = 8.2 Hz, 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.0 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 12.64 (s, 1H, -CO₂H)

IV. (KBr, cm^{-1}): 3450-2600 (CO₂H), 1735 (CO), 1700 (CO), 1660 (CO)

EM (m/e): 369 (M⁺), 324 (M⁺-CO₂H)

Anál. Calcd.: C, 45.43; H, 3.27; N, 3.78

Enc. C, 45.04; H, 3.16; N, 3.62

p.f. 194-195°C.

Passo f): 1'-Amino-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]espiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona

A uma solução de ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-(metoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolino-acético (2,5 g, 5,39 mmol) em DMF (60 ml) foram adicionados hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (DCC', 1,34 g, 7,0 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (HOBT, 1,09 g, 8,08 mmol). Depois de agitada durante 2 horas foi-lhe adicionada gota a gota hidrazina anidra (0,22 ml, 7,0 mmol) e depois foi-lhe adicionado Et₃N (1,5 ml, 10,77 mmol). A mistura foi agitada durante 30 minutos, neutralizada com HCl (2 N) e extraída com EtOAc. Os extractos orgânicos foram secados sobre MgSO₄. A evaporação e a purificação mediante cromatografia "flash" (hexano/EtOAc 1:1) e a subsequente cristalização a partir de éter/hexano (após arrefecimento até -20°C) deram origem a um sólido branco (1,68 g, 70,0%, p.f. 95-97°C).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.33 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H, $-\underline{\text{HCHCO}}-$), 3.51 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H, $-\underline{\text{HCHCO}}-$), 5.07 (s, 2H, $-\underline{\text{NCH}_2}-$), 5.23 (s, 2H, $-\underline{\text{NH}_2}$), 7.17 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7.33 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7.54 (m, 2H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7.63 (t, $J = 8.51$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7.79 (dt, $J = 8.7$ Hz, 1.25 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8.18 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1.25 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$)

IV (KBr cm^{-1}): 3340 (NH), 1720 (C=O), 1670 (C=O)

EM (m/e): 445(4, M^+)

Anál. Calcd.: C, 51.14; H, 2.94; N, 9.42

Enc : C, 51.04; H, 2.94; N, 9.30.

O composto que se segue foi preparado por um processo substancialmente semelhante ao descrito no Exemplo 1, Passo f):

1'-Amino-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluorospiro[isoquinolina-4(1H), 3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.42 (q, $J = 18.2$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}_2\text{CO}}-$), 5.05 (s, 2H, $-\underline{\text{NCH}_2}-$), 5.18 (s, 2H, $-\underline{\text{NH}_2}$), 7.15 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7.33 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.66 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7.49 (dt, $J = 8.5$ Hz, 2.29 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7.55 (dd, $J = 9.96$ Hz, 1.87 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7.6 (dd, $J = 9.75$ Hz, 2.49 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8.24 (dd, $J = 8.9$ Hz, 5.8 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$)

IV (KBr, cm^{-1}): 3350 (NH), 3280 (NH), 1730 (C=O), 1710 (C=O), 1670 (C=O)

EM (m/e): 463 (94 M^+)

Anál. Calcd.: C, 49.16; H, 2.61; N, 9.05

Enc. C, 49.19; H, 2.66; N, 8.96

p. f. 232-234°C.

EXEMPLO 2

Éster dimetílico do ácido N-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-2,3-di-hidro-1,2',3,5'-tetra-oxospiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidin]-1'-il]-iminodicarbónico

A uma solução arrefecida (0°C) de 1'-amino-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]espiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona (2,0 g, 4,48 mmol) em THF (50 ml) foi adicionado Et₃N (3,12 ml, 22,4 mmol) e à mistura resultante foi adicionado gota a gota cloroformiato de metilo (1,04 ml, 13,44 mmol). Depois de agitada durante 30 minutos a mistura foi vertida para dentro de H₂O, foi acidificada com HCl (2 N) e foi extraída com EtOAc. Os extractos orgânicos foram secados sobre MgSO₄. A evaporação e a purificação mediante cromatografia "flash" sobre gel de sílica (hexano/EtOAc 2:1) deram origem a um sólido branco (2,1 g, 83,3 %, p.f. 214-216°C).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.74 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3.76 (d, J = 18.9 Hz, 1H, -HCHCO-), 3.81 (d, J = 18.9 Hz, 1H, -HCHCO-), 3.83 (s, 3H, -CO₂CH₃), 5.1 (s, 2H, -NCH₂-), 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.34 (dd, J = 8.3 Hz, 1.87 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.68 (t, J = 7.47 Hz, 1H, Ar-H), 7.86 (dt, J = 7.68 Hz, 1.45 Hz, 1H, Ar-H), 8.21 (dd, J = 7.88 Hz, 1.25 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm⁻¹): 1810 (C=O), 1745 (C=O), 1670 (C=O)

EM (m/e): 561 (50, M⁺)

Anál. Calcd.: C, 49.13; H, 3.05; N, 7.47

Enc. C, 49.33; H, 3.22; N, 7.26.



EXEMPLO 3

N-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-2,3-di-hidro-1,2',3,5'-tetra-oxospiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidin]-1'-il]acetamida

Uma mistura de 1'-amino-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)-metil]espiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona (2,0 g, 4,48 mmol) e de anidrido acético (20 ml) foi agitada a 70°C durante 30 minutos. As substâncias voláteis foram removidas sob vácuo e o resíduo foi purificado mediante cromatografia "flash" sobre gel de sílica (hexano/EtOAc 1:1) obtendo-se um sólido branco (1,91 g, 87,3%, p.f. 219-221°C).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.98 (s, 3H, -COCH₃), 3.5 (d, J = 18.9 Hz, 1H, -HCHCO-), 3.7 (d, J = 18.9 Hz, 1H, -HCHCO-), 5.09 (dd, J = 16.2 Hz, 2H, -CH₂-N), 7.17 (t, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.65 (t, J = 7.68 Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (dt, J = 7.68 Hz, 1.25 Hz, 1H, Ar-H), 8.17 (dd, J = 7.88 Hz, 1.25 Hz, 1H, Ar-H), 10.95 (s, 1H, -NHCOCH₃)

IV (KBr, cm⁻¹): 3240 (NH), 1740 (C=O), 1700 (C=O), 1660 (C=O)

EM (m/e): 487 (54 M⁺), 387 (100, M⁺-CONNHCOCH₃)

Anál. Calcd.: C, 51.66; H, 3.10; N, 8.61

Enc. : C, 51.46; H, 3.12; N, 8.54.

EXEMPLO 4

N-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-2,3-di-hidro-1,2',3,5'-tetra-oxospiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidin]-1'-il]-1,1,1-trifluorometano-sulfamida

A uma solução arrefecida (0°C) de

1'-amino-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]espiro[isoquinolina-4(1H),-3'-pirrrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona (2,0 g, 4,48 mmol) em CH₂Cl₂ anidro foi adicionado Et₃N (3,12 ml, 22,4 mmol) e à mistura resultante foi adicionado gota a gota (CF₃SO₂)₂O (2,26 ml, 13,44 mmol). Depois de agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos a mistura foi vertida para dentro de H₂O, foi acidificada com HCl (2 N) e foi extraída com EtOAc. A evaporação e a purificação mediante cromatografia "flash" sobre gel de sílica eluído com ácido (hexano/EtOAc 1:1) deu origem a um sólido amarelo (1,1 g, 42,5%, p.f. 98-100°C).

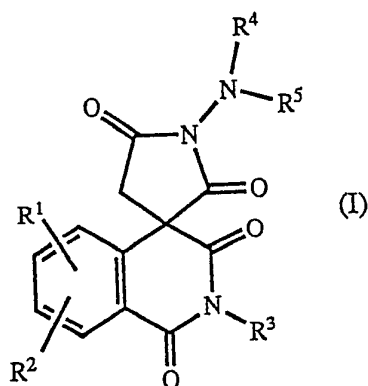
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.29 (d, J = 18.5 Hz, 1H, -HCHCO-), 3.5 (d, J = 18.5 Hz, 1H, -HCHCO-), 5.07 (s, 2H, -NCH₂-), 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (dd, J = 8.3 Hz, 1.87 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, J = 7.88 Hz, 1H, Ar-H), 7.53 (dd, J = 9.96 Hz, 2.07 Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (t, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.78 (dt, J = 7.9 Hz, 1.25 Hz, 1H, Ar-H), 8.15 (dd, J = 7.9 Hz, 1.25 Hz, 1H, Ar-H)

IV. (KBr, cm⁻¹): 3400 (NH), 1750 (C=O), 1670 (C=O)
EM (m/e): 577 (94, M⁺), 387 (60, M⁺ - CONNHSO₂CF₃)

Anál. Calcd.: C, 41.54; H, 2.09; N, 7.27
Enc. C, 41.20; H, 2.03; N, 7.19.

Reivindicações

1ª - Processo para a preparação de compostos da fórmula estrutural (I):



em que

R^1 e R^2 representam, independentemente um do outro, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, halogéneo, alcoxi inferior com 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, arilo ou aril(alquilo inferior)oxi, em que arilo contém 6 a 10 átomos de carbono e alquilo inferior contém 1 a 6 átomos de carbono;

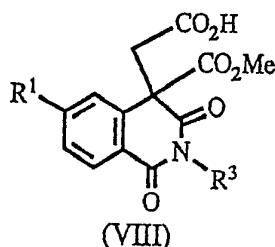
R^3 representa alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono, arilo, aril(alquilo inferior) ou aril(alquilo inferior) substituído com di-halogéneo, em que arilo contém 6 a 10 átomos de carbono e alquilo inferior contém 1 a 6 átomos de carbono;

R^4 e R^5 representam, independentemente um do outro, hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, arilo ou aril(alquilo inferior), em que arilo contém 6 a 10

átomos de carbono e alquilo inferior contém 1 a 6 átomos de carbono, acilo, carboalcoxi, alquilsulfoxi, arilsulfoxi, alquilsulfonilo ou arilsulfonilo e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis nos casos em que R⁴ e R⁵ representarem hidrogénio, alquilo ou arilo;

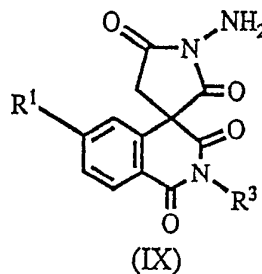
caracterizado por:

a) se fazer reagir um composto de fórmula (VIII):



com um reagente de acoplamento adequado, por exemplo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida/1-hidroxibenzotriazole, num solvente adequado, e se adicionar subsequentemente hidrazina e trietilamina; ou

b) se fazer reagir um composto de fórmula (IX):

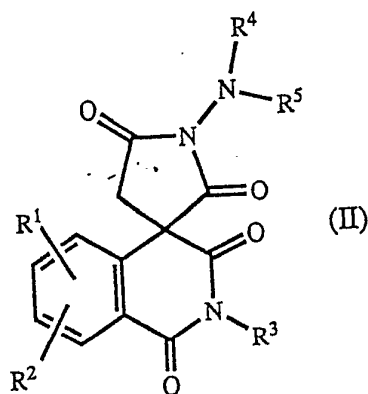


i) com cloroformato de metilo na presença de trietilamina num solvente adequado; ou

ii) com anidrido acético; ou

iii) com anidrido trifluorometano-sulfónico na presença de trietilamina num solvente adequado.

2ª - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos da fórmula estrutural (II):



em que

R¹ e R² representam hidrogénio ou halogéneo,

R³ representa benzilo substituído com di-halogéneo,

R⁴ e R⁵ representam hidrogénio, acilo, carbo-alcoxi ou trifluorometilsulfonilo.

3ª - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar a

1'-amino-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona.

4ª - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar a 1'-amino-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',-3,5'(2H)-tetrona.

5ª - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar o éster dimetílico do ácido N-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-2,3-di-hidro-1,2',3,5'-tetra-oxo-espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidin]-1'-il]iminodicarbónico.

6ª - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar a N-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-2,3-di-hidro-1,2',3,5'-tetra-oxo-espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidin]-1'-il]acetamida.

7ª - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar a N-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-2,3-di-hidro-1,2',3,5'-tetra-oxo-espiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidin]-1'-il]-1,1,1-trifluorometano-sulfonamida.

Lisboa, 9 de Outubro de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA