

(11) **Número de Publicação:** PT 92025 B

(51) **Classificação Internacional:** (Ed. 6)

C07D471/10 A	C07D498/10 B
C07D513/10 B	A61K031/41 B
A61K031/54 B	A61K031/55 B

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) **Data de depósito:** 1989.10.18

(30) **Prioridade:** 1988.10.20 US 260434
1989.05.26 US 357563

(43) **Data de publicação do pedido:**
1990.04.30

(45) **Data e BPI da concessão:**
03/95 1995.03.14

(73) **Titular(es):**

AMERICAN HOME PRODUCTS CORP
FIVE GIRALDA FARMS, MADISON NEW JERSEY
07940-0874 US

(72) **Inventor(es):**

MICHAEL SOTIRIOS MALAMAS US

(74) **Mandatário(s):**

JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA
PT

(54) **Epígrafe:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SPIRO-ISOQUINOLINA-PIRROLIDINA-TETRONAS E SEUS ANÁLOGOS, ÚTEIS COMO INIBIDORES DA REDUCTASE DA ALDOSE

(57) **Resumo:**

[Fig.]



AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SPIRO-ISOQUINOLINA-PIRROLIDINA-
-TETRONAS E SEUS ANALOGOS, ÚTEIS COMO INIBIDORES DA REDUCTASE DA
ALDOSE"

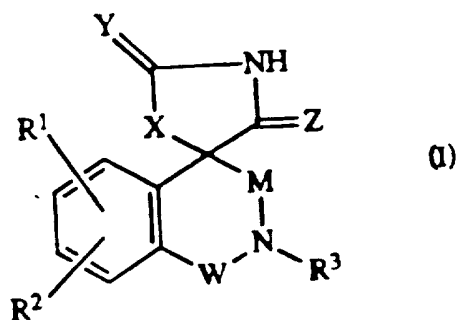
=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

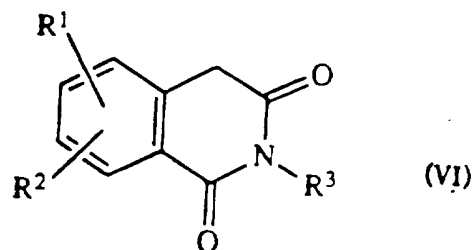
Este invento refere-se a um processo para a preparação de spiro-isoquinolina-pirrolidina-tetronas e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e de preparações farmacêuticas que os contêm, e a métodos para a utilização destes. Os compostos têm propriedades farmacêuticas que os tornam benéficos para a prevenção ou tratamento das complicações associadas à diabetes mellitus.

Estes compostos apresentam a fórmula de estrutura (I):



em que R^1 e R^2 são independentemente, por exemplo, hidrogénio, alquilo que contém de 1 até 6 átomos de carbono ou trifluorometilo; R^3 é, por exemplo, hidrogénio, alquilo inferior que contém de 1 até 6 átomos de carbono ou aril(alquilo inferior); X é alquile-
no inferior que contém de 1 até 3 átomos de carbono, oxigénio, enxofre ou azoto; Y e Z são oxigénio ou enxofre; M e W são carbonilo, tiocarbonilo, sulfonilo, sulfoxo ou alquileno inferior que contém de 1 até 2 átomos de carbono com a condição de que M e W não sejam ambos alquileno inferior quando X é azoto.

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



em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos, com uma base num solvente convencional e se adicionar subsequentemente um agente de carbometoxilação reactivo, se fazer reagir o composto

 - 3 -

obtido uma base inorgânica num solvente convencional e se adicionar subsequentemente bromoacetato de terc-butilo, se hidrolisar o composto produzido com um ácido orgânico num solvente convencional, se fazer reagir o produto da reacção com um agente de acoplamento num solvente convencional e se adicionar subsequentemente solução de tetra-hidrofurano amónio e se fazer reagir o composto obtido com uma base num solvente convencional.



- 4 -

FUNDAMENTO DO INVENTO

Este invento refere-se a spiro-isoquinolina-pirrolidina tetronas e aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, a processos para a sua preparação, a métodos para a utilização dos compostos e às suas preparações farmacêuticas. Os compostos têm propriedades farmacêuticas que os tornam benéficos para a prevenção ou tratamento de complicações associadas com a diabetes mellitus.

A utilização de insulina e/ou agentes hipoglicêmicos orais no tratamento da diabetes mellitus tem prolongado a vida de muitos destes pacientes. Contudo, a sua utilização não tem tido um impacto demonstrável no desenvolvimento de complicações tais como neuropatia, nefropatia, retinopatia, cataratas e doença vascular que acompanham a desordem metabólica que é a sua razão fundamental. É uma questão menor que a hiperglicemia crônica tem um papel da maior importância na gênese destas complicações e que a normalização completa da glicose no sangue provavelmente prevenirá a maior parte, senão todas, as complicações. Por várias razões, pensa-se, a normalização crônica da glicose no sangue não tem sido alcançada com as terapias correntemente disponíveis. O desenvolvimento de complicações diabéticas tem sido recentemente ligada ao aumento da acumulação de sorbitol nos tecidos que resulta da hiperglicemia crônica. A redução terapêutica da acumulação de sorbitol prevenirá potencialmente o desenvolvimento de complicações diabéticas.

Nos mamíferos, incluindo humanos, a enzima chave envolvida na converção de glicose para sorbitol (e.g. o caminho sorbitol) é a redutase de aldose. J. H. Kinoshita e colaboradores [ver J. H. Kinoshita et. al., Biochem. Biophys. Acta, 158, 472 (1968) e referências aqui citadas] demonstraram que esta enzima



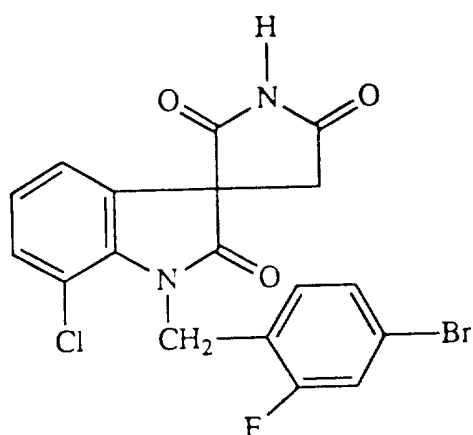
- 5 -

tem um papel central na etiologia das cataratas galactosémicas por efectuar a converção da galactose para dulcitol (galactitol) e que um agente capaz de inibir a redutase de aldose pode prevenir a acumulação prejudicial de dulcitol nas lentes. Além disso, demonstrou-se existir uma relação entre os níveis elevados de glicose e uma acumulação indesejada de sorbitol nas lentes, nervos periféricos e rim de animais diabéticos [ver A. Pirie e R. van Heyningen, Exp. Eye Res., 3, 124 (1964); L. T. Chylack e J. H. Kinoshita, Invest. Ophthal., 8, 401 (1969) e J. D. Ward e R. W. R. Baker, Diabetol., 6, 531 (1970)].

ARTE ANTERIOR

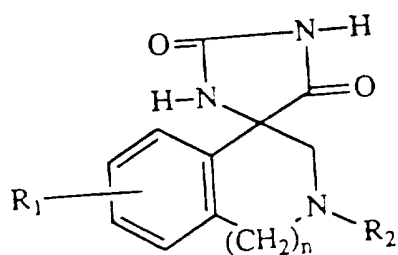
A arte anterior mais recente é a Patente Europeia 168.181-A e a Patente Francesa 2.544.317.

A Patente Europeia 168.181-A revela a 1-(4-bromo-2-fluorofenilmetil-7-clorospiro-(indole-3,3'-pirrolidina)2,2',5'-triona de fórmula



útil como um inibidor de redutase de aldose para o tratamento de complicações da diabetes e galactosemia.

A Patente Francesa 2.544.317 revela compostos de fórmula



em que R_1 representa hidrogénio, halogénio, hidroxilo ou metoxilo; R_2 representa hidrogénio, alquilo inferior, fenilalquilo

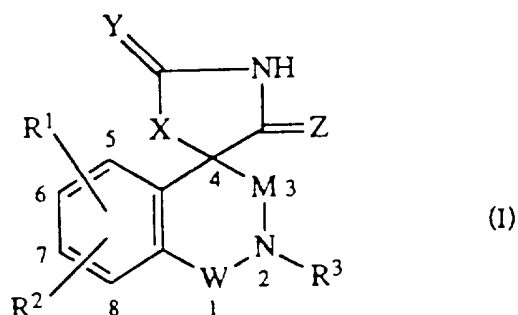


- 7 -

inferior, alcandilo ou p-toluenossulfonilo, úteis como inibidores de redutase de aldose.

SUMARIO DO INVENTO

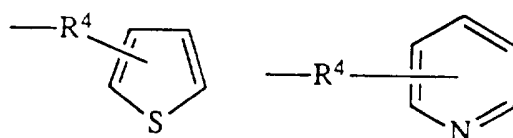
As spiro-isoquinolina-pirrolidina tetronas e os seus análogos do presente invento são representadas pela fórmula (I):



em que R^1 e R^2 são independentemente hidrogénio, alquilo que contém de 1 até 6 átomos de carbono, trifluorometilo, alquiltio inferior em que o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono, dialquilamino em que o alquilo contém de 1 até 6 átomos de carbono, nitro, arilo ou aril(alquilo inferior)oxilo em que o arilo contém de 6 até 10 átomos de carbono e o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono; R^3 é hidrogénio, alquilo inferior que contém de 1 até 6 átomos de carbono, aril(alquilo inferior) ou aril(alquilo inferior) halogenossustituído em que o arilo contém de 6 até 10 átomos de carbono e o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono, acilo ou heterociclil(alquilo inferior) de fórmula de estrutura

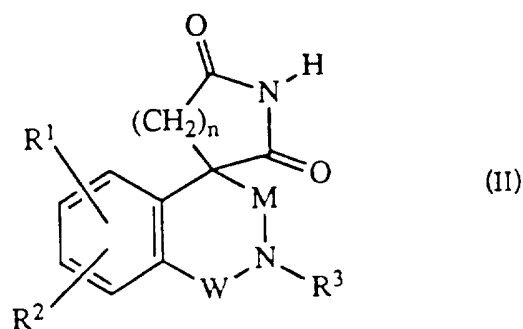


- 8 -



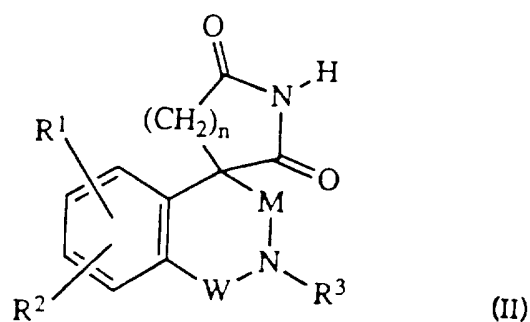
em que R^4 é alquilenos inferior que contém de 1 até 3 átomos de carbono; X é alquilenos inferior que contém de 1 até 3 átomos de carbono, oxigênio, enxofre ou azoto; Y e Z são oxigênio ou enxofre; M e W são carbonilo, tiocarbonilo, sulfonilo, sulfoxo ou alquilenos inferior que contém de 1 até 2 átomos de carbono com a condição de que M e W não sejam ambos alquilenos inferior quando X é azoto, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis. O anel de benzeno condensado pode ser substituído por tiofeno, piridina ou furano.

Um grupo preferido de compostos do presente invento é representado pela fórmula (II)



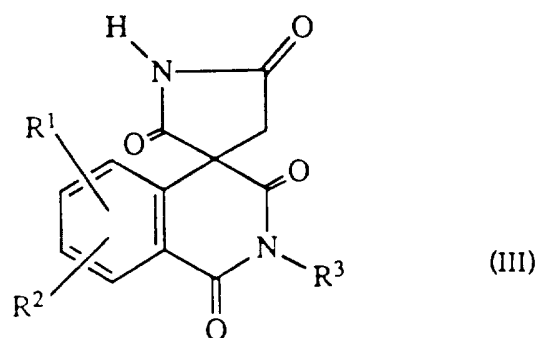
em que R^1 e R^2 são independentemente hidrogénio, alquilo que contém de 1 até 6 átomos de carbono, halogéneo, alcóxido inferior que contém de 1 até 6 átomos de carbono, trifluorometilo, alquiltio inferior em que o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono; R^3 é hidrogénio, alquilo inferior que contém de 1 até 6 átomos de carbono; M e W são carbonilo ou tiocarbonilo; n varia de 1 até 3, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Um segundo grupo preferido de compostos do presente invento é representado pela fórmula (II)



em que R^1 e R^2 são independentemente hidrogénio, alquilo que contém de 1 até 6 átomos de carbono, halogéneo, alcóxido inferior que contém de 1 até 6 átomos de carbono, trifluorometilo, alquiltio inferior em que o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono; R^3 é alquilo inferior, aril(alquilo inferior) ou aril(alquilo inferior) di-halogenossustituído em que o arilo contém de 6 até 10 átomos de carbono e o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono; M e W são carbonilo ou tiocarbonilo; n varia de 1 até 3, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Um grupo ainda mais preferido de compostos do presente invento é representado pela fórmula (III)



em que R^1 e R^2 são hidrogénio ou halogéneo; R^3 é alquilo inferior que contém de 1 até 6 átomos de carbono, benzilo ou benzilo di-halogenossustituído, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos mais preferidos do presente invento estão indicados abaixo:

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

[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-7-cloro]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

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

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



- 12 -

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

[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-7-fluorolspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-8-fluorolspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

[6-bromo-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-7-metoxilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-7-metoxilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

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

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

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

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

2-[(3,4-diclorofenil)metil]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

2-metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;



- 13 -

6-cloro-2-metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

6-bromo-2-metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

7-cloro-2-metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

2-etilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

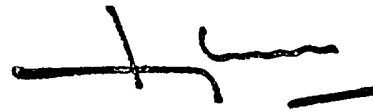
2-propilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(-2H)-tetrona;

2-butilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Todos os compostos de fórmula (I) possuem pelo menos um átomo de carbono assimétrico, nomeadamente o átomo de carbono spiro na posição 3' do anel pirrolidina. Por conseguinte, os compostos de fórmula (I) existem, e podem ser isolados, em duas ou mais formas estereoisoméricas. O invento engloba os compostos de fórmula (I) na forma racémica ou em qualquer forma opticamente activa.

As spiro-isoquinolina-pirrolidina tetronas e os seus enantiómeros foram preparadas pelos processos a seguir aqui descritos.



- 14 -

É proporcionado um método para a prevenção ou alívio das complicações associadas à diabetes mellitus num mamífero diabético pela administração ao dito mamífero de uma quantidade aliviadora ou profiláctica de um composto de fórmula (I). Estas complicações incluem neuropatia, nefropatia, retinopatia, ceratopatia, uveítis diabética e cataratas.

Os compostos de fórmula (I), quando misturados com um agente de suporte farmacêuticamente aceitável, forma uma composição farmacêutica que pode ser usada de acordo com o método precedente.



DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Os compostos de fórmula (I) formam sais com bases orgânicas e inorgânicas terapeuticamente aceitáveis. Estes sais derivados possuem a mesma actividade que os seus compostos pais e estão incluídos no âmbito deste invento. Os compostos de fórmula (I) são transformados com excelente rendimento nos correspondentes sais terapeuticamente aceitáveis por neutralização com a base orgânica ou inorgânica apropriada. Os sais são normalmente administrados da mesma maneira que os compostos pais.

As bases orgânicas adequadas para formar estes sais incluem, por exemplo, os hidróxidos, carbonatos ou bicarbonatos dos metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, sódio, potássio, magnésio, cálcio e semelhantes. As bases orgânicas adequadas incluem as seguintes aminas: benzilamina; (mono-, di- e triálquil inferior)amina, cujos radicais alquilo contêm até 3 átomos de carbono, tais como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, di- e trietilamina, metiletilamina e semelhantes; mono-, di- e triálcanolaminas, cujos radicais alcanol contêm até 3 átomos de carbono, por exemplo, mono-, di- e trietanolamina; alquileno-diaminas que contêm até 6 átomos de carbono, tais como hexametilenodiamina; bases saturadas ou não saturadas cíclicas que contêm até 6 átomos de carbono, tais como pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina e os seus derivados N-alquilo e N-hidroxiálquilo, tais como N-metil-morfolina e N-(2-hidroxietyl)-piperidina, assim como piridina. Além disso, podem ser mencionados os correspondentes sais quaternários, tal como o tetra-alquilo (por exemplo tetrametil), alquil-alcanol (por exemplo metil-trietanol e trimetil-moetanol) e sais de amónio cíclicos, por exemplo os sais N-metil-piridínio, N-metil-N-(2-hidroxietyl)-morfolínio, N,N-dimetil-morfolínio, N-metil-N-(2-hidroxietyl)-morfolínio,

N,N-dimetilpiperidínio, que são caracterizados por terem boa solubilidade em água. Em princípio, contudo, podem ser usados todos os sais de amónio que sejam fisiologicamente compatíveis.

As transformações para os sais podem ser levadas a cabo por uma variedade de métodos conhecidos na arte. Por exemplo, no caso de sais inorgânicos, prefere-se dissolver o composto de fórmula (I) em água que contém pelo menos uma quantidade equivalente de um hidróxido, carbonato ou bicarbonato correspondente ao sal inorgânico desejado. Vantajosamente, a reacção é realizada num solvente orgânico inerte, miscível com a água, por exemplo metanol, etanol, dioxano e semelhantes na presença de água. Por exemplo, um tal uso de hidróxido de sódio, carbonato de sódio ou bicarbonato de sódio dá uma solução do sal de sódio. A evaporação da solução ou a adição de um solvente miscível em água de uma polaridade mais moderada, por exemplo um alcahol inferior como o butanol, ou uma alcanona inferior como a etilmetilcetona, dá o sal inorgânico sólido se essa forma for a desejada.

Para produzir um sal de amina, o composto ácido de fórmula (I) é dissolvido num solvente adequado quer de moderada quer de baixa polaridade, por exemplo etanol, metanol, acetato de etilo, éter dietílico e benzeno. Pelo menos uma quantidade equivalente da amina correspondente ao catião desejado é em seguida adicionada à solução. Se o sal resultante não precipitar, ele pode normalmente ser obtido na forma sólida por adição de um diluente miscível de polaridade mais baixa, por exemplo benzeno ou éter de petróleo, ou por evaporação. Se a amina for relativamente volátil, qualquer excesso pode facilmente ser removido por evaporação. É preferida a utilização de quantidades substancialmente equivalentes das aminas menos voláteis.

Os sais em que o catião é amónio quaternário são produzidos por mistura do composto de fórmula (I) com uma quantidade equivalente do correspondente hidróxido de amónio quaternário em solução aquosa, seguida por evaporação da água.

As spiro-isoquinolina-pirrolidina tetronas deste invento podem ser administradas a mamíferos, por exemplo homem, gado vacum ou coelhos, quer isoladas quer em formas de dosagem, i.e., cápsulas ou comprimidos, combinadas com excipientes farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos deste invento podem ser dados oralmente. Contudo, o método de administração dos ingredientes activos presentes deste invento não é para ser entendido como limitado a um modo particular de administração. por exemplo, os compostos podem ser administrados topicamente directamente no olho na forma de gotas de soluções oftálmicas tamponizadas, estéreis, de preferência de pH 7,2-7,6. Também podem ser administrados oralmente em forma sólida que contém excipientes tais como amido, açúcar de leite, certos tipos de argila e assim por diante. Eles podem ser também administrados oralmente na forma de soluções ou podem ser injectados parentericamente. Para administração parentérica eles podem ser utilizados na forma de uma solução estéril, de preferência de pH 7,2-7,6, contendo um tampão farmacologicamente aceitável.

A dosagem das spiro-isoquinolina-pirrolidina tetronas variará com a forma de administração e o composto particular escolhido. Além disso variará com o hospedeiro particular sob tratamento. Geralmente, o tratamento é iniciado com pequenas dosagens substancialmente menores que a dose óptima do composto. Depois disso a dosagem é aumentada por pequenos aumentos até ser obtida eficácia. Em geral, os compostos deste invento são mais

desejavelmente administrados a um nível de concentração que produza geralmente resultados eficazes sem causar quaisquer efeitos laterais nocivos ou deletérios.

Para administração tópica, pode ser administrada gota a gota no olho uma solução 0,05-1,0 %. A frequência da instilação varia com o sujeito sob tratamento desde uma gota cada dois ou três dias até uma vez por dia. Para administração oral ou parentérica um nível preferido de dosagem situa-se desde cerca de 0,1 mg até cerca de 1,0 mg por quilograma de peso corporal por dia, não obstante ocorrerem as variações acima mencionadas. Contudo, um nível de dosagem que se situe no intervalo desde cerca de 0,1 mg até cerca de 1,0 mg por quilograma de peso corporal por dia é o mais satisfatório.

As formas de dosagem unitária tais como cápsulas, comprimidos, pílulas e semelhantes podem conter desde cerca de 5,0 mg até cerca de 25,0 mg dos ingredientes activos deste invento com um agente de suporte farmacêutico. Assim, para administração oral, as cápsulas podem conter desde cerca de 5,0 mg até cerca de 25 mg dos ingredientes activos deste invento com ou sem um diluente farmacêutico. Os comprimidos, quer efervescentes quer não efervescentes, podem conter entre cerca de 5,0 até 25,0 mg dos ingredientes activos deste invento conjuntamente com agentes de suporte convencionais. Desta maneira os comprimidos, que podem ser revestidos e ou efervescentes ou não efervescentes, podem ser preparados de acordo com a arte conhecida. Podem ser usados diluentes ou agentes de suporte inertes, por exemplo, carbonato de magnésio ou lactose, conjuntamente com agentes de desintegração convencionais, por exemplo estearato de magnésio.

As spiro-isoquinolina-pirrolidina tetronas também podem ser utilizadas em combinação com insulina ou agentes hipoglicêmicos orais para produzir um efeito benéfico no tratamento da diabetes mellitus. Neste caso, as preparações de insulina ou os agentes hipoglicêmicos orais comercialmente disponíveis, exemplificadas por aceto-hexamida, cloropropamida, tolazamida, tolbutamida e fenformin, são adequadas. Os compostos deste invento podem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente com insulina ou com agentes hipoglicêmicos orais. São descritos métodos adequados de administração, composições e doses adequadas da preparação de insulina ou agente hipoglicêmico oral em livros de texto médicos; por exemplo, Physicians' Desk Reference, 42ª ed., Medical Economics Co., Oradell, N. J., U.S.A., 1988.

As propriedades inibidoras de redutase de aldose dos compostos deste invento e a utilização dos compostos na prevenção, diminuição e alívio das complicações diabéticas são demonstráveis em experiências que utilizam ratazanas, ver Dvornik et al., Science, 182, 1146 (1973). Tais experiências são a seguir exemplificadas depois de se registarem os seguintes comentários gerais a respeito destas experiências:

- (a) Foram usados quatro ou mais grupos de seis ratazanas macho, 50-70 g, raça Sprague-Dawley. O primeiro grupo, grupo de controlo, foi alimentado com uma mistura de picado de laboratório (Laboratory Chow para roedores, Purina) e glicose a 20 % (p/p %) de concentração. Um grupo galactosémico não tratado foi alimentado com uma dieta semelhante na qual a galactose foi substituída por glicose. O terceiro grupo foi alimentado com uma dieta preparada misturando uma dada quantidade do composto de teste com a galactose contida na dieta. A concentração de galactose na dieta dos



grupos tratados foi a mesma que do grupo galactosêmico não tratado.

(b) Depois de quatro dias, os animais foram mortos por eutanização. Não só os cristalinos como também o nervo ciático foram removidos, pesados e guardados congelados para determinação de poliol.

(c) A determinação de poliol foi realizada por uma modificação do processo de M. Kraml e L. Cosyns, Clin. Biochem., 2, 373 (1969). Foram feitas apenas duas mudanças menores nos reagentes: (a) A mistura de lavagem foi uma solução aquosa de ácido tricloroacético a 5 % (p/v) e (b) a solução para guardar foi preparada dissolvendo-se 25 mg de dulcitol em 100 ml de uma solução aquosa de ácido tricloroacético.

[N.B.: Para cada experiência o valor médio encontrado no tecido das ratazanas alimentadas por dieta de glicose foram subtraídos dos valores individuais encontrados no tecido correspondente das ratazanas alimentadas de galactose para se obter a quantidade de poliol acumulado.]

Os efeitos de inibição de redutase de aldose dos compostos de fórmula (I) também foram testados por emprego de um processo de teste in vitro semelhante ao descrito por S. Hayman e J. H. Kinoshita, J. Biol. Chem., 240, 877 (1965). No caso presente o processo de Hayman e Kinoshita foi modificado omitindo-se o passo de cromatografia final na preparação da enzima dos cristalinos de bovino.

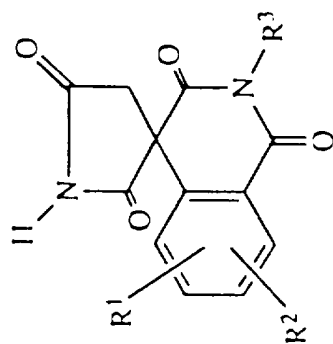
Os resultados a seguir tabelados mostram que as spiro-isoquinolina-pirrolidina tetronas deste invento mostram a



- 21 -

propriedade de elas serem activas não só in vitro mas também in vivo e diminuirem a acumulação de dulcitol nos cristalinos e nervos ciáticos de ratazanas alimentadas de galactosa. Os algarismos sob L e N representam a diminuição de percentagem da acumulação de dulcitol nos tecidos dos cristalinos e nervo ciático, respectivamente, para ratazanas tratadas comparadas com ratazanas não tratadas.

Tabela 1



% de Diminuição
da acumulação de
Dulcitol

% Inibição
IN VITRO

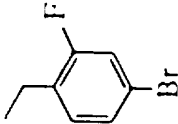
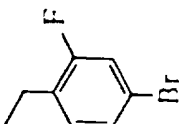
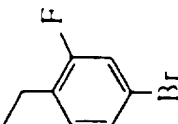
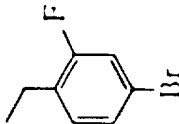
IN VIVO

R ¹	R ²	R ³	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	4x10 ⁻⁸ M	mg/kg	(%)L	(%)N
-H	-H		100	97	87	42	1.0	10.0	64.0
							3.0	18.0	76.0
							10.0	35.0	92.0
							48.0	41.0	85.0
-H	-H		96	94	94	51	0.1	NS	26.0
							0.3	NS	60.0
							0.5	12.0	82.0
							1.0	16.0	95.0

11

% de Diminuição
da acumulação de
Dulcitol
IN VIVO

% Inibição
IN VITRO

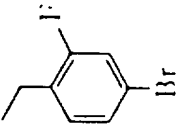
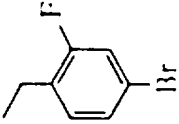
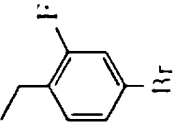
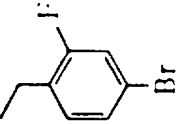
R ¹	R ²	R ³	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	4x10 ⁻⁸ M	mg/kg	(%)L	(%)N
6-Cl	-H		97	92	55	8	0.6	9	29
-H	7-Cl		96	92	42	25	0.6	NS	63
5-F	-H		98	98	92	44	0.5 1.0	14.2 23.9	52.5 77.0
6-F	-H		97	96	86	38	0.3 0.5 0.5 0.9	NS NS NS NS	39.7 82.9 92.1 93.5

11

% de Diminuição
da acumulação de
Dulcitol

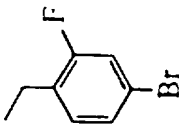
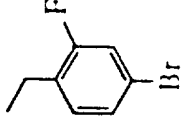
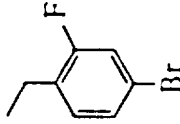
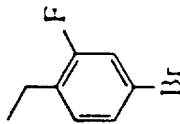
% Inibição
IN VITRO

IN VIVO

R ¹	R ²	R ³	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	4x10 ⁻⁸ M	mg/kg	(%)L	(%)N
-H	7-F		95	93	92	42	0.5	NS	NS
							1.0	NS	50.2
-H	8-F		96	94	92	43	0.5	NS	50.6
							1.0	16.3	57.6
-H	7-OCH ₃		97	96	90	72	25.7	45.3	88.1
6-Br	7-OCH ₃		98	97	88	70	0.5	NS	55.2
							26.4	48.8	89.5

% de Diminuição
da acumulação de
Dulcitol
IN VIVO

% Inibição
IN VITRO

R ¹	R ²	R ³	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	4x10 ⁻⁸ M	mg/kg	(%)L	(%)N
(S)-(-)	-H		87	51	—	—	0.5 4.8	NS NS	NS 83
(R)-(+)	-H		96	93	91	87	0.5 5.1	NS NS	83 100
(S)-(-)	-F		98	97	46	29	0.4 0.8	NS 21	40 70
(R)-(+)	-F		99	95	93	93	0.4 0.8	31 26	100 100

11

% de Diminuição
da acumulação de
Dulcitol
IN VIVO

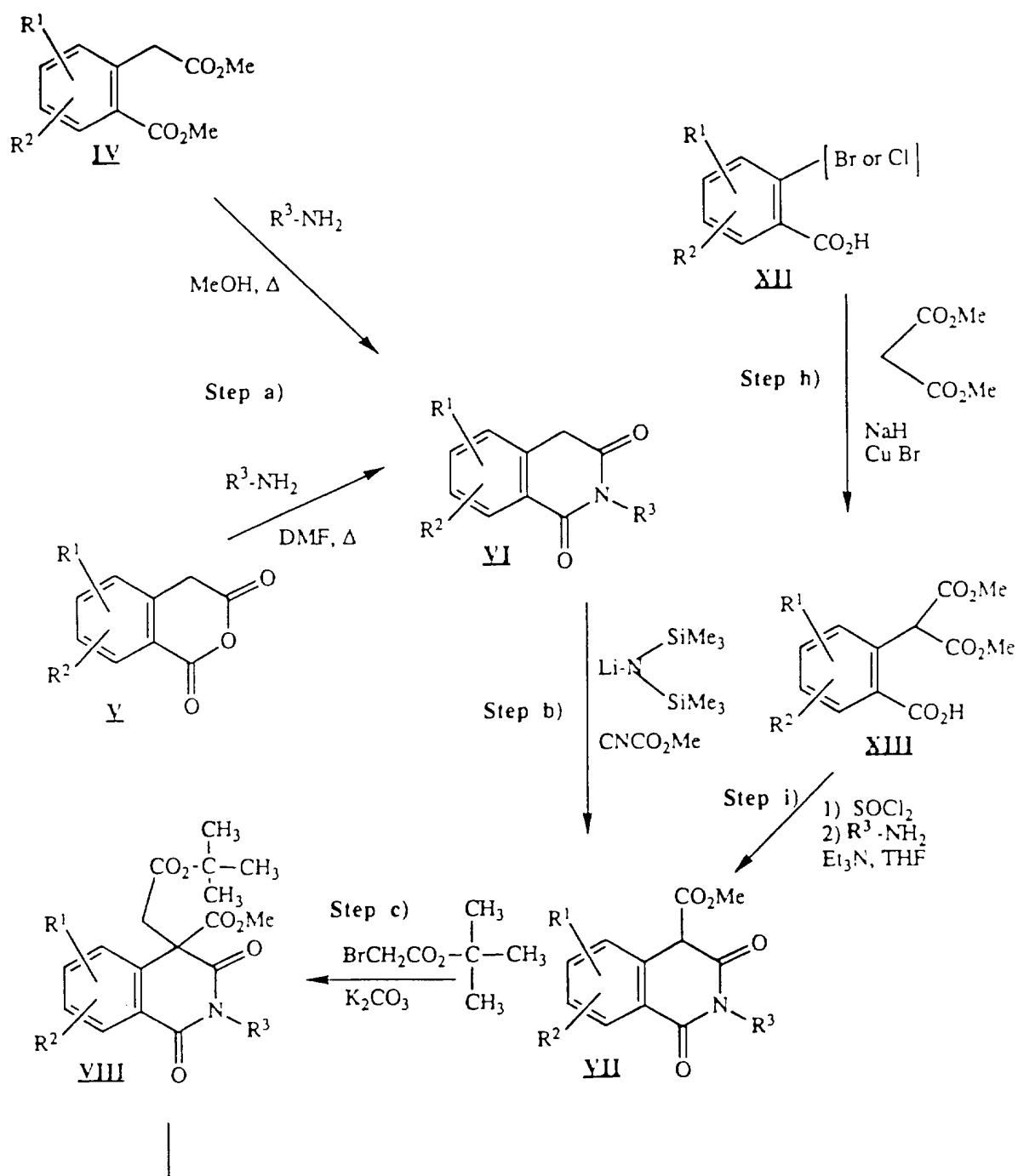
% Inibição
IN VITRO

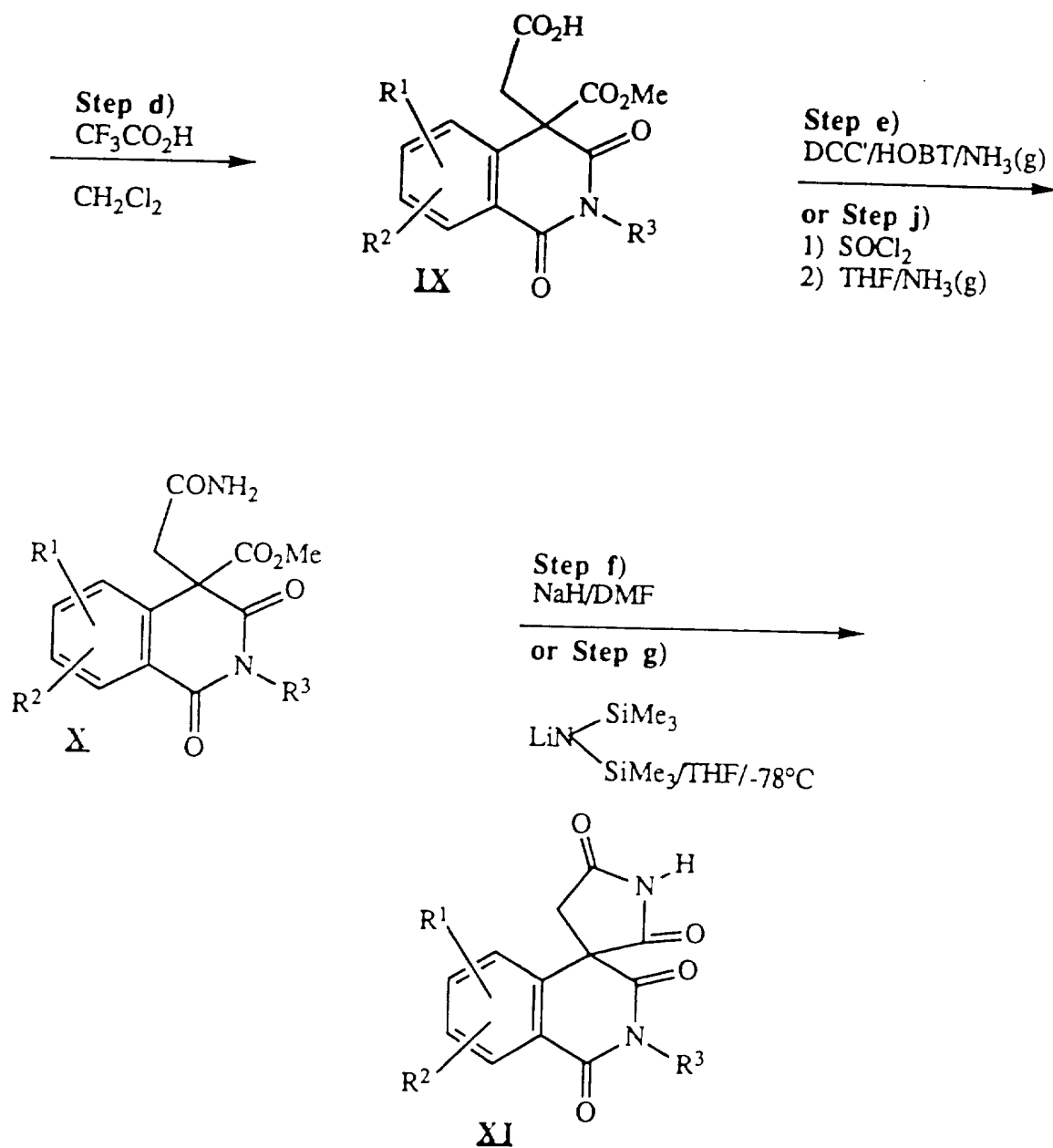
R ¹	R ²	R ³	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	4x10 ⁻⁸ M	mg/kg	(%)L	(%)N
-H	-H	-CH ₃	95	91	63	38	1.0 3.0 10.0 43.0	15.0 43.0 62.0 86.0	37.0 66.0 79.0 89.0
6-Cl	-H	-CH ₃	93	94	73	43	1 3	33 59	75 75
6-Br	-H	-CH ₃	100	100	85	43	1	NS	54
-H	7-Cl	-CH ₃	95	92	61	34	3	14	21
-H	-H	-CH ₂ CH ₃	96	76	27	17	11	NS	NS
-H	-H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	94	62	19	8	11	NS	NS
-H	-H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	99	86	17	19	10	NS	NS

NS = Nenhuma mudança significativa estatisticamente

Processo A

As spiro-isoquinolina-pirrolidina tetronas do presente invento foram preparadas pelo seguinte esquema de reacção,





em que R^1 e R^2 são hidrogénio ou halogéneo; R^3 é alquilo que contém de 1 até 6 átomos de carbono, aril(alquilo inferior) ou aril(alquilo inferior) di-halogenossustituído em que o arilo contém de 6 até 10 átomos de carbono e o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono. O processo de produção dos

compostos de fórmula (I) em que R^1 e R^2 são cloro ou hidrogénio; X é metileno; Y e Z são oxigénio; M e W são carbonilo; R^3 é alquilo (metilo, etilo, propilo, butilo) ou aralquilo (3,4-diclorobenzilo ou 4-bromo-2-fluorobenzilo) compreende:

Passo a) A reacção quer do éster de dimetilo do ácido homoftálico de fórmula (IV) quer do anidrido homoftálico de fórmula (V) em que R^1 e R^2 são como acima foram definidos com uma amina R^3-NH_2 em que R^3 é como acima foi definido para se produzir a homoftalimida de fórmula (VI) em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima foram definidos.

Os ésteres de dimetilo do ácido homoftálico de fórmula (IV) e os anidridos homoftálicos de fórmula (V) requeridos para o presente invento são compostos comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

O composto éster de dimetilo do ácido homoftálico (IV) pode ser feito reagir com uma solução saturada de amónio metanólico num recipiente de pressão e a uma temperatura no intervalo 60-80 °C.

O composto anidrido homoftálico (V) pode ser feito reagir com uma amina a alta temperatura, 160-180 °C num solvente convencional que não influencie negativamente a reacção tal como N,N-dimetilformamida. Contudo, a reacção de uma amina volátil com o composto anidrido homoftálico (V) pode ser produzida por reacção de uma solução de tetra-hidrofurano saturado da amina apropriada com anidrido homoftálico à temperatura ambiente

e a remoção subsequente do solvente volátil, e a introdução de N,N-dimetilformamida como solvente.

Além disso, é requerida a reação a alta temperatura para se produzir o composto de fórmula (VI).

Passo b) O composto de fórmula (VI), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos, é feito reagir com uma base, por exemplo bis(trimetilsilil)ameto de lítio num solvente convencional que não influencie negativamente a reação, por exemplo tetra-hidrofurano, e a subsequente adição de um agente de carbometoxilação reactivo tal como cianoformato de metilo para se produzir o composto de fórmula (VII) em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

Passo c) O composto de fórmula (VII), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos, é feito reagir com uma base inorgânica tal como carbonato de potássio num solvente convencional que não influencie negativamente a reação, por exemplo N,N-dimetilformamida, e a subsequente adição do bromoacetato de terc-butilo produz o composto de fórmula (VIII), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

Passo d) O composto de fórmula (VIII), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos, é hidrolizado com um ácido orgânico tal como ácido trifluoroacético num solvente convencional que não influencie negativamente a reação, por exemplo cloreto de metileno, para se produzir o composto de fórmula (IX) em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.



Passo e) O composto de fórmula (IX), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos, é feito reagir com um agente de acoplamento tal como 1-(2-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida DCC'/1-hidroxibenzotriazole (HOBt) num solvente convencional que não influencie negativamente a reacção, por exemplo N,N-dimetilformamida, e a subsequente adição de tetra-hidrofurano amónio produz o composto de fórmula (X), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

Passo f) O composto de fórmula (X), em que R^1 e R^2 são como acima definidos e R^3 é um aralquilo apropriadamente substituído como acima definido, é feito reagir com uma base tal como hidreto de sódio num solvente convencional que não influencie negativamente a reacção, por exemplo N,N-dimetilformamida, para se produzir o composto de fórmula (XI) em que R^1 e R^2 são como acima definidos e R^3 é um aralquilo apropriadamente substituído como acima definido.

Quando R^3 é um alquilo como acima definido, o processo do Passo f) produz rendimentos muito baixos.

Passo g) O composto de fórmula (X), em que R^1 e R^2 são como acima definidos e R^3 é um alquilo como acima definido, é feito reagir com uma base tal como bis(trimetilsilil)ameto de lítio num solvente convencional que não influencie negativamente a reacção, por exemplo tetra-hidrofurano, a baixa temperatura (-78°C) para se produzir o composto de fórmula (XI) em que R^1 e R^2 são como acima definidos e R^3 é um alquilo como acima definido.



Passo h) A reacção quer de ácido 2-bromobenzóico quer de ácido 2-clorobenzóico de fórmula (XII) em que R^1 e R^2 são como acima definidos com malonato de dimetilo e NaH na presença de uma quantidade catalizadora de CuBr para se produzir o éster dimetilico do ácido propanodióico de fórmula (XIII) em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

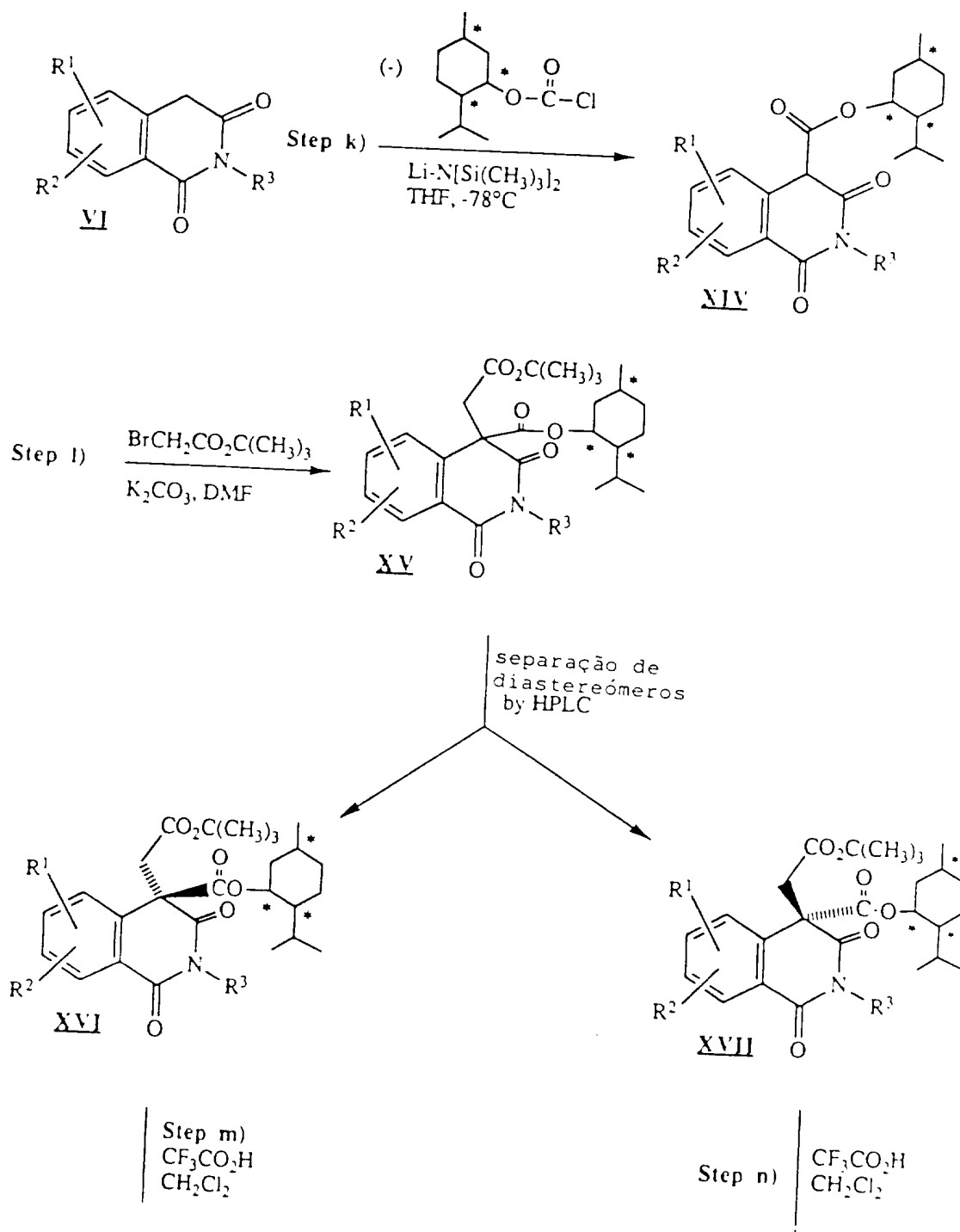
Os ácidos 2-bromobenzóicos ou 2-clorobenzóicos de fórmula (XII) requeridos para o presente invento são compostos comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Passo i) O éster de dimetilo do ácido propanodióico de fórmula (XIII) pode ser feito reagir com cloreto de tionilo sob condições de refluxo para se produzir o correspondente cloreto de ácido que a seguir a tratamento com uma amina R^3-NH_2 na presença de trietilamina num solvente convencional que não influencie negativamente a reacção, por exemplo tetra-hidrofurano, pode produzir o composto de fórmula (VII) em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

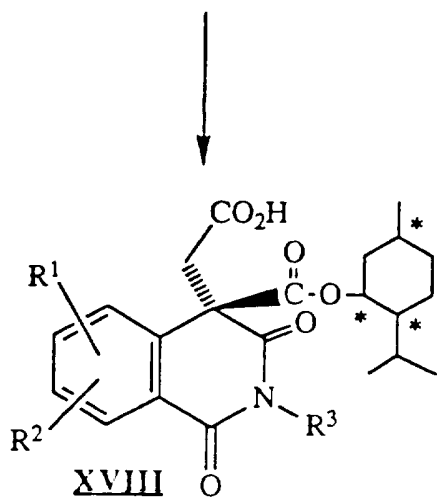
Passo j) O composto de fórmula (IX) em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos, pode ser feito reagir com cloreto de tionilo sob condições de refluxo para se produzir o correspondente cloreto de ácido que a seguir a tratamento com solução saturada de tetra-hidrofurano amónio pode produzir o composto de fórmula (X), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

Processo B

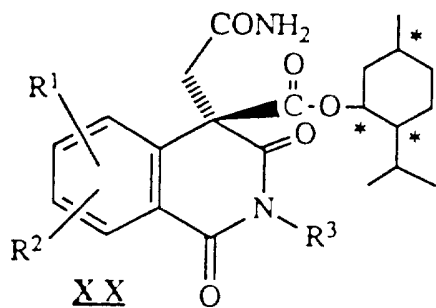
Os enantiômeros das spiro-isoquinolina-pirrolidina tetronas do presente invento foram preparados pelo seguinte esquema de reação,



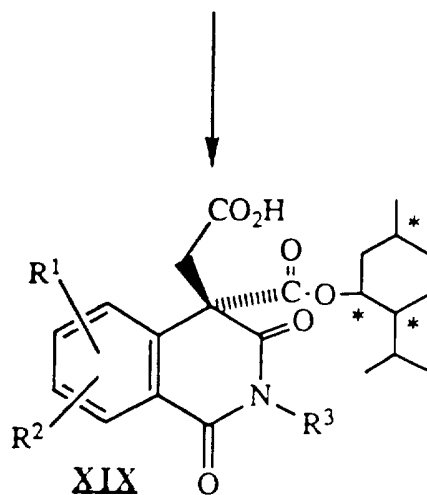
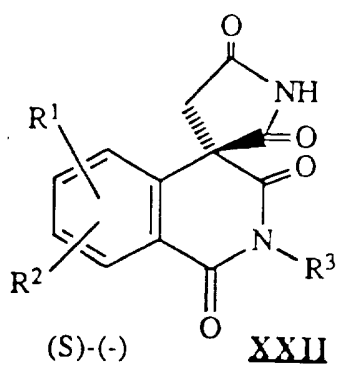
~~_____~~



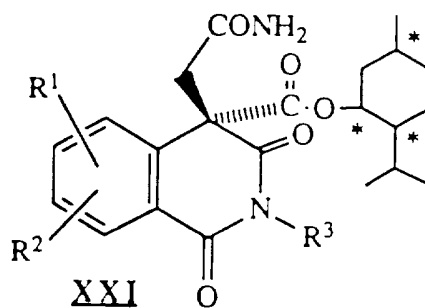
Step o)
1) SOCl₂
2) THF/NH₃



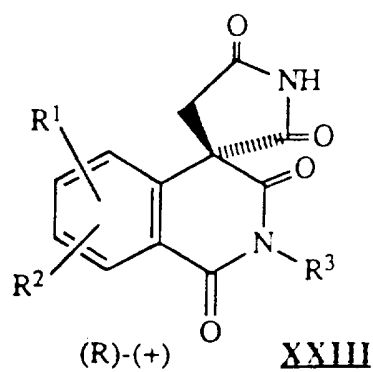
Step q)
Li-N[Si(CH₃)₃]₂
THF, -78°C



Step p)
1) SOCl₂
2) THF/NH₃



Step r)
Li-N[Si(CH₃)₃]₂
THF, -78°C



em que em que R^1 e R^2 são hidrogénio ou halogéneo; R^3 é alquilo que contém de 1 até 6 átomos de carbono, aril(alquilo inferior) ou aril(alquilo inferior) di-halogenossustituído em que o arilo contém de 6 até 10 átomos de carbono e o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono. O processo de produção dos compostos de fórmula (I) em que R^1 e R^2 são cloro ou hidrogénio; X é metileno; Y e Z são oxigénio; M e W são carbonilo; R^3 é alquilo (metilo, etilo, propilo, butilo) ou aralquilo (3,4-diclorobenzilo ou 4-bromo-2-fluorobenzilo) compreende:

Passo k) O composto de fórmula (VI), em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima, é feito reagir com uma base, por exemplo bis(trimetilsilil)ameto de lítio num solvente convencional que não influencie negativamente a reação, por exemplo tetra-hidrofurano, e a subsequente adição de como cloroformato de mentilo (-) para se produzir o composto de fórmula (XIV) em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

Passo l) O composto de fórmula (XIV), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos, é feito reagir com uma base inorgânica tal como carbonato de potássio num solvente convencional que não influencie negativamente a reação, por exemplo N,N-dimetilformamida, e a subsequente adição do bromoacetato de terc-butilo produz o composto de fórmula (XV), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos. O composto de fórmula (XV), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos, representa uma mistura de dois diastereómeros que são separáveis por HPLC para se produzir o diastereómero de fórmula (XVI) e o diastereómero de fórmula (XVII), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

Passo m) O composto de fórmula (XVI), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos, é hidrolizado com um ácido orgânico tal como ácido trifluoroacético num solvente convencional que não influencie negativamente a reação, por exemplo cloreto de metileno, para se produzir o composto de fórmula (XVIII) em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

Passo n) O composto de fórmula (XVII), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos, é hidrolizado com um ácido orgânico tal como ácido trifluoroacético num solvente convencional que não influencie negativamente a reação, por exemplo cloreto de metileno, para se produzir o composto de fórmula (XIX) em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

Passo o) O composto de fórmula (XVIII), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos, é feito reagir com cloreto de tionilo para se produzir o correspondente cloreto de ácido e a subsequente adição a uma solução de tetra-hidrofurano amônio produz o composto de fórmula (XX), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

Passo p) O composto de fórmula (XIX), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos, é feito reagir com cloreto de tionilo para se produzir o correspondente cloreto de ácido e a subsequente adição a uma solução de tetra-hidrofurano amônio produz o composto de fórmula (XXI), em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

Passo q) O composto de fórmula (XX), em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima, é feito reagir com uma base, tal como bis(trimetilsilil)ameto de lítio num solvente

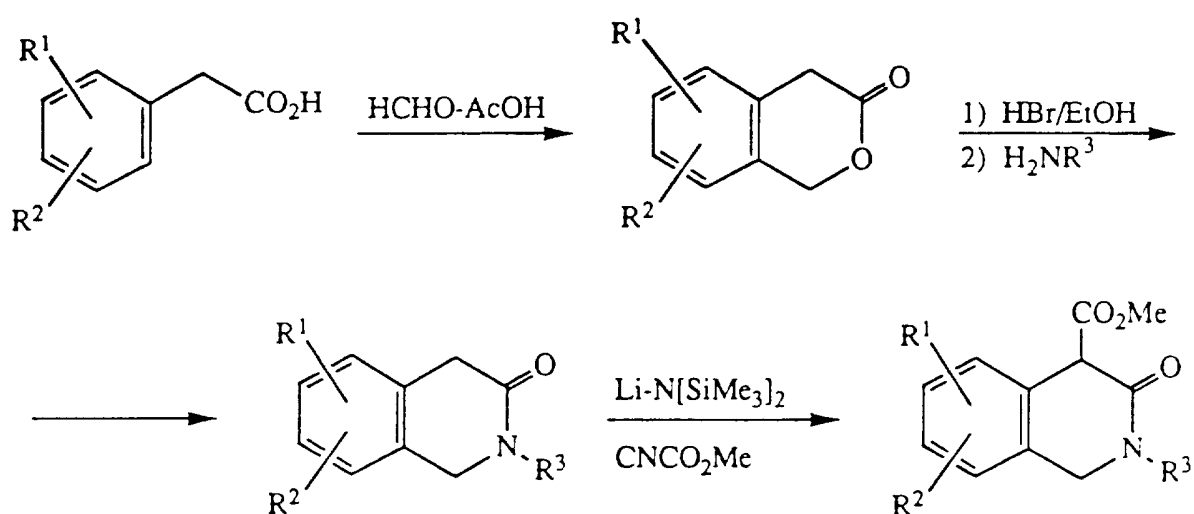
convencional que não influencie negativamente a reação, por exemplo tetra-hidrofurano, a baixa temperatura (-78°C) para se produzir o composto de fórmula (XXII) em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

Passo r) O composto de fórmula (XXI), em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima, é feito reagir com uma base, tal como bis(trimetilsilil)ameto de lítio num solvente convencional que não influencie negativamente a reação, por exemplo tetra-hidrofurano, a baixa temperatura (-78°C) para se produzir o composto de fórmula (XXIII) em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima definidos.

A configuração absoluta dos compostos de fórmula (XXII), em que R^1 e R^2 são hidrogénio e R^3 é (4-bromo-2-fluorofenil)metilo foi determinada por uma análise de raios-X de cristal isolado. Foi estabelecido que o composto de fórmula (XXII) possui a configuração absoluta (S).

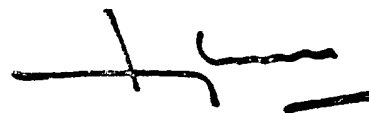
Alguns dos compostos de fórmula (I) em que M é carboni-
lo e W é alquileo inferior podem ser feitos pelo processo C.

Processo C



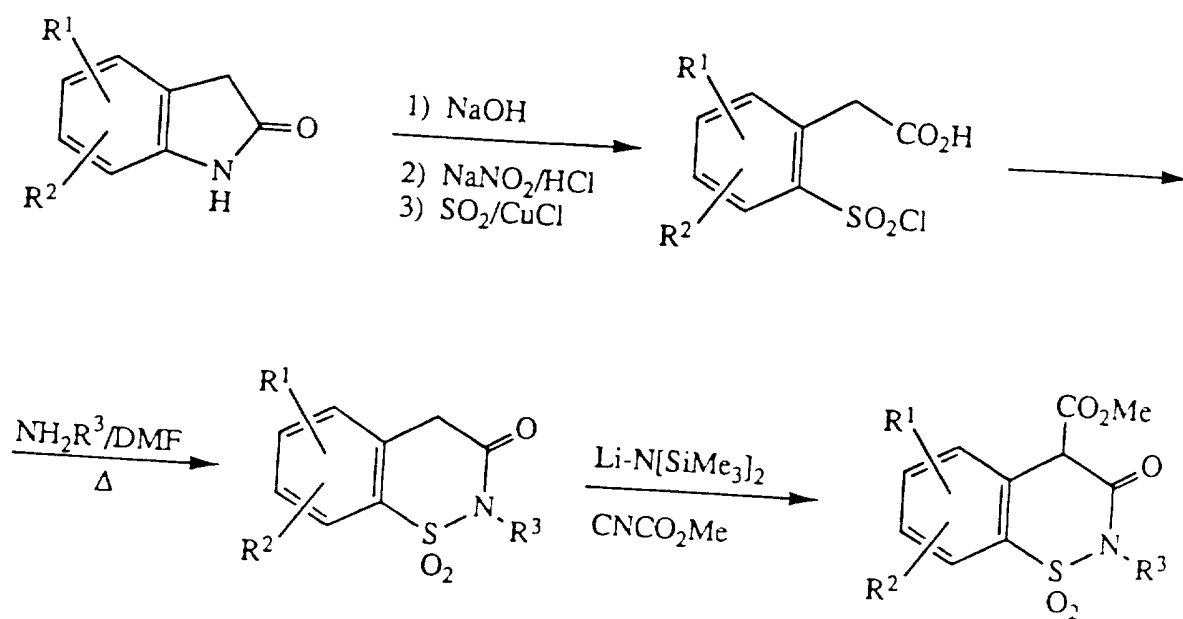
J. Het. Chem., Vol. 4, No 3, 315 (1967).

Outros compostos do presente invento de fórmula (I) em
que M é um carbonilo e W é um sulfonilo podem ser feitos pelo
processo D.



- 39 -

Processo D

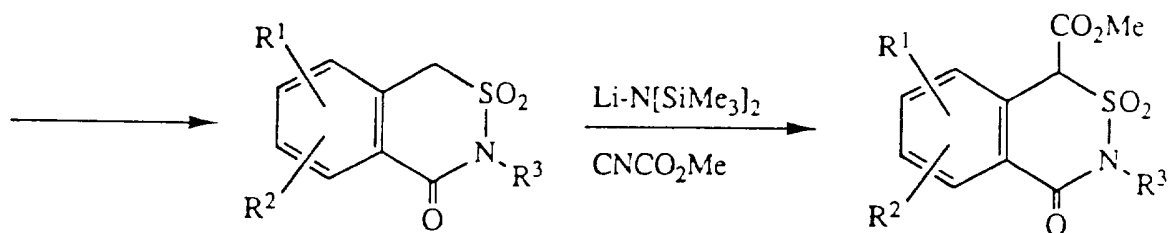
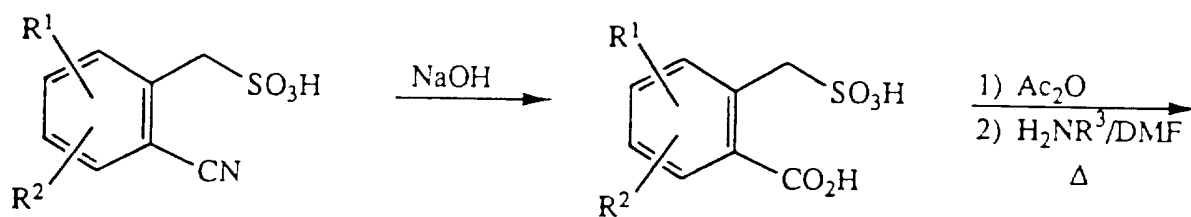
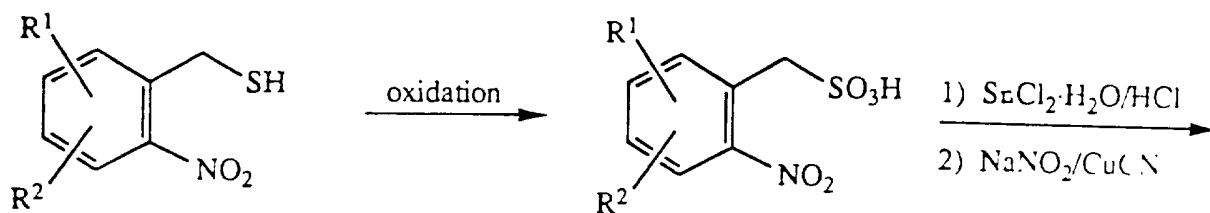




Outros compostos do presente invento de fórmula (I) em que M é sulfonilo e W é carbonilo podem ser feitos pelo processo E.

[Handwritten signature]

Processo E

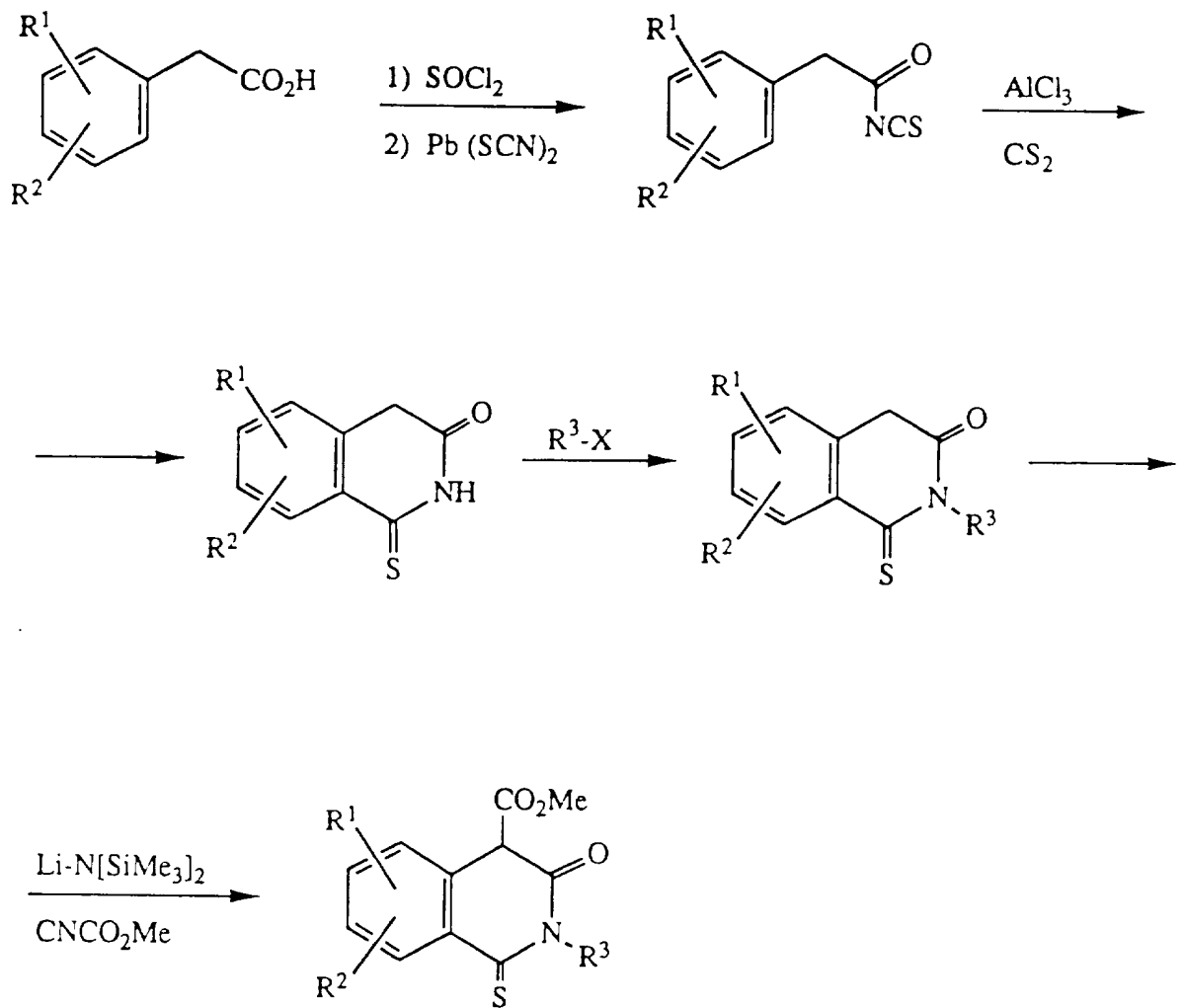




- 42 -

Outros compostos do presente invento de fórmula (I) em que M é carbonilo e W é tiocarbonilo podem ser feitos pelo processo F.

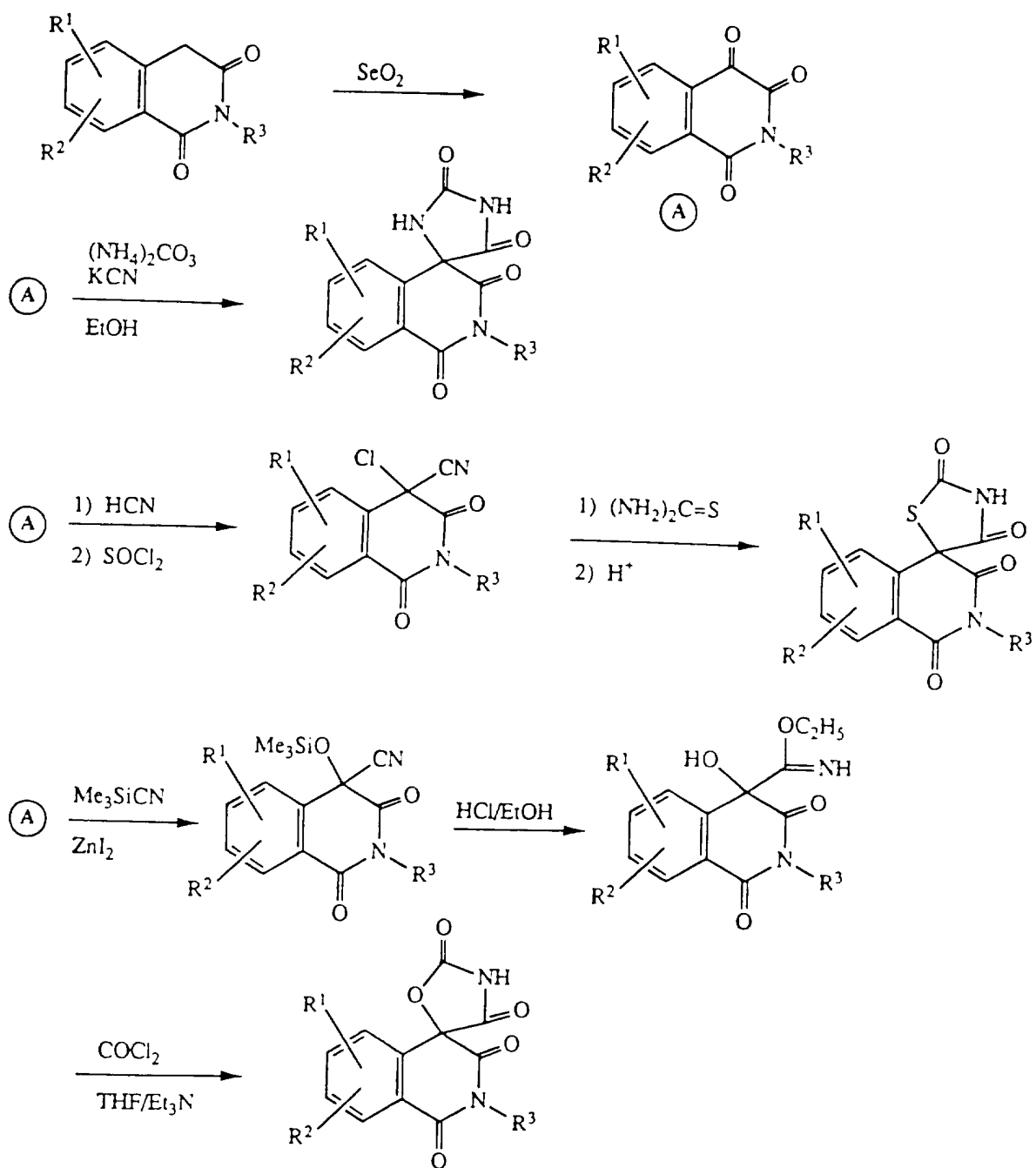
Processo F



 - 44 -

Outros compostos do presente invento de fórmula (I) em que M e W são carbonilo, Y e Z são oxigénio e X é oxigénio, enxofre ou azoto podem ser feitos pelo processo G.

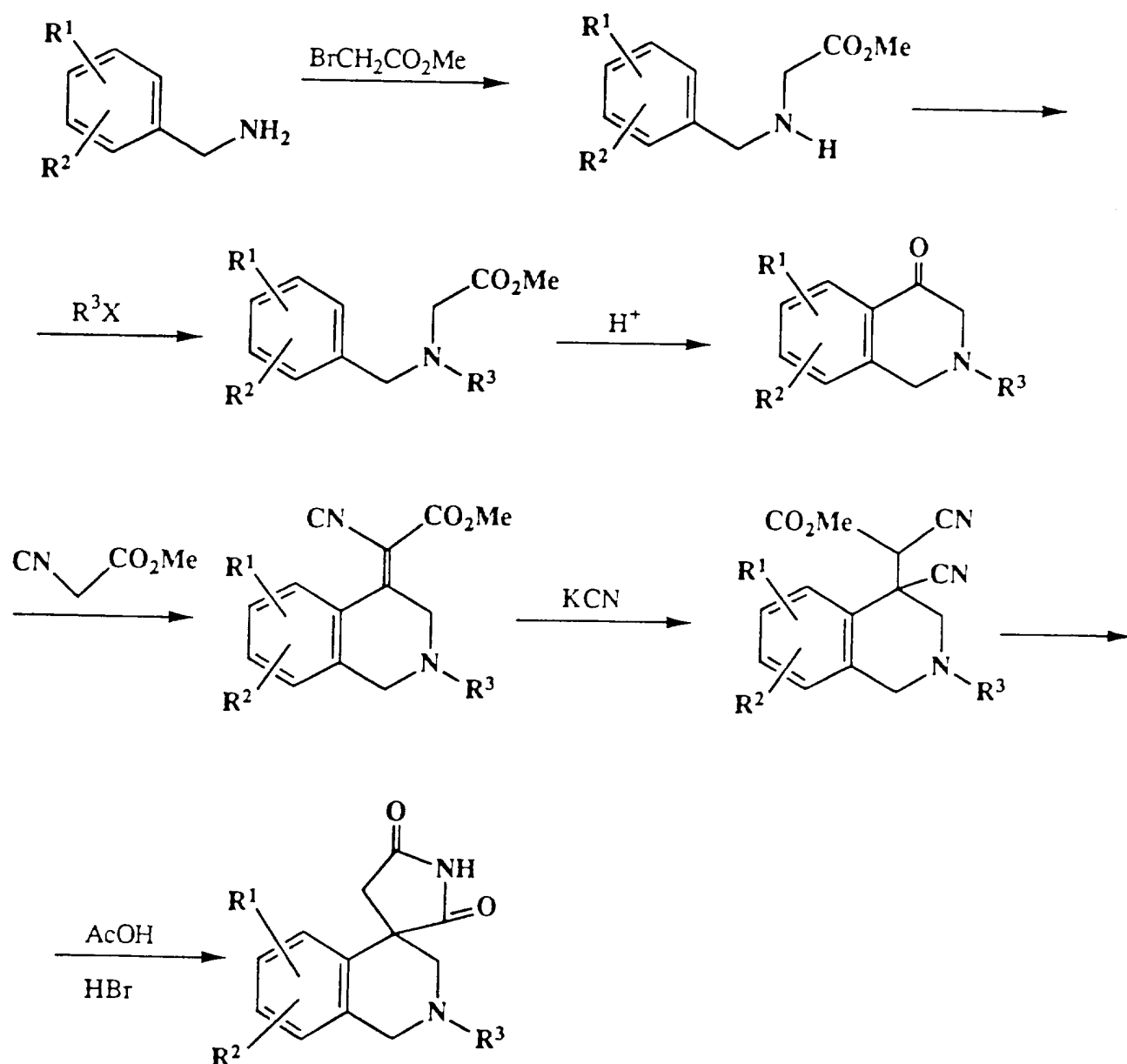
Processo 6



Can. Journal of Chem., 47, 858 (1969);
J. Het. Chem., 18, 143 (1981);
Tetrahedron., 36, 943 (1980);
J. Org. Chem., 25, 1920 (1960);
Chem. Pharm. Bull., 30 (10), 3601 (1982);
J. Med. Chem., 29, 770 (1986).

Outros compostos do presente invento de fórmula (I) em que M e W são alquilenos inferior podem ser feitos pelo processo H.

Processo H





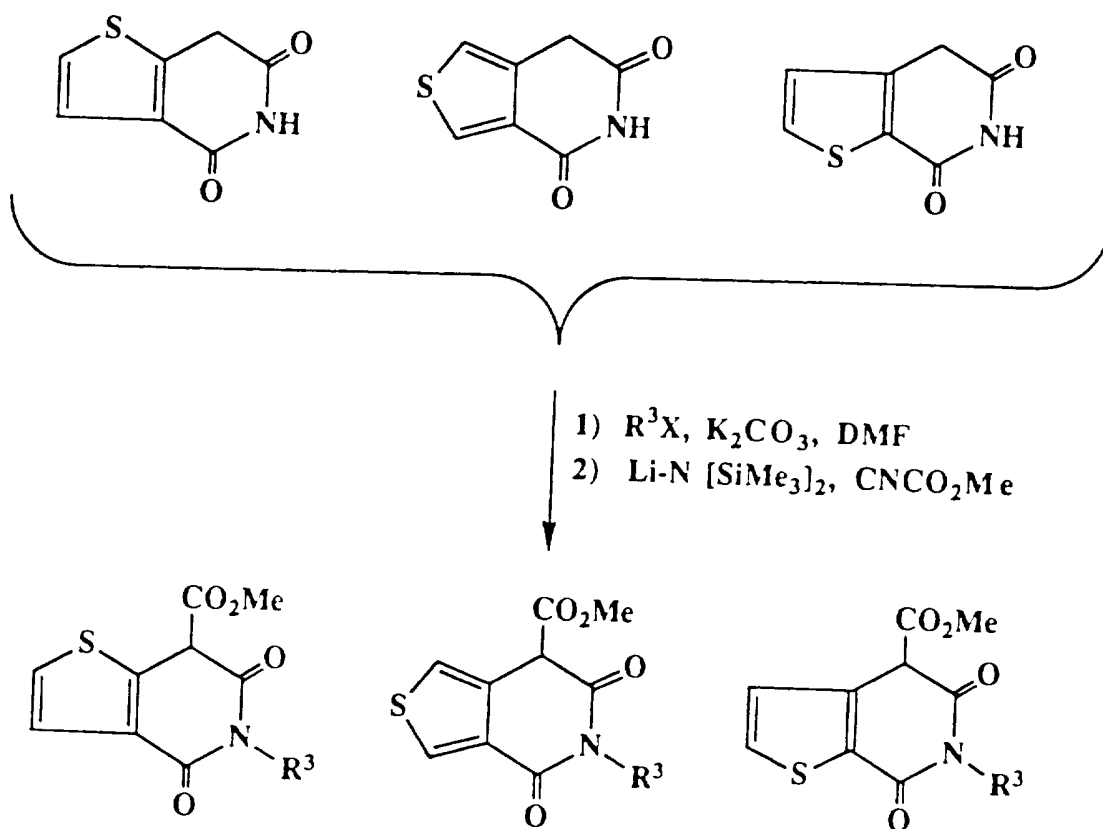
- 48 -

J. Org. Chem., 33, 491 (1968);

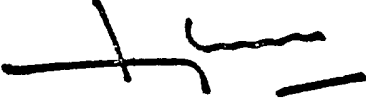
J. Org. Chem., 33, 494 (1968); Patente Europeia: 168, 181-A.

Outros compostos do presente invento de fórmula (I) em que M e W são carbonilo e em que o anel de benzeno condensado é substituído por um tiofeno podem ser feitos pelo processo I.

Processo I

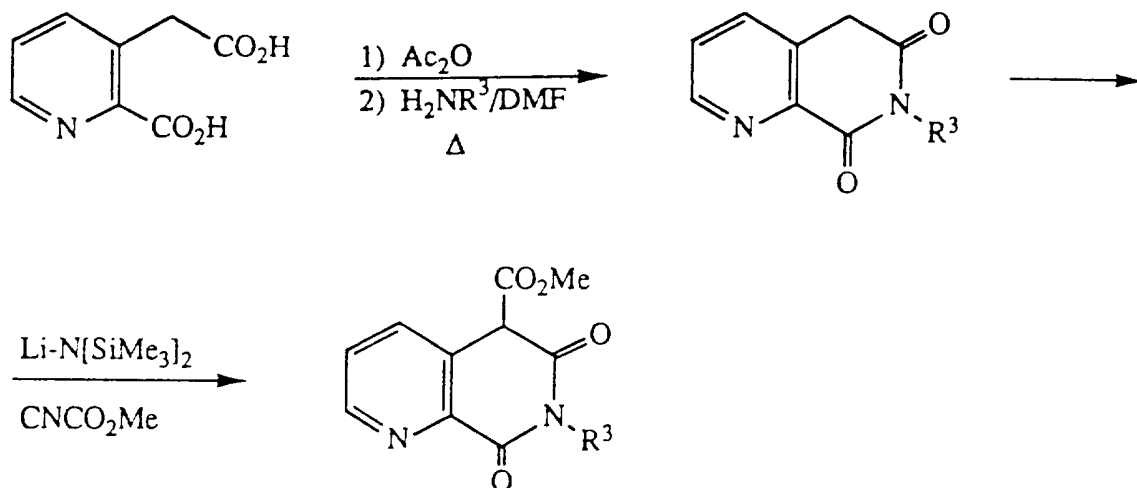


J. Chem. Soc. Perkin I, 1390 (1975);
QFPI BRIEFS 8 (4), 286 (1986).

 - 50 -

Outros compostos do presente invento de fórmula (I) em que M e W são carbonilo e em que o anel de benzeno condensado é substituído por piridina podem ser feitos pelo processo J.

Processo J

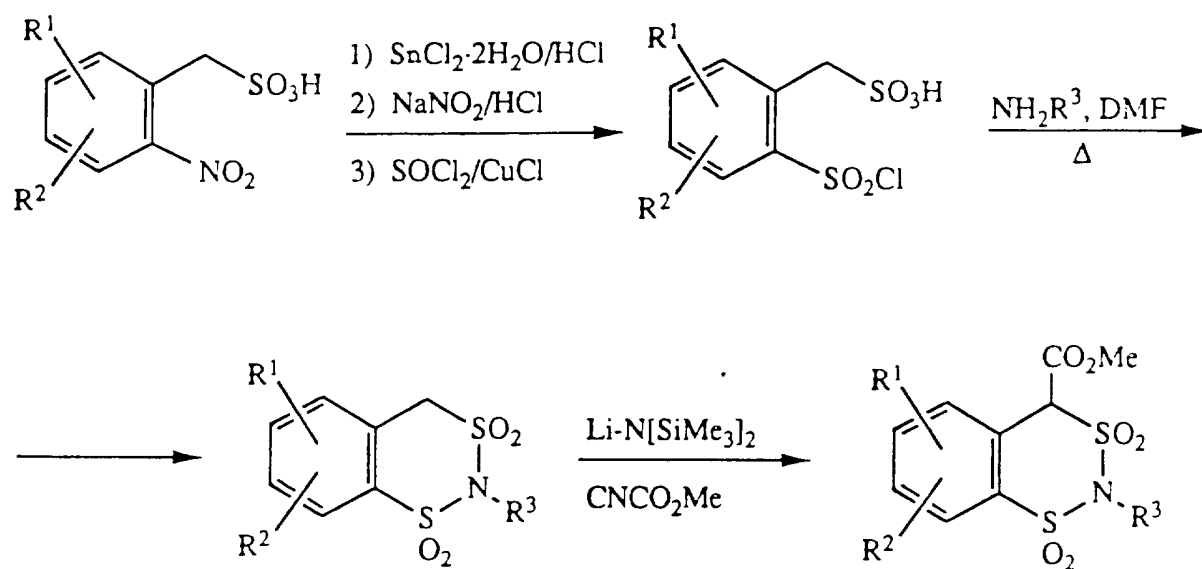


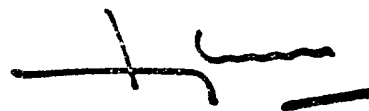
Chem. Abst. 41: 780g:

Patente dos E.U.A. 2.408.020.

Outros compostos do presente invento de fórmula (I) em que M e W são sulfonilo podem ser feitos pelo processo K.

Processo K





- 53 -

O carbometoxilo intermediário produzido pelos processos C, D, E, F, I, J e K pode ser convertido para compostos de fórmula (I) pelo processo A.

Os exemplos seguintes ilustram adicionalmente este invento:

EXEMPLO 1

2-[(3,4-diclorofenil)metil]spiro[isoquinolina- -4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona

Passo a) Preparação de 2-[(3,4-diclorofenil)metil]-
-1,3(2H,4H)-isoquinolinadiona

A uma mistura de anidrido homoftálico (20,0 g, 123,45 mmol) em DMF (300 mL) foi adicionada 3,4-diclorobenzilamina (25,0 g, 142,04 mmol) e a mistura foi agitada a 180 °C durante 5 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente a mistura foi vertida em H₂O, extractada com EtOAc e seca sobre MgSO₄. O produto cru foi recristalizado de EtOAc/Et₂O/hexano (a 0 °C) para dar um sólido acastanhado de p.f. 129-130 °C (25,21 g, 57,5 %).

RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4,22 (s, 2H, -CH₂CO-), 5,0 (s, 2H, -NCH₂-), 7,3 (dd, J = 8,49 Hz, 1,98 Hz, 1H, Ar-H), 7,4 (d, J = 8,54 Hz, 1H, Ar-H), 7,47 (t, J = 7,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (d, J = 1,78 Hz, 1H, Ar-H), 7,57 (d, J = 1,78 Hz, 1H, Ar-H), 7,67 (dt, J = 8,37 Hz, 0,97 Hz, 1H, Ar-H), 8,03 (d, J = 7,83 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm⁻¹): 1650 (s), 1330 (s), 970 (m) 740 (m)

EM (m/e): 319 (M⁺), 256 (M⁺-Cl, CO),
118 (M⁺-CONH, -CH₂C₆H₃Cl₂)

Anál. Calc. : C-60,02; H-3,46; N-4,37
Encontrado : C-59,81; H-3,60; N-4,36.

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 1, Passo a).

2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-1,3(2H,4H)-isoquinolinadiona

RMN (DMSO-D₆, 200 MHz): δ 4,24 (s, 2H, -CH₂CON-), 5,04 (s, 2H, -NCH₂-), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,3 (d, J = 7,65 Hz, 1H, Ar-H), 7,4-7,56 (m, 3H, Ar-H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, Ar-H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm⁻¹): 1675 (s), 1350 (m), 975 (m)

EM (m/e): 347 (M⁺)

Anál. Calc. : C-55,19; H-3,18; N-4,02

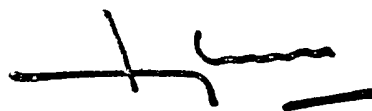
Encontrado : C-54,83; H-3,14; N-4,07

P.F.: 128-129 °C

2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-6-cloro-1,3(2H,4H)-isoquinolinadiona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 4,23 (s, 2H, -CH₂CON-), 5,0 (s, 2H, -NCH₂C₆H₃BrF), 7,19 (t, J = 8,20 Hz, 1H, Ar-H), 7,29 (dd, J = 8,23 Hz, 1,71 Hz, 1H, Ar-H), 7,5-7,56 (m, 3H, Ar-H), 8,01 (d, J = 8,31 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm⁻¹): 3400 (m), 1710 (m), 1660 (s), 1480 (m), 740 (m)



- 56 -

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

Anál. Calc. : C-50,23; H-2,63; N-3,66

Encontrado : C-50,11; H-2,60; N-3,63

P.F.: 157-159 °C

2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-7-cloro-1,3(2H,4H)-
-isoquinolinadiona

RMN (DMSO- D_6 , 400 MHz): δ 4,21 (s, 2H, $-\underline{CH}_2\text{CON}-$), 5,01 (s, 2H, $-\underline{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{BrF}$), 7,2 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,29 (dd, $J = 8,35$ Hz, 1,85 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (d, $J = 8,27$ Hz, 1H, Ar-H), 7,51 (dd, $J = 9,9$ Hz, 1,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,75 (dd, $J = 8,3$ Hz, 2,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,97 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3420 (m), 1715 (m), 1680 (s), 1645 (m),
1480 (m)

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

Anál. Calc. : C-50,23; H-2,63; N-3,66

Encontrado : C-50,11; H-2,58; N-3,62

P.F.: 152-154 °C

2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-1,3(2H,4H)-
-isoquinolinadiona

RMN (DMSO- D_6 , 400 MHz): δ 4,24 (s, 2H, $-\underline{CH}_2\text{CO}-$), 5,01 (s, 2H, $-\underline{NCH}_2-$), 7,19 (t, $J = 8,24$ Hz, 1H, Ar-H), 7,3-7,35 (m,

3H, Ar-H), 7,51 (dd, J = 9,87 Hz, 1,87 Hz, 1H, Ar-H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 5,94 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1660 (s), 760 (m)

EM (m/e): 365 (M^+), 337 ($\text{M}^+ - \text{CO}$)

Anál. Calc. : C-52,48; H-2,75; N-3,83

Encontrado : C-52,55; H-2,91; N-3,73

P.F.: 146-147 °C

Passo b) Preparação de éster de metilo do ácido [(3,4-diclorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico

A uma solução fria (-78 °C) de 2-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,3(2H,4H)-isoquinolinadiona (11,2 g, 35,0 mmol) em THF anidro (100 mL) foi adicionado bis(trimetilsilil)ameto de lítio (42,0 mL, 42 mmol, 1,0 M em THF) gota a gota durante um período de 10 minutos. Após agitação durante 3 horas, foi adicionado cianoformato de metilo (3,33 mL, 42,0 mmol) e a mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Durante aquele período a mistura virou para uma cor escura. Foi agitada durante mais 30 minutos e extinta com H_2O . A solução escura foi vertida em H_2O , acidificada com HCl (2 N), extractada com EtOAc e seca sobre MgSO_4 . O produto cru foi recristalizado de EtOAc/hexano (a -20 °C) para se obter um sólido amarelo de p.f. 164-166 °C (7,5 g, 56,6 %).

RMN (DMSO-D₆, 400MHz): δ [3,67 (s), tautomérico, 3H, -CO₂CH₃], [5,07 (q), J = 15,4 Hz, 5,28 (s), tautomérico, 2H, -NCH₂-], [7,27 - 8,43 (m), tautomérico, 7H, Ar-H]

IV (KBr, cm⁻¹): 1680 (s), 1610 (s), 1490 (s), 1355 (s), 1015 (s), 790 (m)

EM (m/e): 377 (M⁺)

Anál. Calc.: C-57,16; H-3,46; N-3,70

Encontrada : C-57,03; H-3,39; N-3,68

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 1, Passo b).

éster de metilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolina-carboxílico

RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [3,67 (s), 3,99 (s), tautomérico, -CO₂Me, 3H], [5,06 (q), J = 15,4 Hz, 5,29 (s), tautomérico, -NCH₂, 2H], 7,07 - 8,44 (m), tautomérico, Ar-H, 7H

IV (KBr, cm⁻¹): 1675 (s), 1610 (s), 1490 (s), 1350 (m), 875 (m)

EM (m/e): 405 (M⁺), 187 [M⁺ - (4-bromo-2-fluorofenil) - metil]

Anál. Calc.: C-53,22; H-3,23; N-3,45

Encontrada : C-53,06; H-3,11; N-3,34

P.F. 149 - 150 °C.

éster de metilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquino-
linacarboxílico

RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [3,66 (s), 3,98 (s), 3H, tautomérico, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$], [5,06 (q), 5,28 (s), 2H, tautomérico, $-\text{NCH}_2\text{C}^6\text{H}_3\text{BrF}$], 7,1 - 8,4 (6H, tautomérico, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3420 (m), 1670 (s), 1600 (s), 1480 (s), 790 (m).

EM (m/e): 439 (M^+)

Anál. Calc.: C-49,06; H-2,74; N-3,18

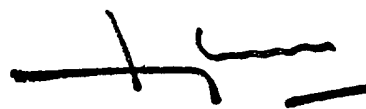
Encontrada : C-48,96; H-2,80; N-3,18

P.F. 161 - 162 °C.

éster de metilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)-metil]-6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquino-
linacarboxílico

RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [3,68(s), 3,98 (s), tautomérico, 3H, CO_2CH_3], [5,0 (q), 5,26 (s), tautomérico, 3H, $-\text{NCH}_2\text{C}^6\text{H}_3\text{BrF}$], 7,0 - 8,4 (m, tautomérico, 6H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3430 (m), 1670 (s), 1600 (s), 1480 (m), 785 (m).



- 60 -

EM (m/e): 439 (M^+)

Anál. Calc.: C-49,06; H-2,74; N-3,18

Encontrada : C-49,07; H-2,79; N-3,08

P.F. 181 - 182 °C.

éster de metilo do ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-2-
-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ [3,23(s), 3,44 (s), tautomérico, 3H, -N-CH₃], [3,71 (s), 4,03 (s), tautomérico, 3H, -CO₂CH₃], 7,3 - 8,4 (tautomérico, Ar-H, 3H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3440 (m), 1680 (s), 1600 (s), 1440 (m),
1320 (s), 790 (m)

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

Anál. Calc.: C-53,85; H-3,77; N-5,23

Encontrada : C-53,66; H-3,63; N-5,14

P.F. 166 - 167 °C.

éster de metilo do ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-2-
-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ [3,22 (s), 3,45 (s), tautomérico, 3H, -N-CH₃], [3,7 (s), 4,02 (s), tautomérico, 3H, -CO₂CH₃], 7,5 - 8,4 (tautomérico, Ar-H, 3H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3440 (m), 1770 (s), 1600 (s), 1330 (s),
830 (s), 795 (m)

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

Anál. Calc. para $(\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4 \times 1/3\text{H}_2\text{O})$:
C-52,65; H-3,90; N-5,12
Encontrada : C-52,64; H-3,68; N-5,18

P.F. 158 - 159 °C.

éster de metilo do ácido 1,2,3,4-tetra-hidro-2-metil-
-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico

RMN (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ [3,24 (s), 3,46 (s), tautomé-
rico, 3H, $-\text{N-CH}_3$], [3,7 (s), 4,03 (s), tautomérico, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$],
7,4-8,45 (tautomérico, 4H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3400 (brm), 1670 (s), 1600 (s),
1420(m), 780 (m)

EM (m/e): 233 (M^+), 118 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CONCH}_3$)

Anál. Calc.: C-61,80; H-4,75; N-6,01
Encontrado : C-61,62; H-4,89; N-5,92

P.F.: 130-131 °C.

Passo c) Preparação de éster de 1,1-dimetiletilo do ácido 2-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

A uma suspensão de éster de metilo do ácido [(3,4-diclorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico (6,3 g; 16,66 mmol), K_2CO_3 (3,45 g, 24,99 mmol) em DMF (100 mL) foi adicionado bromoacetato de terc-butilo (4,03 mL, 24,99 mmol). Após agitação a 70 °C durante 1 hora, a mistura foi vertida em H_2O , extractada com EtOAc e seca sobre $MgSO_4$. O produto cru foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc 4:1) para se obter um óleo amarelado (5,9 g, 71,9 %).

RMN ($DMSO-D_6$, 400MHz): δ 1,02 (s, 9H, CO_2 -terc-butilo), 3,56 (s, 3H, $-CO_2$ CH₃), 3,62 (q, J = 17,2 Hz, 2H, $-CH_2CO_2$ -terc-butilo), 5,14 (s, 2H, $-NCH_2-$), 7,32 (dd, J = 8,42 Hz, 2,04 Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (d, J = 2,03 Hz, 1H Ar-H), 7,59-7,62 (m, 3H, Ar-H), 7,78 (dt, J = 7,64 Hz, 1,39 Hz, 1H, Ar-H), 8,19 (dd, J = 8,51 Hz, 1,66 Hz, 1H, Ar-H)

IV ($CHCl_3$, cm^{-1}): 1750 (s), 1720 (s), 1675 (s), 1355 (m), 1140 (s), 740 (m)

EM (m/e): 491 (M^+), 304 ($M^+ - CONH$, $-CH_2C_6H_3Cl_2$)

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 1, Passo c).



- 63 -

éster de 1,1-dimetiletilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

RMN (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, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 5,14 (s, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 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)

IV (CHCl $_3$, cm^{-1}): 1720 (s), 1675 (s), 1360 (s), 765 (m)

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

éster de 1,1-dimetiletilo do ácido 1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-2-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,01 (s, 9H, $-\text{CO}_2$ -terc-butilo), 3,31 (s, 3H, N- CH_3), 3,58 (m, 5H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -terc-butilo), 7,61 (m, 2H), 7,74 (dt, $J = 7,6$ Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,18 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3420 (m), 1750 (s), 1730 (s), 1670 (s), 1465 (m), 740 (m)

EM (m/e): 347 (M^+)

Anál. Calc. : C-62,24; H-6,09; N-4,03

Encontrado : C-62,20; H-6,08; N-4,02

P.F.: 89-90 °C.

éster de 1,1-dimetiletilo do ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-2-metil-1,3-dioxo-4-iso-quinolinacético

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,06 (s, 9H, $-\text{CO}_2\text{-terc-butilo}$), 3,3 (s, 3H, N-CH_3), 3,6 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,67 (q, $J = 17,5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-terc-butilo}$), 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}): 3440 (m), 1740 (s), 1720 (s), 1680 (s), 1360 (s), 1060 (s), 770 (m)

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

Anál. Calc. : C-56,82; H-5,28; N-3,67

Encontrado : C-57,00; H-5,41; N-3,66

P.F.: 135-136 °C.

éster de 1,1-dimetiletilo do ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-2-metil-1,3-dioxo-4-iso-quinolinacético

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,06 (s, 9H, $-\text{CO}_2\text{-terc-butilo}$), 3,31 (s, 3H, N-CH_3), 3,59 (s, 5H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-terc-butilo}$), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 2,8 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, Ar-H)

 - 65 -

IV (KBr, cm^{-1}): 3440 (m), 1760 (s), 1740 (m), 1725 (m),
1680 (s), 1440 (m), 770 (m)

EM (m/e): 381 (M^+), 308 ($\text{M}^+ - \text{O-terc-butilo}$)

Anál. Calc. : C-56,62; H-5,28; N-3,67

Encontrado : C-56,44; H-5,23; N-3,72

P.F.: 103-104 °C.

éster de 1,1-dimetiletilo do ácido 2-etilo-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

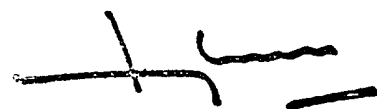
RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,04 (s, 9H, $-\text{CO}_2\text{-terc-butilo}$), 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3,58 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 4,0 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 7,59-7,61 (m, 2H, Ar-H), 7,75 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H), 8,18 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1730 (s), 1670 (s), 1465 (m), 1160 (s),
710 (M)

MS (m/e): 361 (M^+), 305 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 288 ($\text{M}^+ - \text{O-terc-butilo}$), 246 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-terc-butilo}$).

éster de 1,1-dimetiletilo do ácido 6-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-2-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,05 [s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3,28 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 3,59 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,58 (d, $J = 17,03$ Hz, 1H,



- 66 -

$-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2-$), 3,67 (d, $J = 17,03$ Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2-$), 7,81 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,85 Hz, 1H, Ar-H), 7,88 (d, $J = 1,81,9$ Hz, 1H, Ar-H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1740 (s), 1710 (s), 1670 (s), 755 (m)

MS (m/e): 425 (M^+), 370 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7$), 352 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$)

Anál. Calc. : C-50,72; H-4,73; N-3,29

Encontrado : C-50,47; H-4,68; N-3,12

P.F.: 152-153 °C.

Passo d) Preparação do ácido 2-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

Uma mistura de éster de 1,1-dimetiletilo do ácido 2-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético (5,8 g, 11,78 mmol), CH_2Cl_2 (50 mL) e $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 10 horas. Os voláteis foram removidos in vacuo e o resíduo foi recristalizado de acetona/éter/hexano (a -20 °C) para se obter um sólido branco de p.f. 153-154 °C (4,0 g, 89,5 %).

RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 3,56 (s, 3H, $-\text{CO}_2-\underline{\text{CH}}_3$), 3,65 (q, $J = 17,7$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5,12 (q, $J = 15,4$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,27 (dd, $J = 8,35$ Hz, 1,97 Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (d, $J = 1,92$ Hz, 1H Ar-H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,76 (dt, $J = 7,35$ Hz, 0,87 Hz, 1H, Ar-H), 8,16 (dd, $J = 7,82$ Hz, 1,16 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3430 (m), 3500-2500 (br), 1755 (s),
1710 (s), 1670 (s), 1350 (m), 1230 (s),
745 (m)

EM (m/e): 435 (M^+)

Anál. Calc. : C-55,07; H-3,47; N-3,21

Encontrado : C-55,15; H-3,84; N-2,94

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 1, Passo d).

Acido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-
-hidro-4-(metoxycarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacéti-
-co

RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 3,54 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,64 (q, $J = 17,67$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5,12 (q, $J = 15,34$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 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 (dt, $J = 7,4$ Hz, 1H, Ar-H), 8,16 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H), 12,35 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$)

IV (KBr, cm^{-1}): 3280 (m), 3500-2500 (br), 1750 (s),
1720 (s), 1675 (s), 1350 (s), 875 (s)

EM (m/e): 463 (M^+), 445 ($\text{M}^+ - \text{H}$, $-\text{OH}$)

Anál. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrFNO}_6 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$:

C-51,28; H-3,30; N-2,99

Encontrado : C-51,26; H-3,48; N-2,95.



- 68 -

P.F.: 139-140 °C.

Acido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-7-cloro-1,2,3,4-
-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolin-
acético

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,67 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,71 (q, $J = 17,5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5,14 (q, $J = 17,2$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{BrF}$), 7,15 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,36 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,55 (dd, $J = 9,8$ Hz, 1H, Ar-H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,87 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz, 1H, Ar-H), 8,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, Ar-H), 12,8 (brs, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$)

IV (KBr, cm^{-1}): 3500-2500 (brs), 1730 (s), 1710 (s),
1665 (s), 1420 (m), 750 (m)

Anál. Calc. : C-48,17; H-2,83; N-2,81

Encontrado : C-47,96; H-2,85; N-2,85

P.F.: 86-88 °C.

Acido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-cloro-1,2,3,4-
-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolin-
acético

RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,58 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,68 (q, $J = 17,5$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3,85 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5,15 (s, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,15 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar-H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar-H), 7,55 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,85 (s, 1H, Ar-H), 8,2 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, Ar-H)



- 69 -

EM (m/e): 497 (M^+)

Anál. Calc. : C-48,17; H-2,83; N-2,81

Encontrado : C-47,85; H-2,85; N-2,86

Acido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-cloro-1,2,3,4-
-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolin-
acético

RMN (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 (t, $J = 8,23$ 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, 2,8 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 (brs, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$)

IV (KBr, cm^{-1}): 3400-2700 (br), 1745 (s), 1710 (s),
1670 (s), 770 (m)

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

Anál. Calc. : C-49,81; H-2,93; N-2,90

Encontrado : C-49,94; H-3,03; N-2,84

P.F.: 132-133,5 °C.

Acido 1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-2-metil-
-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,28 (s, 3H, N-CH₃), 3,57 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,61 (s, 2H, -CH₂CO₂H), 7,54 (m, 2H, Ar-H), 7,75 (dt, J = 8,2 Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H, Ar-H), 12,3 (brs, 1H, -CO₂H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3420 (m), 3500-2500 (brs), 1755 (s),
1730 (s), 1710 (s), 1660 (s), 1455 (m),
745 (m)

EM (m/e): 291 (M^+)

Anál. Calc. : C-57,73; H-4,50; N-4,81

Encontrado : C-57,55; H-4,68; N-4,75

P.F.: 188-189 °C.

Acido 7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-2-
-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,29 (s, 3H, N-CH₃), 3,59 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,63 (s, 2H, -CH₂CO₂H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,81 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3430 (m), 3500-2500 (brm), 1755 (s),
1720 (s), 1675 (s), 1440 (m), 1240 (s),
770 (m)

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

 - 71 -

Anál. Calc. : C-51,63; H-3,71; N-4,30

Encontrado : C-51,41; H-3,66; N-4,26

P.F.: 161-162 °C.

Acido 6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-2-
-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 3,27 (s, 3H, N-CH₃), 3,59 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,64 (q, J = 17,5 Hz, 2H, -CH₂CO₂H), 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 (m), 3500-2500 (brm), 1750 (s),
1710 (s), 1675 (s), 1430 (m), 1240 (s),
770 (m)

EM (m/e): 325 (M⁺)

Anál. Calc. : C-51,63; H-3,71; N-4,30

Encontrado : C-51,73; H-3,70; N-4,28

P.F.: 195-196 °C.

Acido 2-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-
-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1,09 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H, $-NCH_2CH_3$), 3,55 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 3,94 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, $-NCH_2CH_3$), 7,54-7,58 (m, 2H, Ar-H), 7,72 (dt, $J = 7,6$ Hz, 1,48 Hz, 1H, Ar-H), 8,14 (dd, $J = 7,91$ Hz, 1,14 Hz, 1H, Ar-H), 12,6 (brs, 1H, $-CO_2H$)

IV (KBr, cm^{-1}): 3450 (m), 3500-2500 (brm), 1750 (s), 1710 (s), 1665 (s), 1640 (s), 1465 (m), 745 (m)

EM (m/e): 305 (M^+), 246 ($M^+ - CO_2Me$)

Anál. Calc. : C-59,01; H-4,95; N-4,59

Encontrado : C-58,87; H-5,05; N-4,60

P.F.: 145-146 °C.

Acido 1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-2-propil-
-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $-NCH_2CH_2CH_3$), 1,54-1,62 (m, 2H, $-NCH_2CH_2CH_3$), 3,56 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 3,62 (s, 2H, $-CH_2CO_2H$), 3,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, $-NCH_2CH_2CH_3$), 7,5-7,62 (m, 2H, Ar-H), 7,81 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (d, $J = 7,65$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3500-2500 (brs), 1750 (s), 1710 (s), 1665 (s), 1430 (m), 750 (m)

EM (m/e): 319 (M^+), 260 ($M^+ - CH_2CO_2H$)

Anál. Calc. : C-60,18; H-5,37; N-4,39

Encontrado : C-59,96; H-5,28; N-4,34

P.F.: 119-120 °C.

Acido 2-butil-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, $-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,21-1,38 (m, 2H, $-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,4-1,6 (m, 1H, $-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,56 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 3,62 (s, 2H, $-CH_2CO_2H$), 3,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, $-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 7,61 (m, 2H, Ar-H), 7,74 (dt, $J = 8,0$ Hz, 1,4 Hz, 1H, Ar-H), 8,18 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3500-2500 (brs), 1750 (s), 1710 (s), 1640 (s), 1420 (m), 745 (m)

EM (m/e): 333 (M^+), 274 ($M^+ - CH_2CO_2H$)

Anál. Calc. : C-61,25; H-5,75; N-4,20

Encontrado : C-61,09; H-5,67; N-4,23

P.F.: 133-134 °C.

Acido 6-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxycarbonil)-2-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,26 (s, 3H, N- CH_3), 3,53 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H, $-CH_2CO_2H$), 3,58 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 3,74 (d, $J =$

17,2 Hz, 1H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 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, $-\text{CO}_2\text{H}$)

IV (KBr, cm^{-1}): 3450-2600 (br), 1735 (s), 1700 (s), 1660 (s)

EM (m/e): 369 (M^+), 324 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{H}$)

Anál. Calc. : C-45,43; H-3,27; N-3,78

Encontrado : C-45,04; H-3,16; N-3,62

P.F.: 194-195 °C.

Passo e) Preparação do éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico

A uma solução de ácido 2-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(metoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético (3,6 g, 8,26 mmol) em DMF (50 mL) foram adicionados hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,06 g; 10,74 mmol) e 1-hidroxibenzotriazole hidratado (1,67 g; 12,30 mmol) e a mistura foi agitada durante 2 horas. Uma solução recentemente preparada de tetra-hidrofurano amónio foi adicionada gota a gota com acompanhamento contínuo da reacção por cromatografia de camada fina (TLC). Após a reacção estar completa a mistura foi vertida em H_2O , acidificada com HCl (2 N), extractada com EtOAc e seca sobre MgSO_4 . O produto cru foi recristalizado de éter/hexano (a 0 °C) para se obter um sólido branco de p.f. 193-194 °C (3,4 g, 94,7 %).



- 75 -

RMN (DMSO- D_6 , 400MHz): δ 3,55 (s, 3H, $-CO_2-CH_3$), 3,56 (q, $J = 16,54$ Hz, 2H, $-CH_2CONH_2$), 5,1 (q, $J = 15,37$ Hz, 2H, $-NCH_2-$), 6,87 (s, 1H, $-CONH_2$), 7,33 (dd, $J = 8,37$ Hz, 1,87 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (d, $J = 7,84$ Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (s, 1H, $-CONH_2$), 7,57-7,60 (m, 3H, Ar-H), 7,77 (dt, $J = 7,65$ Hz, 1,1 Hz, 1H, Ar-H), 8,11 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,7416 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3450 (s), 3340 (m), 1750 (s), 1720 (s), 1670 (s), 1360 (s), 740 (m)

EM (m/e): 435 ($M+H$)⁺, 377 ($M^+-CH_2CONH_2$)

Anál. Calc. : C-55,19; H-2,71; N-6,44

Encontrado : C-55,17; H-3,69; N-6,62.

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 1, Passo e).

éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico

RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,53 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 3,51 (q, $J = 16,6$ Hz, 2H, $-CH_2CONH_2$), 5,1 (q, $J = 15,4$ Hz, 2H, $-NCH_2-$), 6,88 (s, 1H, $-CONH_2$), 7,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,3 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1,84 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (d, $J = 7,98$ Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (s, 1H, $-CONH_2$), 7,54-7,60 (m, 2H, Ar-H), 7,75 (dt, $J = 7,76$ Hz, 1,39 Hz, 1H, Ar-H), 8,1 (dd, $J = 7,97$ Hz, 1,22 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3450 (s), 1730 (s), 1720 (s), 1720 (s), 1670 (s), 1350 (s), 875 (m)

EM (m/e): 463 (M^+), 446 (M^+ , -OH)

Anál. Calc. : C-52,08; H-3,06; N-6,07

Encontrado : C-51,91; H-3,36; N-6,09

P.F.: 180-181 °C.

éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,56 (s, 5H, $-CO_2CH_3$, CH_2CONH_2), 5,12 (q, $J = 17,2$ Hz, 2H, $-NCH_2C_6H_3BrF$), 6,95 (s, 1H, $-CONH_2$), 7,2-7,35 (m, 2H, Ar-H), 7,5-7,6 (m, 2H, Ar-H), 7,84 (dd, $J = 8,6$ Hz, 1,8 Hz, 1H, Ar-H), 8,1 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3450 (m), 3370 (m), 1755 (m), 1720 (m), 1675 (s), 1430 (m), 765 (m)

EM (m/e): 497 ($M+H$)⁺

Anál. Calc. : C-48,27; H-3,04; N-5,63

Encontrado : C-48,27; H-3,12; N-5,46

P.F.: 94-96 °C.

éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,62 (m, 5H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, CH_2CONH_2), 5,11 (q, $J = 17,6$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{BrF}$), 6,95 (brs, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,20-7,35 (m, 2H, Ar-H), 7,5-7,76 (m, 4H, Ar-H, $-\text{CONH}_2$), 8,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3450 (m), 1725 (m), 1675 (s), 1490 (m)

EM (m/e): 497 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Anál. Calc. : C-48,26; H-3,04; N-5,63

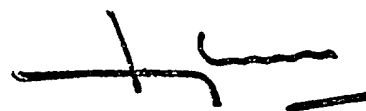
Encontrado : C-48,53; H-3,22; N-5,53.

éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico

RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,49 (d, $J = 16,65$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$), 3,56 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,59 (d, $J = 16,65$ Hz, 1H, CH_2CONH_2), 5,08 (dd, $J = 15,48$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 6,94 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,21 (t, $J = 8,22$ Hz, 1H, Ar-H), 7,30 (dd, $J = 8,27$ Hz, 1,64 Hz, 1H, Ar-H), 7,38-7,46 (m, 2H, Ar-H), 7,51 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,54 (dd, $J = 9,81$ Hz, 1,83 Hz, 1H, Ar-H), 8,20 (dd, $J = 8,74$ Hz, 5,84 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3440 (s), 3350 (s), 1740 (s), 1710 (s), 1670 (s), 1660 (s), 765 (m)

EM (m/e): 480 (M^+), 463 (M^+-NH_3)



- 78 -

Anál. Calc. : C-49,91; H-3,14; N-5,82

Encontrado : C-49,56; H-3,09; N-5,73

P.F.: 203-204,5 °C.

éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-1,2,3,4-
-tetra-hidro-2-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxíli-
co

RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,27 (s, 3H, $-NCH_3$), 3,49 (s, 2H, $-\underline{CH}_2CO_2H$), 3,56 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 6,78 (s, 1H, $-CONH_2$), 7,4-7,6 (m, 3H, Ar-H, $-CONH_2$), 7,69 (dt, J = 7,6 Hz, 2 Hz, 1H, Ar-H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3420 (m), 3320 (m), 1760 (s), 1660 (s),
1420 (m), 755 (m)

EM (m/e): 290 (M^+)

Anál. Calc. : C-57,93; H-4,86; N-9,65

Encontrado : C-57,73; H-4,95; N-9,56

P.F.: 230-231 °C.

éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-7-cloro-
-1,2,3,4-tetra-hidro-2-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolina-
carboxílico

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,27 (s, 3H, $-NCH_3$), 3,48 (s, 2H, $-\underline{CH}_2CONH_2$), 3,58 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 6,85 (s, 1H, $-CONH_2$),

 - 79 -

7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,49 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,80 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,08 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3420 (m), 1760 (s), 1715 (m), 1665 (s),
1440 (m), 770 (m)

EM (m/e): 324 (M^+)

Anál. Calc. : C-51,78; H-4,03; N-8,63

Encontrado : C-51,82; H-3,98; N-8,54

P.F.: 215-216 °C.

éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-6-cloro-
-1,2,3,4-tetra-hidro-2-metil-1,3-dioxo-4-isoquinolina-
carboxílico

RMN (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ 3,26 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 3,51 (q, $J = 17,5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$), 3,59 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 6,85 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,5 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,62 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3420 (s), 1760 (s), 1710 (m), 1660 (s),
1235 (m), 770 (m)

EM (m/e): 324 (M^+)

Anál. Calc. : C-51,78; H-4,03; N-8,63

Encontrado : C-51,67; H-3,95; N-8,42

P.F.: 221-222 °C.



- 80 -

éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-2-etil-
-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxíli-
co

RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1,09 (t, J = 6,94 Hz, 3H, -NCH₂CH₃), 3,46 (q, J = 16,57 Hz, 2H, -CH₂CONH₂), 3,54 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,94 (q, J = 6,73 Hz, 2H, -NCH₂CH₃), 6,76 (brs, 1H, -CONH₂), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,44 (brs, 1H, -CONH₂), 7,53 (t, J = 7,56 Hz, 1H, Ar-H), 7,7 (dt, J = 7,86 Hz, 1,28 Hz, 1H, Ar-H), 8,11 (d, J = 7,82 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3450 (s), 1750 (s), 1710 (s), 1680 (s), 1650 (s), 1420 (m), 780 (m)

EM (m/e): 304 (M^+), 246 ($M^+ - CH_2 - CONH_2$), 245 ($M^+ - CO_2CH_3$)

Anál. Calc. : C-59,21; H-5,3 ; N-9,91

Encontrado : C-59,17; H-5,46; N-9,23

P.F.: 190-191 °C.

éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-1,2,3,4-
-tetra-hidro-2-propil-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxí-
lico

RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H, -NCH₂CH₂CH₃), 1,51-1,62 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₃), 3,49 (s, 2H, -CH₂CONH₂), 3,55 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H, -NCH₂CH₂CH₃), 6,78 (s, 1H, -CONH₂), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (s, 1H, -CONH₂), 7,58 (dd, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,7 (dt, J = 7,6 Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (dd, J = 8,2 Hz, 1,8 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3420 (s), 3200 (s), 1765 (s), 1710 (s),
1670 (s), 1430 (m), 750 (m)

EM (m/e): 318 (M^+), 260 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2 - \text{CONH}_2$), 259 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$)

Anál. Calc. : C-60,37; H-5,70; N-8,80

Encontrado : C-60,24; H-5,60; N-8,72

P.F.: 181-182 °C.

éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-1,2,3,4-
-tetra-hidro-2-propil-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxí-
lico

RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,2-1,42 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,4-1,62 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,49 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$), 3,55 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,79 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,58 (dt, $J = 7,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,0 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3400 (s), 3200 (s), 1750 (s), 1710 (s),
1660 (s), 1410 (m), 750 (m)

EM (m/e): 332 (M^+), 274 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CONH}_2$), 273 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$)

Anál. Calc. : C-61,44; H-6,07; N-8,43

Encontrado : C-61,23; H-5,99; N-8,33

P.F.: 142-143 °C.

éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-6-bromo-
-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxíli-
co

RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,24 (s, 3H, $-NCH_3$), 3,44 (dd, $J = 6,54$ Hz, 2H, $-\underline{CH_2}CONH_2$), 3,58 (s, 3H, $-CO_2\underline{CH_3}$), 6,84 (s, 1H, $-CONH-$), 7,48 (s, 1H, $-CONH-$), 7,64 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H, Ar-H), 7,76 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,83 Hz, 1H, Ar-H), 8,03 (dd, $J = 8,42$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3420 (s), 1740 (s), 1715 (s), 1665 (s)

Anál. Calc. : C-45,54; H-3,55; N-7,59

Encontrado : C-45,26; H-3,34; N-7,46

P.F.: 212-213 °C.

Passo f) Preparação de 2-[(3,4-diclorofenil)metil]spiro-[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'-(2H)-tetrona

A uma solução de éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-isoquinolinacarboxílico (2,5 g; 5,75 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado NaH (dispersão em óleo a 80 %; 172,4 mg; 5,75 mmol) a pouco e pouco, durante um período de 10 minutos. Após agitação durante 30 minutos, a mistura foi vertida em H_2O , acidificada com HCl (2 N), extractada com EtOAc e seca sobre $MgSO_4$. O produto cru foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel lavada em ácido (H_3PO_4 a 5 % em MeOH) para se obter um sólido branco de p.f. 118-120 °C (1,82 g, 78,8 %).

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,5 (q, J = 18,34 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 5,06 (q, J = 15,26 Hz, 2H, -NCH₂-), 7,27 (dd, J = 8,33 Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (d, J = 1,93 Hz, 1H, Ar-H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,68 (d, J = 7,72 Hz, 1H, Ar-H), 7,79 (dt, J = 8,76 Hz, 1,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,17 (dd, J = 7,8 Hz, 0,9 Hz, 1H, Ar-H), 12,02 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm⁻¹): 3250 (s), 1730 (s), 1670 (s), 1340 (s), 970 (m), 760 (m), 745 (m)

EM (m/e): 403 (M+H)⁺

Anál. Calc. para C₁₉H₁₂Cl₂N₂O₄ × 1/3 H₂O:
C-55,74; H-3,09; N-6,84
Encontrado : C-55,94; H-3,04; N-6,61.

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 1, Passo f).

2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]spiro[isoquinolina-4-(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,47 (q, J = 18,24 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 5,06 (s, 2H, -NCH₂-), 7,14 (t, J = 8,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (dd, J = 8,28 Hz, 1,71 Hz, 1H, Ar-H), 7,55 (dd, J = 9,9 Hz, 1,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,68 (d, J = 7,78 Hz, 1H, Ar-H), 7,78 (dt, J = 8,85 Hz, 1,12 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (dd, J = 7,86 Hz, 1,3 Hz, 1H, Ar-H), 12,01 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm⁻¹): 3450 (m), 3250 (m), 1730 (s), 1680 (s), 1490 (m), 1345 (m), 1180 (m), 875 (m)

EM (m/e): 430 (M^+), 387 ($M^+ - \text{CONH}$), 200 ($M^+ - \text{CONH}$,
- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{BrF}$)

Anál. Calc. C-52,92; H-2,80; N-6,50

Encontrado : C-52,61; H-2,70; N-6,46

P.F.: 112-114 °C.

[2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-7-cloro]spiro[isoqui-
nolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO- D_6 , 400 MHz): δ 3,41 (q, $J = 18,29$ Hz, 2H, - CH_2CONH -), 5,05 (s, 2H, - $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{BrF}$), 7,15 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,32 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1,76 Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (dd, $J = 9,78$ Hz, 1,94 Hz, 1H, Ar-H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar-H), 7,85 (dd, $J = 8,55$ Hz, 2,43 Hz, 1H, Ar-H), 8,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, Ar-H), 12,04 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm^{-1}): 3450 (m), 3620 (s), 1720 (s), 1670 (s),
1430 (m), 775 (m)

EM (m/e): 465 ($M+H$)⁺

Anál. Calc. C-49,01; H-2,38; N-6,02

Encontrado : C-48,88; H-2,37; N-5,92

P.F.: 187-188 °C.

[2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-6-cloro]spiro[isoguina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO- D_6 , 200 MHz): δ 3,46 (q, $J = 18,3$ Hz, 2H, $-\underline{CH}_2CONH-$), 5,06 (s, 2H, $-\underline{NCH}_2C_6H_3BrF$), 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, Ar-H), 7,57 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,68 (dd, $J = 8,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,98 (s, 1H, Ar-H), 8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H), 12,0 (s, 1H, $-\underline{CONHCO}$)

IV (KBr, cm^{-1}): 3310 (m), 1745 (s), 1715 (s), 1675 (s), 1430 (m), 780 (m)

EM (m/e): 465 ($M+H$)⁺

Anál. Calc. C-49,01; H-2,38; N-6,02

Encontrado : C-48,93; H-2,37; N-5,97

P.F.: 196-197 °C.

[2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-5-fluoro]spiro[isoguina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO- D_6 , 400 MHz): δ 3,20 (dd, $J = 18,56$ Hz, 1,97 Hz, 1H, $-\underline{CH}_2CONH-$), 3,33 (dd, $J = 18,56$ Hz, 2,74 Hz, 1H, $-\underline{CH}_2CONH-$), 5,05 (dd, $J = 15,3$ Hz, 2H, $-\underline{NCH}_2$), 7,16 (t, $J = 8,27$ Hz, 1H, Ar-H), 7,34 (dd, $J = 8,32$ Hz, 1,72 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (dd, $J = 9,85$ Hz, 1,88 Hz, 1H, Ar-H), 7,67-7,75 (m, 2H, Ar-H), 8,03 (m, 1H, Ar-H), 12,2 (s, 1H, $-\underline{CONHCO}-$)

IV (KBr, cm^{-1}): 3325 (s), 1730 (s), 1700 (s), 1670 (s), 760 (m)

EM (m/e): 448 (M^+)

 - 86 -

Anál. Calc. C-50,80; H-2,47; N-6,24

Encontrado : C-50,61; H-2,46; N-6,28

P.F.: 202,5-203,5 °C.

[2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro]spiro[iso-quinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,44 (s, 2H, -CH₂CONH-), 5,05 (s, 2H, -NCH₂), 7,14 (t, J = 8,42 Hz, 1H, Ar-H), 7,32 (dd, J = 7,58 Hz, 1,26 Hz, 1H, Ar-H), 7,48 (dt, J = 8,64 Hz, 2,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, 9,89 Hz, 1,89 Hz, 1H, Ar-H), 7,75 (dd, 9,69 Hz, 2,32 Hz, 1H, Ar-H), 8,22 (dd, J = 8,84 Hz, 5,89 Hz, 1H, Ar-H), 12,0 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm⁻¹): 3400 (m), 3260 (s), 1735 (s), 1680 (s)

EM (m/e): 448 (M⁺), 405 (M⁺-CONH)

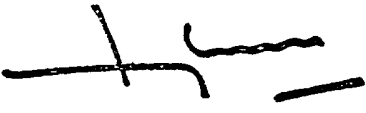
Anál. Calc. C-50,80; H-2,47; N-6,24

Encontrado : C-50,73; H-2,52; N-6,16

P.F.: 231-232 °C.

[2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-7-fluoro]spiro[iso-quinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,42 (dd, J = 19,3 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 5,06 (s, 2H, -NCH₂), 7,15 (t, J = 8,21 Hz, 1H, Ar-H), 7,32 (dd, J = 8,21 Hz, J = 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, J = 9,9

 - 87 -

Hz, 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,67 (dt, 8,42 Hz, 2,74 Hz, 1H, Ar-H), 7,81 (dd, J = 8,64 Hz, 4,84 Hz, 1H, Ar-H), 7,89 (dd, J = 8,84 Hz, 2,73 Hz, 1H, Ar-H), 12,01 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm^{-1}): 3400 (m), 3270 (s), 1725 (s), 1680 (s)

EM (m/e): 449 (M+H)⁺

Anál. Calc. C-50,80; H-2,47; N-6,24

Encontrado : C-50,52; H-2,53; N-6,06

P.F.: 189-190 °C.

[2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,5 (dd, J = 18,32 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 5,03 (dd, J = 15,34 Hz, 2H, -NCH₂), 7,17 (t, J = 8,21 Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (dd, J = 8,21 Hz, 1,47 Hz, 1H, Ar-H), 7,43 (d, J = 8,42 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (dt, 8,42 Hz, 1H, Ar-H), 7,52-7,56 (m, 2H, Ar-H), 7,79 (m, 1H, Ar-H), 12,04 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm^{-1}): 3460 (m), 3380 (s), 1740 (s), 1690 (s)

EM (m/e): 449 (M+H)⁺

Anál. Calc. C-50,80; H-2,47; N-6,24

Encontrado : C-50,44; H-2,81; N-5,87.

[2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-7-metoxilspiro[iso-
quinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,31 (dd, J = 18,43 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 3,85 (s, 3H, -OCH₃), 5,06 (s, 2H, -NCH₂), 7,13 (t, J = 8,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,31-7,36 (m, 2H, Ar-H), 7,52 (dd, J = 9,8 Hz, 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,6-7,61 (m, 2H, Ar-H), 11,95 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm⁻¹): 3250 (s), 1735 (s), 1680 (s)

EM (m/e): 461 (M+H)⁺

Anál. Calc. C-52,08; H-3,06; N-6,07

Encontrado : C-51,91; H-3,23; N-5,86

P.F.: 160-161 °C.

6-Bromo-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-7-metoxilspi-
ro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-te-
trona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,38 (dd, J = 18,11 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 3,96 (s, 3H, -OCH₃), 5,05 (s, 2H, -NCH₂), 7,12 (t, J = 8,24 Hz, 1H, Ar-H), 7,32 (dd, J = 8,08 Hz, 1,65 Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (dd, J = 9,8 Hz, 1,95 Hz, 1H, Ar-H), 7,68 (s, 1H, Ar-H), 8,09 (s, 1H, Ar-H), 11,93 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm⁻¹): 3400 (s), 3360 (s), 1730 (s), 1680 (s)

EM (m/e): 538 (M+H)⁺, 495 (M⁺+H-CONH),

467 (M⁺+H-CONHCO)

Anál. Calc. C-44,56; H-2,24; N-5,20

Encontrado : C-44,26; H-2,82; N-4,97

P.F.: 134-136 °C.

2-Metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal]-1,2',-3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,24 (s, 3H, -N-CH₃), 3,43 (q, J = 18,38 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 7,58-7,64 (m, 2H, Ar-H), 7,74 (dt, J = 7,64 Hz, 1,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (dd, J = 7,72 Hz, 0,94 Hz, 1H, Ar-H), 12,0 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm⁻¹): 3400 (m), 1720 (s), 1660 (s), 1310 (s)
765 (m)

EM (m/e): 258 (M⁺)

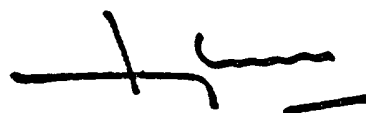
Anál. Calc. C-60,47; H-3,90; N-10,85

Encontrado : C-60,27; H-4,03; N-10,82

P.F.: 224-225 °C.

2-Etilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal]-1,2',3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 3H, -NCH₂CH₃), 3,45 (q, J = 18,35 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 4,9 (q, J = 6,9 Hz, 2H, -NCH₂CH₃), 7,58-7,64 (m, 2H, Ar-H), 7,75 (dt, J = 7,45 Hz, 1,46 Hz, 1H, Ar-H), 8,16 (dd, J = 7,88 Hz, 1,19 Hz, 1H, Ar-H), 11,98 (s, 1H, -CONHCO-)



- 90 -

IV (KBr, cm^{-1}): 3300 (s), 1730 (s), 1710 (s), 1670 (s)
1465 (m), 760 (m)

EM (m/e): 273 (M+H)⁺

Anál. Calc. C-61,76; H-4,44; N-10,29

Encontrado : C-61,45; H-4,44; N-10,22

P.F.: 193-185 °C.

2-Propilspiro[isequinolina-4(1H),3'-pirrolidinal]-1,2',-3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H, -NCH₂CH₂CH₃), 1,51-1,61 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₃) 3,35 (q, J = 18,3 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 3,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H, -NCH₂CH₂CH₃), 7,58-7,65 (m, 2H, Ar-H), 7,73 (dt, J = 7,64 Hz, 0,97 Hz, 1H, Ar-H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H, Ar-H), 11,98 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm^{-1}): 3320 (s), 1730 (s), 1710 (s), 1460 (m)
755 (m)

EM (m/e): 287 (M+H)⁺, 257 (M⁺-CH₂CH₃),
243 (M⁺-CH₂CH₂-CH₃)

Anál. Calc. C-62,93; H-4,93; N-9,78

Encontrado : C-62,79; H-5,06; N-9,77

P.F.: 190-192 °C.



2-Butilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',-3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 0,87 (t, J = 7,27 Hz, 3H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1,21-1,31 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1,42-1,52 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 3,44 (q, J = 18,26 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 3,87 (t, J = 7,3 Hz, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 7,58-7,64 (m, 2H, Ar-H), 7,75 (dt, J = 7,86 Hz, 1,4 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (dd, J = 7,82 Hz, 1,27 Hz, 1H, Ar-H), 11,97 (s, 1H, -CONHCO)

IV (KBr, cm⁻¹): 3250 (s), 1730 (s), 1670 (s), 1465 (m)
760 (m)

EM (m/e): 301 (M+H)⁺, 271 (M⁺-CH₂CH₃),
257 (M⁺-CH₂CH₂CH₃)

Anál. Calc. C-63,999 H-5,37; N-9,33
Encontrado : C-63,87; H-5,31; N-9,25

P.F.: 143-144 °C.

EXEMPLO 2

2-Metil-1,3(2H,4H)-isoquinolinadiona

Passou-se monometilamina anidra por uma solução de anidrido homoftálico (10,0 g; 61,73 mmol) em THF anidro (200 mL) durante 10 minutos. A suspensão formada foi agitada durante 1 hora e os voláteis foram removidos in vacuo. O resíduo foi recebido em DMF (200 mL) e a suspensão foi agitada a 180 °C durante 10 horas. Após arrefecimento, a solução acastanhada foi vertida em H₂O, extractada com EtOAc e seca sobre MgSO₄. O produto cru foi recristalizado de acetona/éter/hexano (a 0 °C)

para se obter um sólido amarelo de p.f. 120-121 °C (7,9 g; 73,1 %).

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,18 (s, 3H, -NCH₃), 4,12 (s, 2H, -CH₂CONHCH₃), 7,36 (d, J = 7,67 Hz, 1H, Ar-H), 7,47 (t, J = 7,37 Hz, 1H, Ar-H), 7,64 (t, J = 7,45 Hz, 1H, Ar-H), 8,02 (d, J = 7,87 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm⁻¹): 3420 (m), 1720 (s), 1665 (s), 1460 (m), 735 (m)

EM (m/e): 175 (M⁺), 118 (M⁺-CONCH₃),
257 (M⁺-CH₂CH₂CH₃)

Anál. Calc. C-68,56; H-5,18; N-8,00
Encontrado : C-68,57; H-5,40; N-8,01.

O seguinte composto foi obtido de uma maneira substancialmente semelhante à do Exemplo 2.

2-Etil-1,3(2H,4H)-isoquinolinadiona

RMN (DMSO-D₆, 200 MHz): δ 1,1 (t, J = 7,0 Hz, 3H, -NCH₂CH₃), 3,89 (q, J = 6,8 Hz, 2H, -NCH₂CH₃), 4,11 (s, 2H, -CH₂CO), 7,34-7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,63 (dt, J = 7,87 Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,0 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm⁻¹): 3420 (m), 1710 (s), 1650 (s), 1450 (m), 740 (m)

EM (m/e): 189 (M⁺), 174 (M⁺-CH₃), 146 (M⁺-CH₃, -CO),
118 (M⁺-CONCH₂CH₃), 90 (M⁺-CON(CH₂CH₃)CO)

Anál. Calc. C-69,83; H-5,86; N-7,40
Encontrado : C-69,64; H-5,73; N-7,36

P.F.: 103-104 °C.

EXEMPLO 3

2-Metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]- -1,2',3,5'(2H)-tetrona

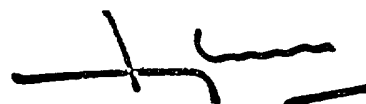
A uma solução fria (-78 °C) de éster de metilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-isoquinolina-carboxílico (2,5 g; 8,62 mmol) em THF anidro foi adicionado bis(trimetilsilil)ameto de lítio (17,24 mL; 17,24 mmol; 1,0 M em THF) durante um período de 10 minutos. Após agitação a -78 °C durante 10 horas, a mistura foi vertida em H₂O, acidificada com HCl (2 N), extractada com EtOAc e seca sobre MgSO₄. O produto cru foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc 1/1) para se obter um sólido branco de p.f. 224-225 °C (1,25 g; 56,8 %).

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,23 (s, 3H, -NCH₃), 3,43 (q, J = 18,3 Hz, 2H, -CH₂CONHCO-), 7,60-7,62 (m, 2H, Ar-H), 7,74 (dt, J = 7,6 Hz, 1,22 Hz, 1H, Ar-H), 8,14 (dd, J = 7,72 Hz, 0,95 Hz, 1H, Ar-H), 12,0 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm⁻¹): 3340 (s), 1725 (s), 1660 (s), 1310 (s),
765 (m)

EM (m/e): 259 (M+H)⁺

Anál. Calc. para C₁₃H₁₀N₂O₄ × 1/4 H₂O:
C-59,42; H-3,91; N-10,66
Encontrado : C-59,44; H-3,97; N-10,54.



- 94 -

Os seguintes compostos foram obtidos de uma maneira substancialmente semelhante à do Exemplo 3.

7-Cloro-2-metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidin-1,2',3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,23 (s, 3H, -NCH₃), 3,4 (q, J = 18,26 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 7,7 (d, J = 8,45 Hz, 1H, Ar-H), 7,82 (dd, J = 8,51 Hz, 2,38 Hz, 1H, Ar-H), 8,09 (d, J = 2,31 Hz, 1H, Ar-H), 12,02 (brs, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm⁻¹): 3440 (m), 1720 (s), 1660 (s), 1310 (m), 1180 (m), 690 (m)

EM (m/e): 293 (M+H)⁺

Anál. Calc. para C₁₃H₉N₂ClO₄·1/3H₂O:

C-52,56; H-3,13; N-9,38

Encontrado : C-52,72; H-3,14; N-9,33

P.F.: 234-236 °C.

6-Cloro-2-metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidin-1,2',3,5'(2H)-tetrona

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,22 (s, 3H, -NCH₃), 3,38 (s, 2H, -CH₂CONH-), 7,66 (dd, J = 8,55 Hz, 2,02 Hz, 1H, Ar-H), 7,92 (d, J = 1,97 Hz, 1H, Ar-H), 8,13 (d, J = 8,52 Hz, 1H, Ar-H), 11,99 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm⁻¹): 3350 (m), 1750 (s), 1730 (m), 1660 (s), 1310 (m), 690 (m)

EM (m/e): 293 (M+H)⁺

Anál. Calc. : C-53,35; H-3,10; N-9,57

Encontrado : C-53,43; H-3,09; N-9,38

P.F.: 213-214 °C.

6-Bromo-2-metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidin-1,2',3,5'(2H)-tetrone]

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,22 (s, 3H, -NCH₃), 3,37 (s, 2H, -CH₂CONH-), 7,80 (dd, J = 8,42 Hz, 1,67 Hz, 1H, Ar-H), 8,05 (m, 2H, Ar-H), 11,98 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm⁻¹): 3260 (m), 1720 (s), 1660 (s)

EM (m/e): 337 (M+H)⁺

Anál. Calc. : C-46,31; H-2,69; N-8,31

Encontrado : C-46,04; H-2,66; N-8,01

P.F.: 245-247 °C.

EXEMPLO 4

6-Cloro-2-metil-1,3(2H,4H)-isoquinolinadiona

Num recipiente de vidro de pressão foram colocados éster de metilo do ácido 5-cloro-2-(metoxycarbonil)-benzenacético (20,0 g; 82,47 mmol) e MeOH (150 mL). Fez-se passar monometilamina anidra através da mistura durante 30 minutos. O recipiente foi introduzido num banho de óleo e aquecido a 75 °C durante 24 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura



- 96 -

foi vertida em H_2O , acidificada com HCl (2 N), extractada com $EtOAc$ e seca sobre $MgSO_4$. O produto cru foi purificado por cromatografia flash (hexano/ $EtOAc$ 2/1) para se obter um sólido amarelo de p.f. 167-180 °C (11,1 g; 64,2 %).

RMN ($DMSO-D_6$, 200 MHz): δ 3,18 (s, 3H, $-NCH_3$), 4,12 (s, 2H, $-CH_2CO-$), 7,52 (m, 2H, Ar-H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr , cm^{-1}): 3340 (m), 1665 (s), 1300 (s), 770 (s)

EM (m/e): 209 (M^+), 152 ($M^+ - CONCH_3$),
124 [$M^+ - CON(CH_3)CO-$]

Anál. Calc. : C-57,30; H-3,85; N-6,68

Encontrado : C-57,10; H-3,79; N-6,69

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 4.

7-Cloro-2-metil-1,3(2H,4H)-isoquinolinadiona

RMN ($DMSO-D_6$, 200 MHz): δ 3,19 (s, 3H, $-NCH_3$), 4,11 (s, 2H, $-CH_2CO-$), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,73 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr , cm^{-1}): 3420 (m), 1710 (m), 1635 (s), 1295 (m),
770 (m)

EM (m/e): 209 (M^+), 152 ($M^+ - CONCH_3$),
124 [$M^+ - CON(CH_3)CO-$]

Anál. Calc. : C-57,30; H-3,85; N-6,68

Encontrado : C-57,34; H-3,84; N-6,60

P.F.: 158-160 °C.

EXEMPLO 5

éster de dimetilo do ácido (2-carboxifenil)- propanodióico

A uma suspensão rapidamente agitada e fria (0 °C) de ácido 2-bromobenzóico (30,0 g; 149,32 mmol), brometo cuproso (2,14 g; 14,93 mmol) e malonato de dimetilo (300 mL) foi adicionado NaH (a 80% em óleo mineral; 10,75 g; 358,37 mmol) durante um período de trinta minutos, enquanto se fazia passar uma corrente de N₂ seco sobre a mistura. Após a adição do NaH estar completa, a mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente e durante 30 minutos a 70 °C (temperatura externa de banho de óleo). Neste ponto, a suspensão tornou-se uma massa sólida, que foi dissolvida em H₂O (1000 mL). A camada aquosa foi extractada com éter dietílico (3x500 mL) e foi acidificada com HCl (2 N). A mistura foi extractada com EtOAc e seca sobre MgSO₄. A evaporação deu um sólido esbranquiçado que foi recristalizado de EtO₂/hexano (-20 °C) para se obter um sólido branco (34,2 g).

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,67 [s, 3H, -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), s, 1H, -CO₂H)

IV (KBr, cm⁻¹): 3200-2700 (br), 1750 (s), 1730 (s), 1680 (s), 1430 (m), 730 (m)

EM (m/e): 252 (M⁺), 220 (M⁺-CH₃OH),

188 ($M^+ - 2 \times CCH_3OH$)

Anál. Calc. : C-57,14; H-4,80

Encontrado : C-57,05; H-4,78

P.F.: 119-120 °C.

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 5.

éster de dimetilo do ácido (2-carboxi-6-fluorofenil)-propanodiólico

RMN (DMSO- D_6 , 400 MHz): δ 3,68 [s, 6H, $(-CO_2Me)_2$], 5,79 (s, 1H, Ar-CH-), 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 (br), 1730 (s), 1680 (s), 750 (m)

EM (m/e): 270 (M^+), 238 ($M^+ - CH_3OH$), 210 ($M^+ - CH_3OH - CO$), 151 ($M^+ - CH_3OH - CO - CO_2CH_3$)

P.F.: 121,5-123,0 °C.

éster de dimetilo do ácido (2-carboxi-6-metoxifenil)-propanodiólico

RMN (DMSO- D_6 , 400 MHz): δ 1,16 [t, J = 7,02 Hz, 6H, $(-CO_2CH_2CH_3)_2$], 3,79 (s, 3H, $-OCH_3$), 4,13 [q, J = 7,02 Hz, 4H,



$(-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 5,56 (s, 1H, ArCH-), 7,16 (dd, $J = 8,63$ Hz, 2,81 Hz, 1H, Ar-H), 7,22 (d, $J = 8,62$ Hz, 1H, Ar-H), 7,42 (d, 2,79 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3450-2550 (br), 1750 (s), 1730 (s)

EM (m/e): 310 (M^+), 264 ($\text{M}^+ - \text{EtOH}$), 218 ($\text{M}^+ - 2\text{EtOH}$)

Anál. Calc. : C-58,06; H-5,85

Encontrado : C-57,88; H-5,67

P.F.: 94,5-96,0 °C.

éster de dimetilo do ácido (2-carboxi-6-bromofenil)propionódico

RMN ($\text{DMSO}-D_6$, 400 MHz): δ 3,68 [s, 6H, $(-\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$], 5,74 (s, 1H, ArCH-), 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 (br), 1745 (s), 1720 (s), 1695 (s)

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

Anál. Calc. : C-45,53; H-3,35

Encontrado : C-43,56; H-3,23

P.F.: 127-128 °C.

EXEMPLO 6

éster de metilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)-
metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-
-4-isoquinolinacarboxílico

Uma mistura de éster de dimetilo do ácido (2-carboxifenil)propanodióico (5,0 g; 19,84 mmol) e SOCl_2 (20 g) foi refluxada durante 1 hora e meia. Os voláteis foram removidos in vacuo e o cloreto de ácido foi dissolvido em THF (20 mL). Num segundo frasco foram colocados 4-bromo-2-fluorobenzilamina (4,67 g; 22,91 mmol), trietilamina (15,96 mL; 114,55 mmol) e THF (150 mL). O conteúdo do primeiro frasco foi adicionado ao segundo frasco e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A suspensão formada foi vertida em H_2O (1000 mL), agitada durante 10 minutos e acidificada com HCl (2 N). A mistura foi extractada com EtOAc e a fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 . A evaporação deu um sólido amarelado que foi recristalizado de acetona/éter/hexano (-20°C) para se obter um sólido branco (6,91 g; p.f. $149-150^\circ\text{C}$).

RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ [3,67; 3,99 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, tautomérico)], [5,06 (q, $J = 15,4$ Hz), 5,29 (s) 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-$, tautomérico], 5,03 (s, 1H, $-\text{CHCO}_2\text{CH}_3$, tautomérico), 7,07-8,44 (m, 7H, Ar-H, tautomérico)

IV (KBr , cm^{-1}): 1675(s), 1610 (s), 1490 (s), 795 (m)

EM (m/e): 405 (M^+), 373 (M^+-MeOH)

Anál. Calc. : C-53,22; H-3,23; N-3,45
Encontrado : C-52,91; H-4,20; N-3,27

P.F.: $149-150^\circ\text{C}$.

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 6.

éster de metilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquino-
linacético

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,98 (s, 3H, -CO₂CH₃), 5,27 (s, 2H, N-CH₂-), 7,08 (t, J = 7,95 Hz, 1H, Ar-H), 7,2 (m, 1H, Ar-H), 7,34 (m, 2H, Ar-H, -OH), 7,54 (m, 1H, Ar-H), 8,1-8,26 (m, 2H, Ar-H)

IV (KBr, cm⁻¹): 1680(s), 1660 (s), 1610 (s), 785 (m)

EM (m/e): 423 (M⁺), 391 (M⁺-CH₃OH)

Anál. Calc. : C-50,97; H-2,85; N-3,30

Encontrado : C-50,86; H-2,86; N-3,33

P.F.: 157-158 °C.

éster de etilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquino-
linacético

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 1,07 (t), 1,4 (t), 3H, -CO₂CH₂CH₃, tautomérico], [3,82 (s), 3,83 (s), 3H, -OCH₃, tautomérico], [4,1 (q), 4,46 (q), 2H, -CO₂CH₂CH₃, tautomérico], [5,05 (dd), 5,3 (s), tautomérico, N-CH₂-], [5,25 (s), 8,2 (brs), 1H, Ar-CH-, ArCH=C-OH], [7,1 (t), 7,2 (t), tautomérico, 1H, Ar-H], 7,35-7,4 (m, 3H, Ar-H), 7,62 (d), tautomérico, 1H, Ar-H], [7,56 (d), 8,41 (d), tautomérico, 1H, Ar-H]

IV (KBr, cm^{-1}): 3450 (s), 1680 (s), 1620 (s), 1610 (s)

EM (m/e): 449 (M^+), 403 ($\text{M}^+ - \text{EtOH}$)

P.F.: 139-140 °C.

éster de metilo do ácido 6-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-
-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico

RMN (DMSO-D_6 , 400 MHz): δ [3,2 (s), 3,42 (s), 3H, tautomérico, N-CH_3], [3,7 (s), 4,01 (s), 3H, tautomérico, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$], [5,33 (s), 1H, tautomérico, Ar-CH-], [7,5 (dd), 7,8 (dd), tautomérico, 1H, Ar-H], 8,0 (d), 8,08 (d), tautomérico, 1H, Ar-H], [8,51 (d), 7,63 (d), tautomérico, 1H, Ar-H]

IV (KBr, cm^{-1}): 1665 (s), 1590 (s), 780 (m)

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

Anál. Calc. : C-46,18; H-3,23; N-4,49

Encontrado : C-45,83; H-2,77; N-4,38

P.F.: 190-191 °C.

EXEMPLO 7

(R)-(+)-2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]spiro[isoquino-
lina-4(1H),3'-pirrolidinal]-1,2',3,5'-tetrona

(S)-(-)-2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]spiro[isoquino-
lina-4(1H),3'-pirrolidinal]-1,2',3,5'-tetrona

Passo k) Preparação de éster de mentilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico

A uma solução fria (-78 °C) de 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,3(2H,3H)-isoquinolinadiona (9,0 g; 25,86 mmol) em THF (120 mL) foi adicionado bis(trimetilsilil)ameto de lítio (solução 1,0 M em THF, 56,91 mL, 56,91 mmol), gota a gota durante um período de 10 minutos. Após agitação durante 3 horas, foi adicionado cloroformato de mentilo (8,48 mL, 38,79 mmol) e a reacção foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente. A mistura durante aquele período virou para uma cor escura. Foi agitada durante mais 30 minutos e extinta com H₂O. A solução escura foi vertida em H₂O, acidificada com HCl (2 N), e extractada com EtOAc. Os extractos orgânicos foram secos sobre MgSO₄. A evaporação e purificação por cromatografia flash sobre sílica gel lavada em ácido (H₃PO₄ a 5 % em MeOH) deu um óleo límpido (10,2 g).

RMN (DMSO-D₆, 200 MHz): δ 0,3-1,9 (m, 18H, mentilo), 4,3-4,6 (m, 1H, -CO₂CH-), 5,0-5,35 (m, 3H, -NCH₂-, Ar-CHCO₂), 7,1-7,8 (m, 6H, Ar-H), 8,2-8,5 (m, 1H, Ar-H)

IV (cm⁻¹): 1780 (s), 1740 (s), 1690 (s), 835 (m)

EM (m/e): 529 (M^+), 391 (M^+ -mentilo).

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 7, Passo k).

éster de mentilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico

RMN (DMSO- D_6 , 200 MHz): δ 0,3-2,2 (m, 18H, mentilo), 4,4-4,7 (m, 1H, $-CO_2CH-$), 5,0-5,4 (m, 2H, $-NCH_2-$), 7,1-7,6 (m, 4H, Ar-H), 8,1-8,3 (m, 2H, Ar-H)

IV (cm^{-1}): 3440 (m), 1690 (s), 1620 (s)

EM (m/e): 547 (M^+), 409 (M^+ -mentilo).

Passo l) Preparação de éster de 1,1-dimetiletilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(mentoxycarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

A uma mistura de éster de mentilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico (7,62 g; 14,37 mmol) e K_2CO_3 (3,96 g; 28,74 mmol) em DMF (100 mL) foi adicionado bromoacetato de terc-butilo (4,64 mL; 28,74 mmol). A mistura foi agitada a 85 °C durante 2 horas, vertida em H_2O (1000 mL) e extractada com EtOAc. Os extractos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$. A evaporação e purificação por cromatografia flash (hexano / EtOAc : 4/1) deu um óleo límpido (6,9 g; mistura diastereomérica). Os dois diastereómeros foram separados por HPLC preparativa sobre coluna de sílica Fac prep.,

(μ porasil / 125 Angstrom, 15-20 μ sílica) por eluição com hexano / CH_2Cl_2 para se obter o diastereómero A menos polar como um sólido branco (2,4 g) e o diastereómero B mais polar como um óleo límpido (2,2 g). A pureza diastereomérica foi determinada por HPLC analítica, sobre sílica Dynamax 25 cmx4,1 mm e verificou-se ser superior a 99 % para ambos os diastereómeros.

Dados espectroscópicos: Diastereómero A Menos Polar

RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 0,42 (m, 1H, mentilo), 0,56 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,72 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,92-0,97 (m, 2H, mentilo), 1,05 [s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1,22-1,39 (m, 3H, mentilo), 2,5-2,6 (m, 2H, mentilo), 3,55 (dd, $J = 17,02$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 4,46 (m, 1H, $-\text{OCH}-$), 5,10 (dd, $J = 15,02$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,2 (t, $J = 8,16$ Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (dd, $J = 8,44$ Hz, 1,7 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, $J = 9,7$ Hz, 1,85 Hz, 1H, Ar-H), 7,6-7,77 (m, 2H, Ar-H), 7,79 (dt, $J = 7,67$ Hz, 1,35 Hz, 1H, Ar-H), 8,2 (dd, $J = 7,77$ Hz, 1,0 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr , cm^{-1}): 1715 (s), 1670 (s), 735 (s)

EM (m/e): 644 ($M+H$)⁺, 587 [$M^+H-\text{C}(\text{CH}_3)_3$]⁺

P.F.: 50-51 °C.

Dados espectroscópicos: Diastereómero B Mais Polar

RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 0,1 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,15 (m, 1H, mentilo), 0,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,58-0,61 (m, 1H, mentilo), 0,64-0,9 (m, 3H, mentilo), 0,78 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 1,04 [s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1,2-1,38 (m, 1H, mentilo), 1,4 (m, 1H, mentilo), 1,43-1,47 (m, 2H,

mentilo), 3,54 (dd, $J = 17,0$ Hz, 23H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2-$), 4,24 (m, 1H, $-\underline{\text{OCH}}-$), 4,96 (d, $J = 14,56$ Hz, 1H, $-\underline{\text{NCH}}-$), 5,32 (d, $J = 14,56$ Hz, 1H, $-\underline{\text{NCH}}-$), 7,29 (t, $J = 7,968,16$ Hz, 1H, Ar-H), 7,35 (dd, $J = 8,31$ Hz, 1,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,53-7,55 (m, 2H, Ar-H), 7,61 (dt, $J = 8,29$ Hz, 0,9 Hz, Ar-H), 7,76 (dt, $J = 7,65$ Hz, 1,4 Hz, 1H, Ar-H), 8,22 (dd, $J = 7,85$ Hz, 1,2 Hz, 1H, Ar-H)

IV (CHCl_3 , cm^{-1}): 1715 (s), 1670 (s)

EM (m/e): 643 (M^+), [$\text{M}^+ + \text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$] $^+$,
449 [$\text{M}^+ + \text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -mentilo].

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 7, Passo 1).

éster de 1,1-dimetiletilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(mentoxi-carbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético

Diastereómero Menos Polar: Diastereómero A

RMN ($\text{DMSO}-D_6$, 400 MHz): δ 0,54 (d, $J = 6,86$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,55 (m, 1H, mentilo), 0,65 (d, $J = 6,97$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,74 (d, $J = 6,38$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,8-0,96 (m, 3H, mentilo), 1,09 [s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1,23-1,4 (m, 3H, mentilo), 1,5 (m, 2H, mentilo), 3,5 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2-$), 3,73 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2-$), 4,46 (dt, $J = 10,7$ Hz, 4,23 Hz, 1H, $-\underline{\text{OCH}}-$), 5,1 (dd, $J = 15,0$ Hz, 2H, $-\underline{\text{NCH}}_2-$), 7,2 (t, $J = 8,15$ Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1,76 Hz, 1H, Ar-H), 7,48 (dt, $J = 8,52$ Hz, 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (dd, $J = 9,75$ Hz, 1,85 Hz, 1H, Ar-H), 7,61 (dd, $J = 9,58$ Hz, 2,46 Hz, 1H, Ar-H), 8,27 (dd, $J = 8,81$ Hz, 5,8 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1750 (s), 1730 (s), 1680 (s), 1620 (s)

EM (m/e): 662 ($\text{M}+\text{H}^+$), 606 [$\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$],
 468 [$\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -mentilo],
 424 [$\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -mentilo- CO_2]

Anál. Calc. : C-59,82; H-5,78; N-2,11

Encontrado : C-60,19; H-5,72; N-2,13

P.F.: 54-55 °C.

Diastereómero Mais Polar: Diastereómero B

RMN ($\text{DMSO}-D_6$, 400 MHz): δ 0,15 (m, 1H, mentilo), 1,73 (d, $J = 6,87$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,45 (d, $J = 6,92$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,6-0,75 (m, 2H, mentilo), 0,77 (d, $J = 6,55$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,8-0,95 (m, 2H), 1,09 [s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1,2-1,35 (m, 1H), 1,4-1,56 (m, 3H, Ar-H), 3,5 (d, $J = 17,36$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 3,7 (d, $J = 17,36$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 4,27 (dt, $J = 10,54$ Hz, 6,61 Hz, 1H, $-\text{OCH}-$), 5,0 (d, $J = 14,67$ Hz, 1H, $-\text{NCH}_2-$), 5,3 (d, $J = 14,67$ Hz, 1H, $-\text{NCH}_2-$), 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,36 (dd, $J = 8,34$ Hz, 1,75 Hz, 1H, Ar-H), 7,50 (dt, $J = 8,5$ Hz, 2,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (dd, $J = 9,61$ Hz, 1,85 Hz, 1H, Ar-H), 7,6 (dd, $J = 9,57$ Hz, 2,38 Hz, 1H, Ar-H), 8,3 (dd, $J = 8,83$ Hz, 5,8 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 1745 (s), 1725 (s), 1680 (s),
 1610 (s)

EM (m/e): 662 ($\text{M}+\text{H}^+$), 606 [$\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$],
 468 [$\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -mentilo],
 424 [$\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -mentilo- CO_2]

Anál. Calc. : C-59,82; H-5,78; N-2,11
Encontrado : C-59,91; H-5,55; N-2,20

P.F.: 49-50 °C.

Passo m) Preparação do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(mentoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolina- cético (Diastereómero A)

Uma mistura de éster de 1,1-dimetiletilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(mentoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético (diastereómero A, menos polar, 7,0 g; 10,87 mmol), CH_2Cl_2 (60 mL) e $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Os voláteis foram removidos in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica lavada em ácido (H_3PO_4 a 5 % em MeOH), para se obter um sólido branco (6,0 g).

RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 0,5 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H, $-\text{CHCH}_3$), 0,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,66 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,71 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,82-1,05 (m, 3H, mentilo), 1,2-1,56 (m, 5H, mentilo), 3,6 (dd, $J = 17,65$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 4,46 (dt, 10,67 Hz, 3,9 Hz, 1H, $-\text{OCH}-$), 5,1 (dd, $J = 15,2$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,17 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,3 (dd, $J = 8,28$ Hz, 1,7 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, $J = 9,8$ Hz, 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,6 (m, 2H, Ar-H), 7,77 (dt, $J = 7,64$ Hz, 1,4 Hz, 1H, Ar-H), 8,17 (dd, $J = 8,16$ Hz, 1,5 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr , cm^{-1}): 3350-2700 (br), 1745 (s), 1720 (s), 1675 (s), 745 (m)

EM (m/e): 587 (M^+), 449 (M^+ -mentilo)

Anál. Calc. : C-59,19; H-5,31; N-2,38

Encontrado : C-59,30; H-4,99; N-2,28

P.F.: 79-80 °C.

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 7, Passo m).

Acido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(mentoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético (Diastereómero A)

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 0,51 (m, 1H, mentilo), 5,5 (d, J = 6,92 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,68 (d, J = 6,96 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,69 (m, 1H, mentilo), 0,74 (d, J = 6,46 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,8-1,0 (m, 3H, mentilo), 1,5 (m, 2H, mentilo), 3,55 (d, J = 17,9 Hz, 1H, -CH₂CO₂H), 3,77 (d, J = 17,9 Hz, 1H, -CH₂CO₂H), 4,46 (dt, 10,81 Hz, 4,51 Hz, 1H, -OCH-), 5,07 (dd, J = 15,2 Hz, 2H, -NCH₂-), 7,15 (t, J = 8,24 Hz, 1H, Ar-H), 7,31 (dd, J = 8,35 Hz, 1,82 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (dt, J = 8,49 Hz, 2,49 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (dd, J = 9,77 Hz, 1,87 Hz, 1H, Ar-H), 7,61 (dd, J = 9,65 Hz, 2,45 Hz, 1H, Ar-H), 8,25 (dd, J = 8,8 Hz, 5,87 Hz, 1H, Ar-H), 12,75 (brs, 1H, -CO₂H)

IV (KBr, cm⁻¹): 3450-2700 (br), 1745 (s), 1720 (s), 1680 (s), 1610 (s)

EM (m/e): 606 (M+H)⁺, 468 (M+H-mentilo)

Anál. Calc. : C-57,43; H-4,99; N-2,31

Encontrado : C-57,40; H-4,76; N-2,35

P.F.: 84-85 °C.

Passo n) Preparação do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(mentoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético (Diastereómero B)

Uma mistura de éster de 1,1-dimetiletilo do ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(mentoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético (diastereómero B, mais polar, 6,8 g; 10,56 mmol), CH_2Cl_2 (80 mL) e $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Os voláteis foram removidos in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica lavada em ácido (H_3PO_4 a 5 % em MeOH), para se obter um sólido branco (5,81 g).

RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 0,16 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, $-\text{CHCH}_3$), 0,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,6 (m, 1H, mentilo), 0,8 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,7-0,95 (m, 4H, mentilo), 1,25 (m, 1H, mentilo), 1,42 (m, 1H, Ar-H), 1,45-1,48 (m, 2H, mentilo), 3,6 (dd, $J = 17,75$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 4,25 (dt, 10,7 Hz, 3,2 Hz, 1H, $-\text{OCH}-$), 5,0 (dd, $J = 14,7$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,27 (t, $J = 8,05$ Hz, 1H, Ar-H), 7,34 (dd, $J = 8,28$ Hz, 1,7 Hz, 1H, Ar-H), 7,53-7,61 (m, 3H, Ar-H), 7,74 (dt, $J = 7,65$ Hz, 1,3 Hz, 1H, Ar-H), 8,2 (dd, $J = 7,86$ Hz, 1,16 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr , cm^{-1}): 3350-2700 (br), 1745 (s), 1720 (s), 1675 (s), 745 (m)

EM (m/e): 588 (M^+), 450 (M^+ -mentilo)

Anál. Calc. : C-59,19; H-5,31; N-2,38

Encontrado : C-59,40; H-5,08; N-2,22

P.F.: 132-133 °C.

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 7, Passo n).

Acido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(mentoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético (Diastereómero B)

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 0,19 (d, J = 6,89 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,23 (m, 1H, mentilo), 0,45 (d, J = 6,92 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,6 (m, 1H, mentilo), 0,72 (m, 1H, mentilo), 0,77 (d, J = 6,52 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,8-0,9 (m, 2H, mentilo), 1,3 (m, 1H, mentilo), 1,42 (m, 1H, mentilo), 1,5-1,54 (m, 2H, mentilo), 3,52 (d, J = 17,92 Hz, 1H, -CH₂CO₂H), 3,75 (d, J = 17,92 Hz, 1H, -CH₂CO₂H), 4,28 (dt, 10,6 Hz, 4,24 Hz, 1H, -OCH-), 4,93 (d, J = 14,75 Hz, 1H, -NCH₂-), 5,29 (d, J = 14,75 Hz, 1H, -NCH₂-), 7,25 (t, J = 8,09 Hz, 1H, Ar-H), 7,34 (dd, J = 8,27 Hz, 1,74 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (dt, J = 8,57 Hz, 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, J = 9,62 Hz, 1,84 Hz, 1H, Ar-H), 7,58 (dd, J = 9,6 Hz, 2,42 Hz, 1H, Ar-H), 8,26 (dd, J = 8,85 Hz, 5,87 Hz, 1H, Ar-H), 12,75 (brs, 1H, -CO₂H)

IV (KBr, cm⁻¹): 3450-2700 (br), 1750 (s), 1725 (s), 1680 (s), 1615 (s)

EM (m/e): 606 (M+H)⁺, 468 (M+H-mentilo), 424 (M+H-mentil-CO₂)

Anál. Calc. : C-57,43; H-4,99; N-2,31

Encontrado : C-57,09; H-4,72; N-2,34

P.F.: 79-80 °C.

Passo o) Preparação do éster de mentilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico (Diastereómero A)

Uma mistura de ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(mentoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético (diastereómero A; 5,5 g; 9,35 mmol) e SO_2Cl_2 (30 mL) foi refluxada durante 2 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o cloreto de ácido foi dissolvido em THF (20 mL). Num segundo frasco foi colocada uma solução saturada de NH_3 em THF (100 mL) recentemente preparada e o conteúdo do primeiro frasco foi-lhe vagarosamente adicionado. Depois da adição, a mistura foi agitada durante 15 minutos, vertida em H_2O (500 mL), acidificada com HCl (2 N) e extractada com EtOAc. Os extractos orgânicos foram secos sobre MgSO_4 . A evaporação e purificação por cromatografia flash (hexano/EtOAc, 1/1) deu um sólido branco (4,86 g).

RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 0,44 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H, $-\text{CHCH}_3$), 0,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,64 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,71 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,84-1,04 (m, 3H, mentilo), 1,2-1,4 (m, 2H, mentilo), 1,42-1,58 (m, 3H, mentilo), 3,47 (dd, $J = 16,57$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$), 4,46 (dt, 10,7 Hz, 3,9 Hz, 1H, $-\text{OCH}-$), 5,05 (dd, $J = 15,4$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 6,87 (s, 1H, $-\text{CONH}-$), 7,27 (m, 2H, Ar-H), 7,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H), 7,55 (m, 3H, Ar-H, $-\text{CONH}-$), 7,76 (dt, $J = 7,6$ Hz, 1,1 Hz, 1H, Ar-H), 8,13 (dd, $J = 7,85$ Hz, 1,1 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3450 (s), 3320 (s), 1730 (s), 1715 (s)
1670 (s), 745 (m)

EM (m/e): 587 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 449 (M^+ -mentilo)

Anál. Calc. : C-59,29; H-5,49; N-4,77

Encontrado : C-59,29; H-5,40; N-4,74

P.F.: 94-95 °C.

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 7, Passo o).

éster de mentilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico (Diastereómero A)

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 0,48 (m, 1H, mentil), 0,55 (d, J = 6,89 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,68 (d, J = 6,99 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,7 (m, 1H, mentilo), 0,74 (d, J = 6,44 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,84-1,0 (m, 2H, mentilo), 1,25-1,4 (m, 3H, mentilo), 1,45-1,49 (m, 2H, mentilo), 3,45 (d, J = 16,6 Hz, 1H, -CH₂CONH₂), 3,57 (d, J = 16,6 Hz, 1H, -CH₂CONH₂), 4,47 (dt, 10,71 Hz, 4,2 Hz, 1H, -OCH-), 5,1 (dd, J = 15,35 Hz, 2H, -NCH₂-), 6,93 (s, 1H, -CONH₂), 7,22-7,3 (m, 2H, Ar-H), 7,35 (dd, J = 9,48 Hz, 2,43 Hz, 1H, Ar-H), 7,44 (dt, J = 8,55 Hz, 2,49 Hz, 1H, Ar-H), 7,51 (s, 1H, -CH₂CONH₂), 7,53 (dd, J = 9,66 Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,21 (dd, J = 8,79 Hz, 5,85 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm⁻¹): 3450 (s), 3380 (s), 1750 (s), 1725 (s), 1675 (s), 1610 (s)

EM (m/e): 605 (M+H)⁺, 467 (M+H-mentilo), 423 (M+H-mentil-CO₂)

Anál. Calc. : C-57,53; H-5,16; N-4,63

Encontrado : C-57,52; H-4,99; N-4,58

P.F.: 93-94 °C.

Passo p) Preparação do éster de mentilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico (Diastereómero B)

Uma mistura de ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-4-(mentoxicarbonil)-1,3-dioxo-4-isoquinolinacético (diastereómero B; 5,5 g; 9,35 mmol) e SO_2Cl_2 (30 mL) foi refluxada durante 2 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em THF (20 mL). Num segundo frasco foi colocada uma solução saturada de NH_3 em THF (100 mL) recentemente preparada e o conteúdo do primeiro frasco foi-lhe vagarosamente adicionado. Depois da adição, a mistura foi agitada durante 15 minutos, vertida em H_2O (500 mL), acidificada com HCl (2 N) e extractada com EtOAc. Os extractos orgânicos foram secos sobre MgSO_4 . A evaporação e purificação por cromatografia flash (hexano/EtOAc, 1/1) deu um sólido branco (4,75 g).

RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 0,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,25 (m, 1H, mentil), 0,4 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,6 (m, 3H, mentil), 0,77 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 1,3-1,6 (m, 5H, mentilo), 3,49 (dd, $J = 16,6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$), 4,3 (dt, 10,6 Hz, 3,8 Hz, 1H, $-\text{OCH}-$), 4,9 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H, $-\text{NCH}-$), 5,26 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H, $-\text{NCH}-$), 6,85 (s, 1H, $-\text{CONH}-$), 7,31 (m, 2H, Ar-H), 7,4 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,5-7,6 (m, 3H, Ar-H, $-\text{CONH}-$), 7,7 (dt, $J = 7,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,14 (dd, $J = 7,4$ Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm^{-1}): 3460 (s), 3315 (s), 1735 (s), 1715 (s)
1675 (s), 745 (s)

EM (m/e): 587 (M+H)⁺, 449 (M⁺-mentilo)

Anál. Calc. : C-59,29; H-5,49; N-4,77

Encontrado : C-59,40; H-5,39; N-4,76

P.F.: 151-152 °C.

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 7, Passo p).

éster de mentilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico (Diastereómero B)

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 0,19 (d, J = 6,89 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,21 (m, 1H, mentilo), 0,45 (d, J = 6,95 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,6 (m, 1H, mentilo), 0,7 (m, 1H, mentilo), 0,78 (d, J = 6,52 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,8-0,9 (m, 2H, mentilo), 1,3 (m, 1H, mentilo), 1,43 (m, 1H, mentilo), 1,5-1,57 (m, 1H, mentilo), 3,43 (d, J = 16,67 Hz, 1H, -CH₂CONH₂), 3,55 (d, J = 16,67Hz, 1H, -CH₂CONH₂), 4,3 (dt, 10,49 Hz, 6,42 Hz, 1H, -OCH-), 4,9 (d, J = 14,78 Hz, 1H, -NCH₂-), 5,3 (d, J = 14,78 Hz, 1H, -NCH₂-), 6,09 (s, 1H, -CONH₂), 7,26-7,34 (m, 3H, Ar-H), 7,43 (dt, J = 8,57 Hz, 2,43 Hz, 1H, Ar-H), 7,50 (s, 1H, -CONH₂), 7,53 (dd, J = 9,6 Hz, 1,73 Hz, 1H, Ar-H), 8,24 (dd, J = 8,81 Hz, 5,9 Hz, 1H, Ar-H)

IV (KBr, cm⁻¹): 3485 (s), 3360 (s), 1740 (s), 1730 (s), 1685 (s), 1675 (s), 1615 (s)

EM (m/e): 605 (M+H)⁺, 467 (M+H-mentilo),
423 (M+H-mentil-CO₂)

Anál. Calc. : C-57,53; H-5,16; N-4,63

Encontrado : C-57,62; H-4,89; N-4,58

P.F.: 111-112 °C.

Passo q) Preparação de (S)-(-)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)-metil]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,-2',3,5'(2H)-tetrona

A uma solução fria (-78 °C) de éster de mentilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico (diastereómero A; 3,5 g; 5,96 mmol) em THF anidro (80 mL) foi adicionado gota a gota bis(trimetilsilil)ameto de lítio (1,0 M em THF; 5,96 mL; 5,96 mmol) durante um período de 5 minutos. Após agitação a -78 °C durante 20 minutos, a reação foi extinta com HCl (2 N) e a mistura foi vertida em H₂O e extractada com EtOAc. Os extractos orgânicos foram secos sobre MgSO₄. A evaporação e purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica lavada em ácido (H₃PO₄ a 5 % em MeOH) deu um sólido branco, que foi recristalizado uma vez a partir de éter etílico (a -20 °C) para se obter um sólido branco cristalino (1,1 g). A pureza enantiomérica foi determinada por HPLC analítica (Chiralcel OB) e verificou-se ser maior do que 99 % (99,6 % ee).

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,4 (dd, J = 18,35 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 5,06 (s, 2H, -NCH₂-), 7,14 (t, J = 8,21 Hz, 1H, Ar-H), 7,32 (dd, J = 8,34 Hz, 1,67 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, J = 9,83 Hz, 1,87 Hz, 1H, Ar-H), 7,6 (dt, J = 7,85 Hz, 1,03 Hz, 1H, Ar-H), 7,68 (d, J = 7,76 Hz, 1H, Ar-H), 7,77 (dt, J = 7,53 Hz, 1,34 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (dd, J = 7,88 Hz, 1,25 Hz, 1H, Ar-H), 12,01 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm^{-1}): 3340 (s), 1735 (s), 1710 (s), 1675 (s),
1490 (m), 1340 (s), 810 (m), 755 (m)

EM (m/e): 430 (M^+), 387 ($\text{M}^+ - \text{CONH}$)

Anál. Calc. : C-52,92; H-2,80; N-6,50

Encontrado : C-53,01; H-2,75; N-6,45

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -63,3$ (c=1,02; EtOAc)

P.F.: 175-176 °C.

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da
mesma maneira do Exemplo 7, Passo q).

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

RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 400 MHz): δ 3,43(s, 2H, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$), 5,05
(s, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,13 (t, J = 8,26 Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (dd, J =
8,3 Hz, 1,81 Hz, 1H, Ar-H), 7,47 (dt, J = 8,57 Hz, 2,4 Hz, 1H,
Ar-H), 7,53 (dd, J = 9,8 Hz, 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,75 (dd, J = 9,8
Hz, 2,4, 1H, Ar-H), 8,22 (dd, J = 8,81 Hz, 5,83 Hz, 1H, Ar-H),
12.0 (s, 1H, $-\text{CONHCO}-$)

IV (KBr, cm^{-1}): 3325 (s), 1745 (s), 1715 (s), 1675 (s),
1335 (s), 710 (m)

EM (m/e): 449 (M^+)

Anál. Calc. : C-50,80; H-2,47; N-6,24

Encontrado : C-51,00; H-2,64; N-6,11

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41,9$ (c=1,0; EtOAc)

P.F.: 247-248 °C.

Passo r) Preparação de (R)-(+)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)-metil]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,-2',3,5'(2H)-tetrona

A uma solução fria (-78 °C) de éster de mentilo do ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetra-hidro-1,3-dioxo-4-isoquinolinacarboxílico (diastereómero B; 3,0 g; 5,11 mmol) em THF anidro (60 mL) foi adicionado gota a gota bis(trimetilsilil)ameto de lítio (1,0 M em THF; 5,11 mL; 5,11 mmol) durante um período de 5 minutos. Após agitação a -78 °C durante 20 minutos, a reacção foi extinta com HCl (2 N) e a mistura foi vertida em H₂O e extractada com EtOAc. Os extractos orgânicos foram secos sobre MgSO₄. A evaporação e purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica lavada em ácido (H₃PO₄ a 5 % em MeOH) deu um sólido branco, que foi recristalizado uma vez a partir de éter etílico (a -20 °C) para se obter um sólido branco cristalino (1,2 g). A pureza enantiomérica foi determinada por HPLC analítica (Chiralcel DB) e verificou-se ser maior do que 99 % (99,2 % ee).

RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,4 (dd, J = 18,35 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 5,06 (s, 2H, -NCH₂-), 7,14 (t, J = 8,21 Hz, 1H, Ar-H), 7,32 (dd, J = 8,34 Hz, 1,67 Hz, 1H, Ar-H), 7,5 (dd, J = 9,83 Hz, 1,87 Hz, 1H, Ar-H), 7,6 (dt, J = 7,85 Hz, 1,03 Hz, 1H, Ar-H), 7,68 (d, J = 7,76 Hz, 1H, Ar-H), 7,77 (dt, J = 7,53 Hz, 1,34 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (dd, J = 7,88 Hz, 1,25 Hz, 1H, Ar-H), 12,01 (s, 1H, -CONHCO-)

IV (KBr, cm⁻¹): 3340 (s), 1735 (s), 1710 (s), 1675 (s), 1490 (m), 1340 (s), 810 (m), 755 (m)

EM (m/e): 430 (M^+), 387 ($M^+ - CONH$)

Anál. Calc. : C-52,92; H-2,80; N-6,50

Encontrado : C-52,75; H-2,54; N-6,26

$[\alpha]_D^{25} = +62,3$ (c=0,8; EtOAc)

P.F.: 175-176 °C.

Os compostos seguintes foram obtidos substancialmente da mesma maneira do Exemplo 7, Passo r).

(R)-(+)-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)-metil]-6-fluoro]-
spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-
-tetrona

RMN (DMSO- D_6 , 400 MHz): δ 3,43(s, 2H, $-\underline{CH}_2CONH-$), 5,05 (s, 2H, $-\underline{NCH}_2-$), 7,13 (t, J = 8,26 Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (dd, J = 8,3 Hz, 1,81 Hz, 1H, Ar-H), 7,47 (dt, J = 8,57 Hz, 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, J = 9,8 Hz, 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,75 (dd, J = 9,8 Hz, 2,4, 1H, Ar-H), 8,22 (dd, J = 8,81 Hz, 5,83 Hz, 1H, Ar-H), 12.0 (s, 1H, $-\underline{CONHCO}-$)

IV (KBr, cm^{-1}): 3325 (s), 1740 (s), 1715 (s), 1675 (s),
1335 (s), 710 (m)

EM (m/e): 449 (M^+)

Anál. Calc. : C-50,80; H-2,47; N-6,24

Encontrado : C-51,06; H-2,64; N-6,12

$[\alpha]_D^{25} = +40,4$ (c=1,01; EtOAc)

P.F.: 247-248 °C.



- 120 -

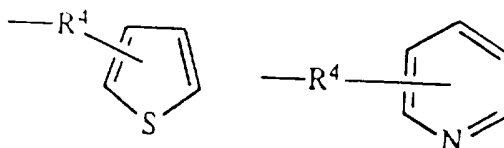
EXEMPLO 8

Os cristais de (-)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-spiro[isoquinolina-4(1H),3'pirrolidinal]-1,2',3,5'(2H)-tetrona foram obtidos de éter etílico. Os dados resultaram de medidas feitas à temperatura ambiente num difractómetro Nicolet R3m utilizando um cristal de dimensões 0,35x0,42x0,50 mm e radiação Cuka ($\lambda = 1,54178$ Angstrom). Foi feita uma refinação n para determinar a configuração absoluta. O valor para o refinado n até 1,04 para a estrutura com estereoquímica C(4)S indica que seja a estereoquímica absoluta correcta [D. Rogers; Acta. Cryst. A37, 734, (1981)].

1a. - Processo para a preparação de compostos de fórmula de estrutura (I):

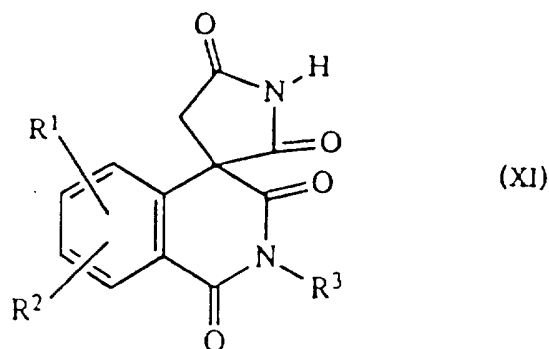


em que R^1 e R^2 são independentemente hidrogénio, alquilo que contém de 1 até 6 átomos de carbono, trifluorometilo, alquiltio inferior em que o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono, dialquilamino em que o alquilo contém de 1 até 6 átomos de carbono, nitro, arilo ou aril(alquilo inferior)oxilo em que o arilo contém de 6 até 10 átomos de carbono e o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono; R^3 é hidrogénio, alquilo inferior que contém de 1 até 6 átomos de carbono, aril(alquilo inferior) ou aril(alquilo inferior) halogenossustituído em que o arilo contém de 6 até 10 átomos de carbono e o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono, acilo ou heterociclil(alquilo inferior) de fórmula de estrutura

em que R^4 é alquilenos inferior que contém de 1 até 3 átomos de carbono; X é alquilenos inferior que contém de 1 até 3 átomos de carbono, oxigênio, enxofre ou azoto; Y e Z são oxigênio ou enxofre; M e W são carbonilo, tiocarbonilo, sulfonilo, sulfoxo ou alquilenos inferior que contém de 1 até 2 átomos de carbono com as condições de que (i) M e W não sejam ambos alquilenos inferior quando X é azoto e (ii) quando M é CH_2 , W seja diferente de sulfonilo, ou de um e seu sal farmacologicamente aceitável; caracterizado por compreender:

A) para a produção de compostos de fórmula (XI)



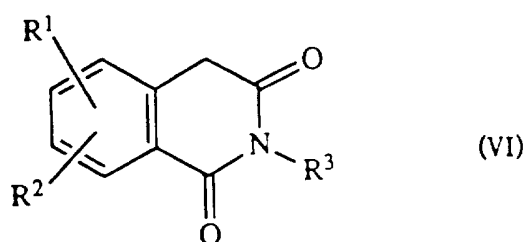
em que R^1 e R^2 são hidrogênio ou halogênio; R^3 é alquilo que contém de 1 até 6 átomos de carbono, aril(alquilo inferior) ou aril(alquilo inferior) di-halogenossustituído em que o arilo



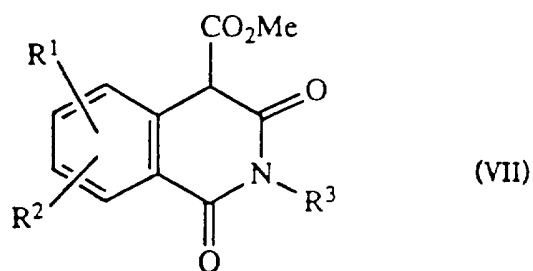
- 123 -

contém de 6 até 10 átomos de carbono e o alquilo contém de 1 até 6 átomos de carbono:

a) a reacção do composto de fórmula (VI)

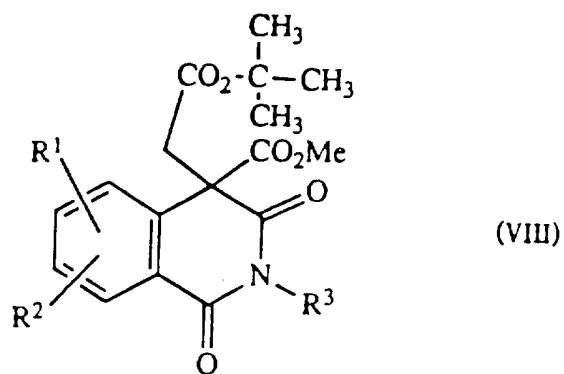


em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos, com uma base num solvente convencional e a subsequente adição de um agente de carbometoxilação reactivo para se produzir o composto de fórmula (VII)



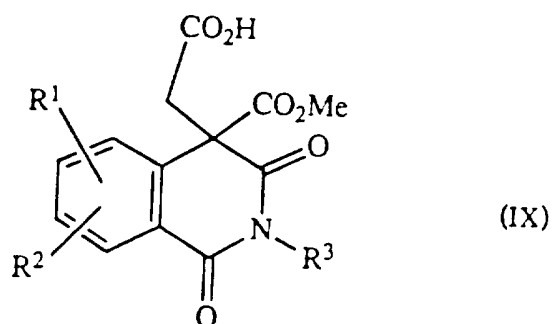
em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos;

b) a reacção do referido composto de fórmula (VII) com uma base inorgânica num solvente convencional e a subsequente adição de bromoacetato de terc-butilo para se produzir o composto de fórmula (VIII)



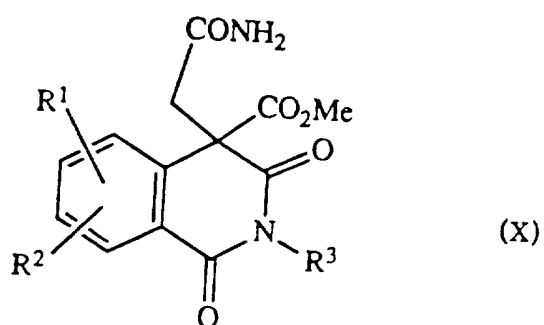
em que R^1 , R^2 e R^3 são como acima foram definidos;

c) a hidrólise do referido composto de fórmula (VIII) com um ácido orgânico num solvente convencional para se produzir o composto de fórmula (IX)



em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos;

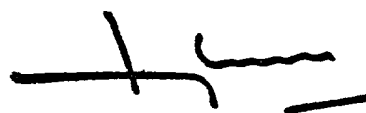
d) a reacção do referido composto de fórmula (IX) com um agente de acoplamento num solvente convencional e a subsequente adição de solução de tetra-hidrofurano amónio para se produzir o composto de fórmula (X)

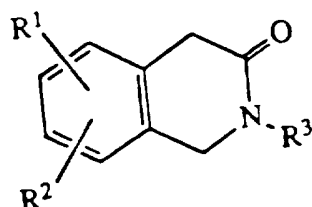


em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos;

e) a reacção do referido composto de fórmula (X) com uma base num solvente convencional para se produzir o composto de fórmula (XI); ou

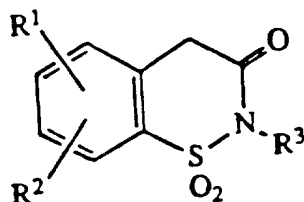
B) para a produção de compostos de fórmula de estrutura (I) em que M é carbonilo e W é alquilenos inferior, a utilização de uma sequência de reacções semelhantes às referidas em A), mas partindo de um composto de fórmula de estrutura:





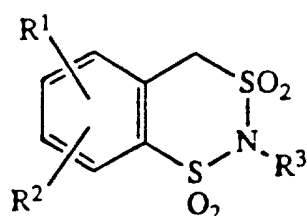
em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos; ou

C) para a produção de compostos de fórmula de estrutura (I) em que M é carbonilo e W é sulfonilo, a utilização de uma sequência de reacções semelhantes às referidas em A), mas partindo de um composto de fórmula de estrutura:



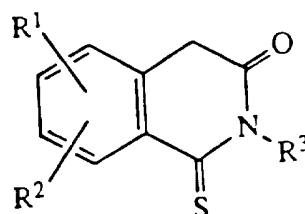
em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos; ou

D) para a produção de compostos de fórmula de estrutura (I) em que M é sulfonilo e W é carbonilo, a utilização de uma sequência de reacções semelhantes às referidas em A), mas partindo de um composto de fórmula de estrutura:



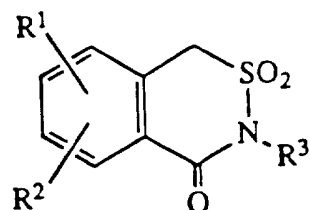
em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos; ou

E) para a produção de compostos de fórmula de estrutura (I) em que M é carbonilo e W é tiocarbonilo, a utilização de uma sequência de reacções semelhantes às referidas em A), mas partindo de um composto de fórmula de estrutura:



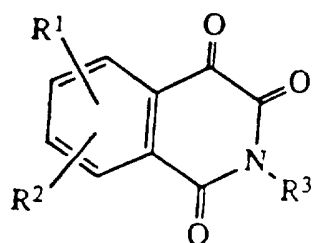
em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos; ou

F) para a produção de compostos de fórmula de estrutura (I) em que M e W são sulfonilo, a utilização de uma sequência de reacções semelhantes às referidas em A), mas partindo de um composto de fórmula de estrutura:



em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos; ou

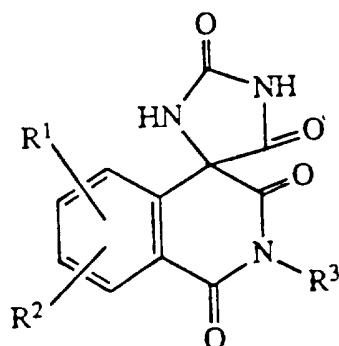
G) para a produção de compostos de fórmula de estrutura (I) em que M e W são carbonilo, Y e Z são oxigénio e X é oxigénio, enxofre ou azoto, a reacção de um composto de fórmula de estrutura:



em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos, com:

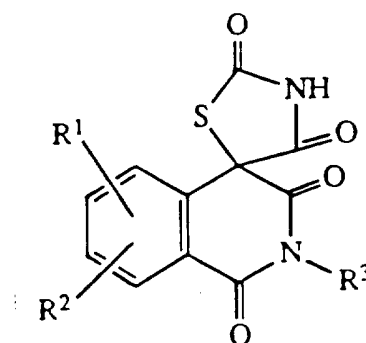
a) $(NH_4)_2CO_3$ e KCN na presença de EtOH de modo a obter um composto de fórmula de estrutura:

- 130 -



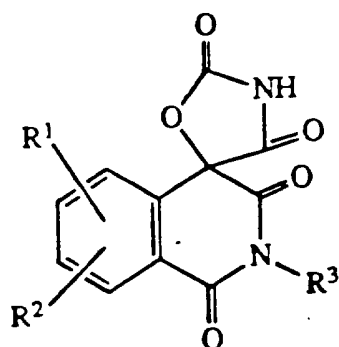
em que R¹, R² e R³ são como atrás foram definidos; ou com:

b) HCN e SOCl₂, seguido de reacção com (NH₂)₂C=S, em meio ácido, de modo a obter um composto de fórmula de estrutura:



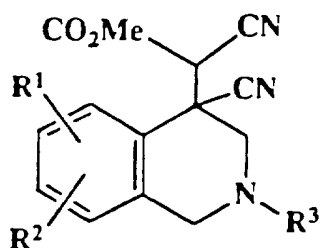
em que R¹, R² e R³ são como atrás foram definidos; ou com:

c) Me₃SiCN, na presença de ZnCl₂, seguido de reacção com HCl/EtOH, e depois com COCl₂, na presença de THF/Et₃N, de modo a obter um composto de fórmula de estrutura:

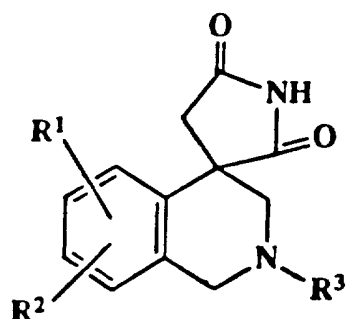


em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos; ou

H) para a produção de compostos de fórmula de estrutura (I), em que M e W são alquilenos inferiores, a reacção de um composto de fórmula de estrutura:



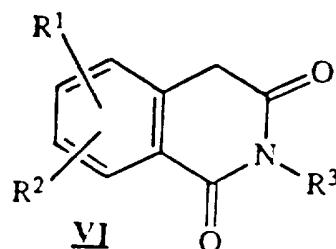
em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos; com AcOH e HBr, de modo a obter um composto de fórmula de estrutura:



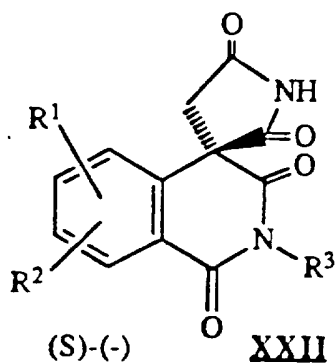
em que R^1 , R^2 e R^3 são como atrás foram definidos; ou

I) para a preparação de enantiómeros das spiro-isoquinolin-pirrolidina-tetronas do presente invento, a reacção de um composto de fórmula de estrutura (VI):

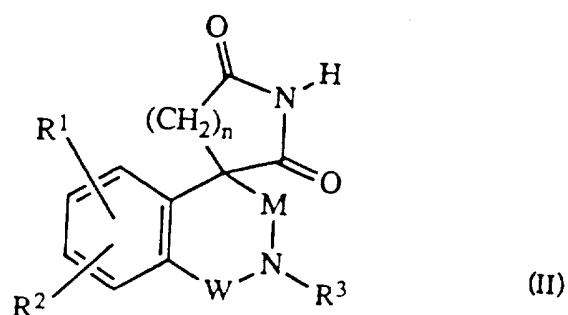
3'



com uma base, num solvente inerte, e subsequente adição de cloroformato de (-)-mentilo, seguido de reacção com uma base inorgânica, num solvente inerte, e subsequente adição de bromoacetato de terc-butilo, de separação dos diastereómeros obtidos, e de hidrólise ácida de cada um destes, reacção com cloreto de tionilo e solução de tetra-hidrofurano amónio, e, por fim, reacção com uma base, num solvente inerte, de modo a obter os enantiómeros desejados de fórmulas de estrutura (XXII) e (XXIII):



2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos de fórmula de estrutura (II)

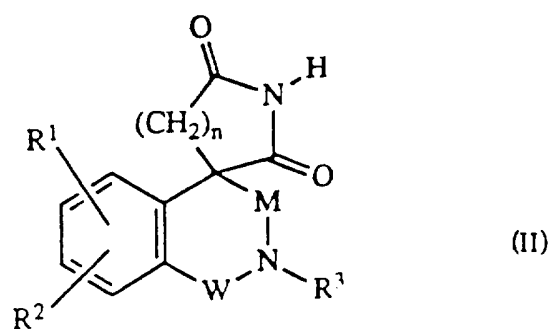


em que R^1 e R^2 são independentemente hidrogénio, alquilo que contém de 1 até 6 átomos de carbono, halogéneo, alcoxilo inferior que contém de 1 até 6 átomos de carbono, trifluorometilo, alquiltio inferior em que o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos

~~_____~~

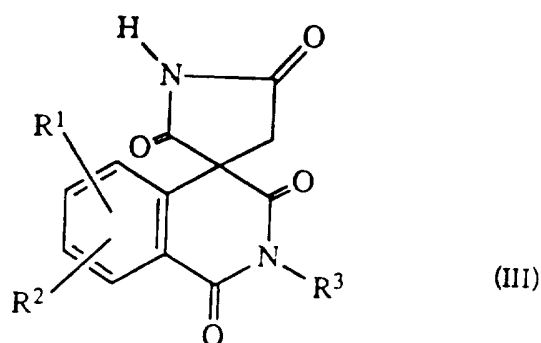
de carbono; R^3 é hidrogénio, alquilo inferior que contém de 1 até 6 átomos de carbono; M e W são carbonilo ou tiocarbonilo; n varia de 1 até 3; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos de fórmula de estrutura (II)



em que R^1 e R^2 são independentemente hidrogénio, alquilo que contém de 1 até 6 átomos de carbono, halogéneo, alcoxilo inferior que contém de 1 até 6 átomos de carbono, trifluorometilo, alquiltio inferior em que o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono; R^3 é aril(alquilo inferior) ou aril(alquilo inferior) di-halogenossustituído em que o arilo contém de 6 até 10 átomos de carbono e o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono; M e W são carbonilo ou tiocarbonilo; n varia de 1 até 3; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos de fórmula de estrutura (III)



em que R^1 e R^2 são hidrogénio ou halogéneo; R^3 é alquilo inferior que contém de 1 até 6 átomos de carbono, benzilo ou benzilo di-halogenossustituído; e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por [2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-7-cloro]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.



7a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por [2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-cloro]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por 2-[(3,4-diclorofenil)metil]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

9a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por [2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-5-fluoro]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

10a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por [2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

11a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por [2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-7-fluoro]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

12a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por [2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-8-fluoro]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.



1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

13a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por [6-bromo-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-7-metoxilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

14a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por [2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-7-metoxilspiro[isoquinolina-4(-1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

15a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por (R)-(+)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

16a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por (S)-(-)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]spiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

17a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por (R)-(+)-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluorolspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

18a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por (5)-(-)-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluorolspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

19a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por 2-metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

20a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por 6-cloro-2-metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

21a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por 6-bromo-2-metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

22a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por 7-cloro-2-metilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

23a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por 2-etilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

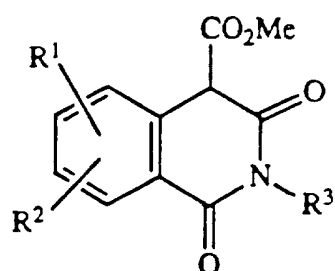
24a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por

2-propilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal]-1,2',3,5'(2H)-tetrone, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

25a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar o composto designado por 2-butilspiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidinal]-1,2',3,5'(2H)-tetrone, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

26a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 para a produção de compostos de fórmula (XI), em que R^1 e R^2 são como foram definidos na reivindicação 1 e R^3 é alquilo que contém de 1 até 6 átomos de carbono, caracterizado por o composto de fórmula (X), em que R^1 e R^2 são como foram atrás definidos e R^3 é um alquilo como foi atrás definido, ser feito reagir com uma base, tal como bis(trimetilsilil)ameto de lítio, num solvente convencional para se produzir o composto de fórmula (XI), em que R^1 e R^2 são como foram atrás definidos e R^3 é um alquilo, como atrás foi definido.

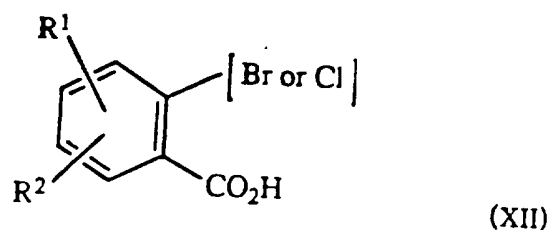
27a. - Processo para a produção de compostos de fórmula (VII)



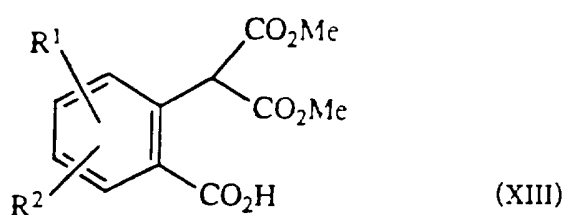
(VII)

em que R^1 e R^2 são hidrogénio ou halogéneo; R^3 é alquilo que contém de 1 até 6 átomos de carbono, aril(alquilo inferior) ou

aril(alquilo inferior) di-halogenossustituído em que o arilo contém de 6 até 10 átomos de carbono e o alquilo inferior contém de 1 até 6 átomos de carbono, caracterizado por compreender a reacção do composto de fórmula (XII):



em que R^1 e R^2 são como atrás foram definidos com malonato de dimetilo e NaH na presença de uma quantidade catalítica de CuBr para se produzir o composto de fórmula (XIII)

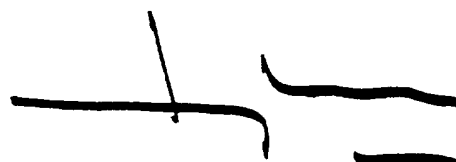


em que R^1 e R^2 são como atrás foram definidos e a reacção do referido composto de fórmula (XIII) com cloreto de tionilo e a subsequente adição de solução de tetra-hidrofurano amónio para se produzir o composto de fórmula (VII).

28ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica para a prevenção ou alívio da neuropatia, nefropatia, retinopatia ou cataratas num mamífero diabético, caracterizado por se incluir na referida composição uma quantidade eficaz de um composto da reivindicação 1 e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

29ª. - Método de prevenção ou alívio da neuropatia, nefropatia, retinopatia ou cataratas num mamífero diabético, caracterizado por compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade aliviadora ou profiláctica de um composto da reivindicação 1, sendo a gama de dosagem de composto activo, por via oral, de cerca de 0,1mg a cerca de 1,0mg por quilograma de peso corporal por dia, ou, por administração gota a gota nos olhos, uma gota, duas ou três vezes por dia, de uma solução contendo 0,05 a 1,0% de composto activo.

Lisboa, 18 de Outubro de 1989



JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10 - A 3º
1200 LISBOA