

(11) Número de Publicação: **PT 2263669 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/4035 (2011.01) **C07D 209/46**
(2011.01)

C07D 209/48 (2011.01) **C07D 403/04** (2011.01)

C07D 403/06 (2011.01) **A61P 11/06** (2011.01)

A61P 29/00 (2011.01) **A61P 35/00** (2011.01)

A61P 35/02 (2011.01) **A61P 37/06** (2011.01)

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

(22) Data de pedido: **2000.11.09**

(30) Prioridade(s): **1999.11.12 US 165168 P**
2000.06.08 US 590344
2000.11.08 US 708199

(43) Data de publicação do pedido: **2010.12.22**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.02.08**
079/2012

(73) Titular(es):

CELGENE CORPORATION
86 MORRIS AVENUE , SUMMIT NEW JERSEY
07901 (EST. DELAWARE) US

(72) Inventor(es):

HON-WAH MAN US
GEORGE W. MULLER US

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ISOINDOLINA FARMACEUTICAMENTE ACTIVOS**

(57) Resumo:

O INVENTO REFERE-SE A CICLOPROPIL-N-{2-[(1S)-1-(3-ETOXI- 4-METOXIFENIL)-2-(METILSULFONIL)ETIL]-3-OXISOINDOLINA-4-IL}- CARBOXAMIDA, OU UM SEU SAL DE ADIÇÃO DE ÁCIDO, PARA USO NO TRATAMENTO DE UMA DOENÇA AUTOIMUNE.

RESUMO

"Derivados de isoindolina farmacologicamente activos"

O invento refere-se a ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}-carboxamida, ou um seu sal de adiçao de ácido, para uso no tratamento de uma doença autoimune.

DESCRIÇÃO

"Derivados de isoindolina farmacologicamente activos"

A presente divulgação refere-se a derivados de isoindolina não polipeptídicos que diminuem os níveis do factor de necrose tumoral alfa (TNF α) e inibem as fosfodiesterases (PDEs), em particular PDE 4 e PDE 3, e ao tratamento de estados de doença por eles mediados. Os compostos inibem a angiogénese e são úteis no tratamento do cancro, doenças inflamatórias e doenças autoimunes. Por exemplo, os compostos que selectivamente inibem PDE 4 são úteis no tratamento da inflamação e efectivam a relaxação do músculo liso das vias aéreas com um mínimo de efeitos secundários indesejados, e.g., efeitos cardiovasculares ou anti-plaquetários. A presente divulgação também se refere a métodos de tratamento e composições farmacêuticas que utilizam tais compostos.

O factor de necrose tumoral α , ou TNF α , é uma citóquina que é libertada primariamente por fagócitos mononucleares em resposta a um número de imunoestimuladores. Quando administrado a animais ou seres humanos, provoca inflamação, febre, efeitos cardiovasculares, hemorragia, coagulação, e respostas de fase aguda similares às observadas durante infecções agudas e estados de choque. A produção excessiva ou desregulada de TNF α tem assim estado implicada num número de condições de doença. Estas incluem endotoxemia e/ou síndrome de choque tóxico {Tracey *et al.*, *Nature* 330, 662-664 (1987) e Hinshaw *et al.*, *Circ. Shock* 30, 279-292 (1990)}; artrite reumatóide, doença de Crohn, IBD, caquexia {Dezube *et al.*, *Lancet*, 335 (8690), 662 (1990)} e Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto, onde uma concentração de TNF α superior a 12000 pg/mL foi detectada em aspirados pulmonares provenientes de pacientes de SDRA {Millar *et al.*, *Lancet* 2 (8665), 712-714 (1989)}. A infusão sistémica de TNF α recombinante também resultou em alterações tipicamente observadas em SDRA {Ferrai-Baliviera *et al.*, *Arch. Surg.* 124(12), 1400-1405 (1989)}.

O TNF α parece estar envolvido em doenças de reabsorção óssea, incluindo artrite. Quando activados, os leucócitos

irão produzir reabsorção óssea, uma actividade para a qual os dados sugerem que o TNF α contribui {Bertolini et al., *Nature* 319, 516-518 (1986) e Johnson et al., *Endocrinology* 124(3), 1424-1427 (1989)}. Também se demonstrou que o TNF α estimula a reabsorção óssea e inibe a formação óssea *in vitro* e *in vivo* através da estimulação da formação de osteoblasto e activação combinada com inibição da função osteoblástica. Embora o TNF α possa estar envolvido em muitas doenças de reabsorção óssea, incluindo artrite, a principal ligação com a doença é a associação entre a produção de TNF α por tumor ou tecido de hospedeiro e a hipercalemia associada a malignidade {*Calci. Tissue Int. (US)* 46 (Suppl.), S3-10 (1990)}. Na reacção do enxerto contra o hospedeiro, os níveis séricos aumentados de TNF α foram associados com complicação grave após transplantes de medula óssea alogénicos agudos {Holler et al., *Blood*, 75(4), 1011-1016 (1990)}.

A malária cerebral é um síndrome neurológico hiperagudo letal associado com elevados níveis sanguíneos de TNF α e a complicação mais grave que ocorre em pacientes com malária. Os níveis séricos de TNF α correlacionam-se directamente com a gravidade da doença e o prognóstico em pacientes com ataques agudos de malária {Grau et al., *N. Engl. J. Med.* 320(24), 1586-1591 (1989)}.

A angiogénese não regulada é patológica e sustém a progressão de muitas doenças neoplásicas e não neoplásicas incluindo o crescimento de tumores sólidos e metástases, artrite, alguns tipos de desordens oculares, e psoríase. Ver, e.g., Moses et al., 1991, *Biotech.* 9:630-634; Folkman et al., 1995, *N. Engl. J. Med.*, 333:1757-1763; Auerbach et al., 1985, *J. Microvasc. Res.* 29:401-411; Folkman, 1985, *Advances in Cancer Research*, eds. Klein and Wein-house, Academic Press, New York, pp. 175-203; Patz, 1982, *Am. J. Ophthalmol.* 94:715-743; Folkman et al., 1983, *Science* 221:719-725; e Folkman and Klagsbrun, 1987, *Science* 235:442-447. Além disso, a manutenção da avascularidade da córnea, cristalino e malha trabecular é crucial para a visão, assim como para a fisiologia celular. Ver, e.g., comentários de Waltman et al., 1978, *Am. J. Oftal.* 85:704-710 e Gartner et al., 1978, *Surv. Oftal.* 22:291-312.

A angiogénese é assim encontrada em vários estados de doença, metástases tumorais e crescimento anormal por células endoteliais. Os estados patológicos criados por angiogénese não regulada foram agrupados conjuntamente como doenças dependentes angiogénicas ou associadas angiogénicas. O controlo dos processos angiogénicos poderia conduzir à mitigação destas condições.

Verificou-se que os componentes da angiogénese relativos a proliferação, migração e invasão de células endoteliais vasculares são regulados em parte por factores de crescimento de polipéptidos. As células endoteliais expostas a um meio contendo factores de crescimento adequados podem ser induzidas para evocar algumas ou todas das respostas angiogénicas. Os polipéptidos com actividade promotora de crescimento endotelial *in vitro* incluem factores de crescimento de fibroblastos ácidos e básicos, factores de crescimento transformadores α e β , factor de crescimento celular endotelial derivado de plaquetas, factor estimulador de colónia de granulócito, interleucina-8, factor de crescimento de hepatócito, proliferina, factor de crescimento endotelial vascular e factor de crescimento placentário. Folkman *et al.*, 1995, *N. Engl. J. Med.*, 333:1757-1763.

As influências inibitórias predominam no equilíbrio de ocorrência natural entre os estimuladores endógenos e os inibidores de angiogénese. Rastinejad *et al.*, 1989, *Cell* 56:345-355. Nesses casos em que a neovascularização ocorre sob condições fisiológicas normais, tais como cicatrização de feridas, regeneração de órgãos, desenvolvimento embrionário e processos reprodutivos femininos, a angiogénese está rigorosamente regulada e delimitada espacial e temporalmente. Sob condições de angiogénese patológica, tais como as que caracterizam o crescimento de tumor sólido, estes controlos reguladores falham.

Sabe-se que a angiogénese induzida por macrófago é mediada por $\text{TNF}\alpha$. Leibovich *et al.* {*Nature*, 329, 630-632 (1987)} demonstrou que o $\text{TNF}\alpha$ induz a formação *in vivo* de vasos sanguíneos capilares na córnea de ratazana e em membranas corioalantóicas de pintos em crescimento a doses muito baixas, e sugeriu que o $\text{TNF}\alpha$ é um candidato para a

indução de angiogénese na inflamação, reparação de feridas e crescimento de tumor.

A produção de $\text{TNF}\alpha$ também foi independentemente associada com condições cancerosas, em particular tumores induzidos {Ching *et al.*, *Brit. J. Cancer*, (1955) 72, 339-343, e Koch, *Progress in Medicinal Chemistry*, 22, 166-242 (1985)}. Envolvida ou não com a produção de $\text{TNF}\alpha$, a angiogénese é proeminente na formação de tumores sólidos e metástases e verificou-se que factores angiogénicos estão associados com diversos tumores sólidos, tais como rabdomiosarcomas, retinoblastoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma e osteosarcoma. Tumores em que a angiogénese é importante incluem tumores sólidos, e tumores benignos tais como neuroma acústico, neurofibroma, tracoma e granulomas piogénicos. Independente da sua acção na produção de $\text{TNF}\alpha$, a prevenção da angiogénese poderia parar o crescimento destes tumores e o dano resultante para o animal devido à presença do tumor. A angiogénese foi associada com tumores originados no sangue tais como leucemias e várias doenças neoplásicas agudas ou crónicas da medula óssea. Em tais condições, a proliferação não reprimida de glóbulos brancos ocorre, normalmente acompanhada de anemia, coagulação sanguínea dificultada, e aumento dos gânglios linfáticos, fígado e baço.

A angiogénese também está envolvida nas metástases tumorais. Assim, a estimulação da angiogénese ocorre na vascularização do tumor, permitindo que as células do tumor entrem na corrente sanguínea e circulem através do corpo. Após as células do tumor terem deixado o local primário e se terem estabelecido no local secundário, o local da metástase, a angiogénese tem de ocorrer antes que o novo tumor possa crescer e expandir-se.

Todos os vários tipos de célula do corpo podem ser transformadas em células de tumor benigno ou maligno. O local mais frequente do tumor é o pulmão, seguido da zona colo-rectal, mama, próstata, bexiga, pâncreas e depois ovário. Outros tipos prevalentes de cancro incluem leucemia, cancros do sistema nervoso central, incluindo cancro cerebral, melanoma, linfoma, eritroleucemia, cancro uterino e cancro da cabeça e pescoço.

O TNF α também desempenha um papel na área das doenças inflamatórias pulmonares crónicas. A deposição de partículas de sílica conduz a silicose, uma doença de falha respiratória progressiva causada por uma reacção fibrótica. Anti-corpos para TNF α bloquearam completamente a fibrose pulmonar induzida por sílica em ratinhos {Pignet *et al.*, *Nature*, 344:245-247 (1990)}. Elevados níveis de produção de TNF α (no soro e em macrófagos isolados) foram demonstrados em modelos animais de fibrose induzida por sílica e amianto {Bissonnette *et al.*, *Inflammation* 13(3), 329-339 (1989)}. Também se verificou que macrófagos alveolares de pacientes de sarcoidose pulmonar libertam espontaneamente quantidades massivas de TNF α quando comparado com macrófagos a partir de doadores normais {Baughman *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 115(I), 36-42 (1990)}.

O TNF α está também implicado na resposta inflamatória que se segue a reperfusão, chamada lesão de reperfusão, e é uma causa principal de danos nos tecidos após perda de fluxo sanguíneo {Vedder *et al.*, *PNAS* 87, 2643-2646 (1990)}. O TNF α também altera as propriedades das células endoteliais e tem várias actividades pró-coagulantes, tais como produção de um aumento na actividade pró-coagulante do factor do tecido e supressão da via da proteína C anti-coagulante, assim como a sub-regulação da expressão de trombomodulina {Sherry *et al.*, *J. Cell Biol.* 107, 1269-1277 (1988)}. O TNF α possui actividades pro-inflamatórias que juntamente com a sua produção precoce (durante a etapa inicial de um acontecimento inflamatório) o tornam um mediador provável de danos tecidulares em diversas e importantes desordens, incluindo mas não estando limitado a, enfarte do miocárdio, apoplexia e choque circulatório. De importância específica pode ser a expressão induzida por TNF α de moléculas de adesão, tais como molécula de adesão intercelular (ICAM) ou molécula de adesão a leucócito endotelial (ELAM) em células endoteliais {Munro *et al.*, *Am. J Path.* 135(I), 121-132 (1989)}.

O bloqueio de TNF α com anticorpos anti-TNF α monoclonais mostrou ser benéfico na artrite reumatóide {Elliot *et al.*, *Int. J. Pharmac.* 1995 17(2), 141-145} e doença de Crohn {von Dullemen *et al.*, *Gastroenterology*, 1995 109(I), 129-135}.

Além disso, sabe-se actualmente que o $\text{TNF}\alpha$ é um potente activador da replicação de retrovírus, incluindo a activação de HIV-1 {Duh *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86, 5974-5978 (1989); Poll *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87, 782-785 (1990); Monto *et al.*, *Blood* 79, 2670 (1990); Clouse *et al.*, *J. Immunol.* 142, 431-438 (1989); Poll *et al.*, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197 (1992)}. O SIDA resulta da infecção de linfócitos T com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Pelo menos três tipos ou estirpes de HIV foram identificados, *i.e.*, HIV-1, HIV-2 e HIV-3. Como consequência da infecção por HIV, a imunidade mediada por células T é enfraquecida e os indivíduos infectados manifestam graves infecções oportunistas e/ou neoplasias não habituais. A entrada do HIV no linfócito T requer a activação do linfócito T. Outros vírus, tais como HIV-1, HIV-2 infectam os linfócitos T após a activação das células T e essa expressão e/ou replicação da proteína viral é mediada ou mantida por esse activação das células T. Uma vez que o linfócito T activado seja infectado com HIV, o linfócito T tem de continuar a ser mantido num estado activado para permitir a expressão do gene do HIV e/ou a replicação do HIV. As citóquinas, especificamente o $\text{TNF}\alpha$, estão implicadas na expressão da proteína do HIV mediada por células T activadas e/ou na replicação do vírus, ao desempenharem um papel na manutenção da activação dos linfócitos T. Portanto, a interferência com a actividade de citóquinas tal como a prevenção ou inibição da produção de citóquinas, nomeadamente o $\text{TNF}\alpha$, num indivíduo infectado com HIV auxilia a limitar a manutenção do linfócito T causada pela infecção por HIV.

Monócitos, macrófagos e células relacionadas, tais como as células de Kupffer e gliais, também foram implicadas na manutenção da infecção por HIV. Estas células, tal como as células T, são alvos para a replicação viral e o nível de replicação viral está dependente do estado de activação das células. {Rosenberg *et al.*, *The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology*, 57 (1989)}. Mostrou-se que as citóquinas, tais como o $\text{TNF}\alpha$, activam a replicação do HIV em monócitos e/ou macrófagos {Poli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990)}; portanto, a prevenção ou inibição da produção ou actividade de citóquinas ajuda a limitar a

progressão do HIV para as células T. Estudos adicionais identificaram o TNF α como um factor comum na activação do HIV *in vitro* e proporcionaram um mecanismo de acção claro via uma proteína reguladora nuclear encontrada no citoplasma das células (Osborn, *et al.*, PNAS 86 2336-2340). Esta evidência sugere que uma redução da síntese do TNF α pode ter um efeito antiviral nas infecções por HIV, ao reduzir a transcrição e, como tal, a produção do vírus.

A replicação viral do SIDA do HIV latente em linhas de células T e macrófagos pode ser induzida pelo TNF α {Folks *et al.*, PNAS 86, 2365-2368 (1989)}. Um mecanismo molecular para a actividade indutora de vírus é sugerido pela capacidade do TNF α para activar uma proteína reguladora do gene (NF κ B) encontrada no citoplasma de células, que promove a replicação do HIV através da ligação a uma sequência genética reguladora viral (LTR) {Osborn *et al.*, PNAS 86, 2336-2340 (1989)}. O TNF α em caquexia associada a SIDA é sugerido pelo elevado TNF α sérico e pelos elevados níveis de produção de TNF α espontânea em monócitos sanguíneos periféricos de pacientes {Wright *et al.*, J. Immunol. 141(I), 99-104 (1988)}. O TNF α foi implicado em diversos papéis com outras infecções virais, tais como o vírus citomegalia (CMV), vírus influenza, adenovírus e a família de vírus do herpes, por razões similares às notadas.

O factor nuclear κ B (NF κ B) é um activador transcricional pleiotrópico (Lenardo, *et al.*, Cell 1989, 58, 227-29). O NF κ B foi implicado como activador transcricional numa variedade de estados de doença e inflamatórios e pensa-se que regula os níveis de citóquinas, incluindo mas não limitado a TNF α e também que é um activador da transcrição de HIV (Dbalio, *et al.*, J. Biol. Chem. 1993, 268, 17762-66; Duh *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974-78; Bachelier *et al.*, Nature 1991, 350, 709-12; Boswas *et al.*, J Acquired Immune Deficiency Syndrome 1993, 6, 778-786; Suzuki *et al.*, Biochem. And Biophys. Res. Comm. 1993, 193, 277-83; Suzuki *et al.*, Biochem. And Biophys. Res. Comm. 1992, 189, 1709-15; Suzuki *et al.*, Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, 31(4), 693-700; Shakhov *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 35-47; and Staal *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9943-47). Assim, a inibição da ligação de NF κ B pode regular a

transcrição de gene(s) de citóquinas e através desta modulação e de outros mecanismos ser útil na inibição de uma multitude de estados de doença. Os compostos aqui descritos podem inibir a acção de NFκB no núcleo e como tal são úteis no tratamento de uma variedade de doenças incluindo mas não limitado a artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, outras condições artríticas, cancro, choque séptico, sepsia, choque endotóxico, doença do enxerto contra o hospedeiro, emaciação, doença de Crohn, doença intestinal inflamatória, colite ulcerativa, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistémico, ENL na lepra, HIV, SIDA e infecções oportunistas no SIDA. Os níveis de TNFα e NFκB são influenciados por um ciclo de retroalimentação recíproca. Como foi anteriormente notado, os compostos do presente invento afectam os níveis de ambos TNFα e NFκB.

Muitas funções celulares são mediadas por níveis de monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico (AMPC). Tais funções celulares podem contribuir para condições e doenças inflamatórias incluindo asma, inflamação e outras condições (Lowe and Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). Foi demonstrado que a elevação de AMPC em leucócitos inflamatórios inibe a sua activação e a subsequente libertação de mediadores inflamatórios, incluindo TNFα e NFκB. Níveis aumentados de AMPC também conduzem à relaxação do músculo liso das vias aéreas.

O mecanismo celular primário para a inactivação de AMPC é a quebra de AMPC por uma família de isoenzimas referida como nucleótido-fosfodiesterases cíclicas (PDE) (Beavo and Reitsnyder, *Trends in Pharm.*, 11, 150-155, 1990). Existem sete membros conhecidos da família de PDEs. Foi reconhecido, por exemplo, que a inibição da PDE tipo IV é particularmente eficaz tanto na inibição da libertação do mediador inflamatório e na relaxação do músculo liso das vias aéreas (Verghese, et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 272(3), 1313-1320, 1995). Assim, compostos que inibem PDE IV especificamente, deveriam exibir a desejada inibição da inflamação e relaxação do músculo liso das vias aéreas com um mínimo de efeitos secundários indesejados, tais como efeitos cardiovasculares ou anti-plaquetários. Aos inibidores de PDE IV presentemente utilizados falta a acção

selectiva a doses terapêuticamente aceitáveis. Os compostos do presente invento são úteis na inibição de fosfodiesterases, particularmente PDE III e PDE IV, e no tratamento de estados de doença por elas mediados.

A diminuição dos níveis de $\text{TNF}\alpha$, o aumento dos níveis de AMPc, e a inibição de PDE IV constituem assim estratégias terapêuticas valiosas para o tratamento de muitas doenças inflamatórias, infecciosas, imunológicas ou malignas. Estas incluem mas não estão restringidas a choque séptico, sepsia, choque endotóxico, choque hemodinâmico e síndrome de sepsia, lesão de reperfusão pós-isquêmica, malária, infecção micobacteriana, meningite, psoríase, falha cardíaca congestiva, doença fibrótica, caquexia, rejeição de enxerto, cancro, doença autoimune, infecções oportunistas no SIDA, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, outras condições artríticas, doença de Crohn, colite ulcerativa, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, ENL na lepra, dano de radiação e lesão alveolar hiperóxica.

Em WO 00/025777 divulgam-se fenetilsulfonas substituídas em α no grupo fenilo com um grupo 1-oxoisoindolina, um método para reduzir os níveis do factor de necrose tumoral α e tratar doenças inflamatórias e autoimunes num mamífero pela sua administração, e as composições farmacêuticas de tais derivados.

O presente invento refere-se a ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxo-isoindolin-4-il}carboxamida, ou um seu sal de adição de ácido, para uso no tratamento de uma doença autoimune.

O invento refere-se ainda a ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxo-isoindolin-4-il}carboxamida, ou um seu sal de adição de ácido, para uso no tratamento de uma doença autoimune, em que a doença autoimune é opcionalmente doença do enxerto contra o hospedeiro ou artrite reumatóide.

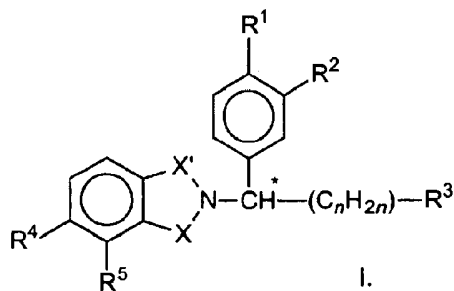
O invento refere-se ainda a ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxo-isoindolin-4-il}carboxamida para uso no tratamento de uma doença

autoimune, a qual está preparada para ser administrada oral ou parentericamente.

O invento refere-se ainda a ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxo-isoindolin-4-il}carboxamida para uso no tratamento de uma doença autoimune, a qual está preparada para ser administrada oral ou parentericamente, que está ainda presente como uma forma de dosagem que compreende 1 a 100 mg de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxo-isoindolin-4-il}carboxamida.

O invento também se refere a ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxo-isoindolin-4-il}carboxamida para uso como anteriormente mencionado, a qual está preparada para ser administrada em combinação com um segundo agente terapêutico, em que o segundo agente terapêutico é opcionalmente um esteróide.

São também descritos compostos de Fórmula I em que o átomo de carbono designado por * constitui um centro de quiralidade:



Na Fórmula I, cada um de R^1 e R^2 , independentemente entre si, é alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, cicloalcoxi de 3 a 18 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, ou cicloalquilmetoxi em que o cicloalquilo possui 3 a 18 átomos de carbono, um de X e X' é $=C=O$ ou $=SO_2$ e o outro de X e X' é um grupo divalente seleccionado de $=C=O$, $=CH_2$, $=SO_2$ ou $=CH_2C=O$, n tem o valor de 1, 2 ou 3;

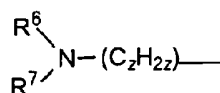
R^3 é $-SO_2-Y$, $-COZ$, $-CN$, ou hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono em que

Y é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, ou benzilo,
Z é $-NR^{6''}R^{7''}$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, ou benzilo,

$R^{6''}$ é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono; fenilo, benzilo, ou alcanóilo de 2 a 5 átomos de carbono, sendo cada um não substituído ou substituído com halo, amino, ou alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, e

$R^{7''}$ é hidrogénio ou alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 R^4 e R^5 , quando tomados conjuntamente, são $-NH-CH_2-R^8-$, $-NH-CO-R^8-$ ou $-N=CH-R^8-$ em que $-R^8-$ é $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-CH=CH-$, $-CH=N-$, ou $-N=CH-$.

Alternativamente, quando tomados independentemente entre si, um de R^4 e R^5 é hidrogénio e o outro de R^4 e R^5 é imidazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, triazolilo, ou



em que

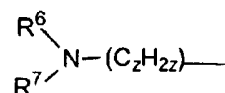
z é 0 ou 1,

R^6 , quando tomado independentemente de R^7 , é hidrogénio; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, alcanóilo de 2 a 5 átomos de carbono, ou cicloalcanóilo de 2 a 6 átomos de carbono, sendo cada um não substituído ou substituído com halo, amino, monoalquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; benzilo; benzoílo; alcóxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono; N-morfolinocarbonilo; carbamoílo; alcóxialquilcarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono; carbamoílo N-substituído em que o substituinte é alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, ou alcanóilo de 2 a 5 átomos de carbono, sendo cada um não substituído ou substituído com halo, amino, monoalquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; benzilo; ou metilsulfonilo; e
 R^7 é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ou metilsufonilo, ou alcóxialquilcarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono.

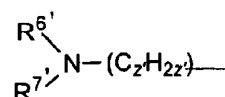
Preferivelmente, z não é 0 quando (i) R^3 é $-\text{SO}_2-\text{Y}-\text{COZ}$, ou $-\text{CN}$ e (ii) R^4 ou R^5 são hidrogénio.

Quando tomados em conjunto, R^6 e R^7 podem ser $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, ou alquilideno de 1 ou 2 átomos de carbono substituído por amino, alquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo possui de 1 a 4 átomos de carbono.

Além disso, um de R^4 e R^5 é:



em que cada um de R^6 , R^7 , e z é tal como definido e o outro de R^4 e R^5 é:



em que z' é 0 ou 1; $R^{6'}$ tem o mesmo significado, mas é seleccionado independentemente, de R^6 ; e $R^{7'}$ tem o mesmo significado, mas é seleccionado independentemente, de R^7 .

São também descritos sais de adição de ácido destes derivados de isoindolina, que são susceptíveis de protonação. Tais sais incluem os derivados de ácidos orgânicos e inorgânicos tais como, sem limitação, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido maleico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido embónico, ácido enântico e similares.

Os compostos são preferivelmente administrados como um isómero substancial e quiralmente puro, (S)- ou (R)-, mas podem também ser administrados como uma mistura do isómero (S)- e do isómero (R)-.

Os compostos podem ser preparados através de um número de processos. Frequentemente é vantajoso utilizar grupos

protegidos, incluindo mas não limitado a grupos funcionais convertíveis no grupo desejado. Por exemplo, as reacções aqui descritas podem ser realizadas com intermediários em que qualquer um ou ambos R^4 e R^5 são grupos nitro sendo o(s) grupo(s) nitro reduzido(s) cataliticamente (hidrogenados) a uma amina ou diamina, consoante o caso. Similarmente, pode ser empregue um intermediário em que qualquer um ou ambos R^4 e R^5 é um grupo ciano e o composto final pode ser depois reduzido para proporcionar o correspondente composto de aminometilo. De modo similar, o carbonilo compreendido por R^3 pode ser processado na forma de um álcool secundário que é depois oxidado para o composto de carbonilo, utilizando por exemplo clorocromato de piridínio.

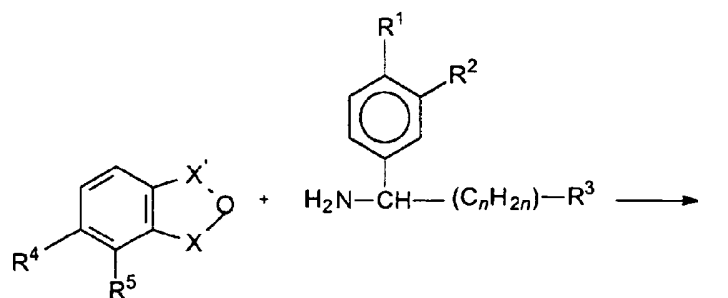
Os grupos protectores aqui utilizados denotam grupos que geralmente não são encontrados nos compostos terapêuticos finais, mas que são intencionalmente introduzidos em alguma etapa da síntese de modo a proteger grupos que de outro modo poderiam ser alterados no decurso das manipulações químicas. Tais grupos protectores são removidos ou convertidos no grupo desejado numa etapa posterior da síntese e os compostos que suportam tais grupos protectores são assim de importância primariamente como intermediários químicos (embora alguns derivados também exibam actividade biológica). Em conformidade, a estrutura precisa do grupo protector não é crítica. Numerosas reacções para a formação e remoção de tais grupos protectores são descritas num número de trabalhos padrão, incluindo por exemplo "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York, 1973; Greene, Th. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981; "The Peptides", Vol. I, Schröder and Lubke, Academic Press, London and New York, 1965; "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th Edition, Vol.15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Um grupo amino pode assim ser protegido como uma amida utilizando um grupo acilo que é selectivamente removível sob condições suaves, especialmente formilo, um grupo alcanóilo inferior que é ramificado na posição 1- ou α para o grupo carbonilo, em particular alcanóilo terciário tal como pivalóilo, ou um grupo alcanóilo inferior que é substituído na posição α para o grupo carbonilo, tal como por exemplo trifluoroacetilo.

Se um grupo carboxi requer protecção, pode ser convertido num éster que é selectivamente removível sob condições suficientemente suaves de modo a não quebrar a desejada estrutura da molécula, em especial um éster de alquilo inferior de 1 a 12 átomos de carbono, tal como metilo ou etilo e em particular um que seja ramificado na posição 1- ou α , tal como t-butilo; e um tal éster de alquilo inferior substituído na posição 1- ou 2- com (i) alcoxi inferior, tal como por exemplo metoximetilo, 1-metoxietilo e etoximetilo, (ii) alquiltio inferior, tal como por exemplo metiltiometilo e 1-etiltioetilo; (iii) halogéneo, tal como 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo e 2-iodoetoxicarbonilo; (iv) um ou dois grupos fenilo, podendo cada um ser não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído com por exemplo alquilo inferior tal como tert-butilo, alcoxi inferior tal como metoxi, hidroxí, halo tal como cloro, e nitro, tal como por exemplo benzilo, 4-nitrobenzilo, difenilmetilo, di-(4-metoxifenil)-metilo; ou (v) aroílo, tal como fenacilo. Um grupo carboxi também pode ser protegido na forma de um grupo sililo orgânico tal como trimetilsililetilo ou trialkilsililo inferior, tal como por exemplo tri-metilsililoxicarbonilo.

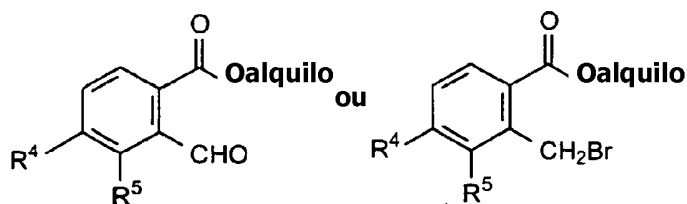
Muitos, mas não todos, os compostos aqui descritos procedem através de compostos em que qualquer um ou ambos de R^4 e R^5 são amino ou um grupo amino protegido. O grupo amino é depois processado como anteriormente descrito. Pode-se empregar um material de partida em que R^4 e/ou R^5 é uma amida; e.g., ácido 4-acetamidofáltico ou 2-cloroacetamida. O produto da última reacção pode depois ser deixado reagir com azida de sódio, seguida de trifenilfosfina para proporcionar uma acetamida 2-amino-N-substituída.

Como descrito, um anidrido ou lactona é deixado reagir com uma benzilamina $\alpha,3,4$ -tri-substituída:



No caso anterior, pelo menos um de X e X' é $=C=O$. Também se pode empregar o diácido, *e.g.*, um ácido ftálico R^4, R^5 -di-substituído, e remover a água formada. Também pode ser empregue o seu derivado activado.

Os compostos em que X é $=CH_2$ podem ser preparados a partir da mesma benzilamina tri-substituída e um derivado de formil- ou bromometil-benzoato:



Analogamente, um R^4, R^5 -benzeno-orto-dialdeído pode ser deixado reagir com a anterior benzilamina $\alpha, 3, 4$ -tri-substituída na forma do sal de cloreto de amónio.

As reacções anteriores também podem ser realizadas com um composto em que R^4 e R^5 formam um anel heterocíclico. Por exemplo, utilizando furano[3,4-*h*]quinolina-1,3-diona em lugar de anidrido de ácido ftálico, obtém-se a correspondente pirrolino[3,4-*h*]quinolina-1,3-diona 2-substituída.

Quando, na Fórmula I, R^4 e R^5 são ambos amino, o composto pode ainda reagir adicionalmente. Utilizando dimetilacetal de dimetilformamida, por exemplo, obtém-se um pirrolino[3,4-*e*]benzimidazole; *i.e.*, R^4 e R^5 em conjunto são $-N=CH-NH-$. O correspondente hidropirrolino[3,4-*e*]benzimidazole pode ser obtido a partir da diamina e trifosgénio, ao passo que se, em vez disso, se emprega a diamina e glioal, o produto é a correspondente 3-pirrolino[3,4-*f*]quinoxalina.

No caso de apenas um de R^4 e R^5 na Fórmula I ser amina, a mesma pode reagir com um halogeneto ou anidrido de ácido apropriado para gerar a correspondente amida. A mesma reacção pode ser conduzida utilizando cloroformato para proporcionar o derivado de metoxicarboxamida.

Se a amida é formada a partir da amina e cloreto de cloroacetilo, *i.e.* produzindo um derivado de cloroacetamida, isto pode ser seguido de tratamento com amoníaco ou uma amina primária ou secundária para gerar a aminoacetamida correspondente; *e.g.* o tratamento com dimetilamina produz a correspondente dimetilaminoacetamida. Um composto em que um qualquer ou ambos R^4 e R^5 é amino também pode ser sujeito a formilação redutiva para formar o correspondente composto N,N-dimetilamino.

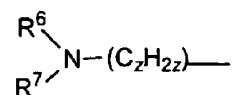
Um composto em que qualquer um ou ambos R^4 e R^5 é amino também pode reagir com dimetilacetal de dimetilformamida para proporcionar o correspondente composto 1-aza-2-(dimetil-amino)vinilo.

Compostos em que um de R^4 e R^5 é um grupo heterocíclico podem ser preparados por um número de vias. Um ácido isoindolina-4- ou 5-carboxílico pode reagir com carbonil-diimidazole seguido de hidrazida acética para gerar a correspondente 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoindolina ou 5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoindolina. Em alternativa, uma mono-amina e 2,5-dimetoxitetra-hidrofurano são deixados reagir para gerar 4- ou 5-pirrolilisoindolina. De modo similar, um 4-aminometilo ou 5-aminometilo (preparado tal como descrito anteriormente) e dimetoxitetra-hidrofurano são deixados reagir para gerar o correspondente composto de pirrolilmetilo.

Um primeiro subgrupo são os compostos de Fórmula I em que R^4 e R^5 em conjunto são $-NH-CH_2-R^8-$, $-NH-CO-R^8-$ ou $-N=CH-R^8-$ em que $-R^8-$ é $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-CH=CH-$, $-CH=N-$ ou $-N=CH-$. Será notado que cada uma das cadeias que não é simétrica pode ser disposta em qualquer das duas orientações.

Um segundo subgrupo são os compostos de Fórmula I em que um de R⁴ e R⁵ é hidrogénio e o outro de R⁴ e R⁵ é imidazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo ou triazolilo.

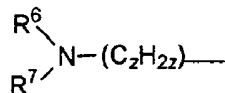
Um terceiro subgrupo são os compostos de Fórmula I em que um de R⁴ e R⁵ é:



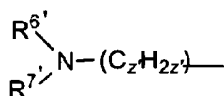
em que z é 0 ou 1; R⁶ quando tomado independentemente de R⁷ é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono; fenilo, benzilo, alcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, haloalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, aminoalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, benzoóilo, alcoxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono, N-morfolinocarbonilo, carbamoóilo e carbamoóilo N-substituído em que o substituinte é alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono; aminoalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, fenilo, benzilo ou metilsulfonilo; e R⁷ é hidrogénio ou alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ou R⁶ e R⁷ tomados em conjunto são -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, ou alquilideno de 1 ou 2 átomos de carbono substituído por amina, alquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo tem de 1 a 4 átomos de carbono.

Dentro deste terceiro subgrupo, um primeiro subgrupo ainda mais preferido são os compostos em que R⁶ é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono; fenilo ou benzilo. Um segundo subgrupo ainda mais preferido são os compostos em que R⁶ é alcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, haloalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, aminoalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, benzoóilo, alcoxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono, N-morfolinocarbonilo, carbamoóilo e carbamoóilo N-substituído, em que o substituinte é metilo, etilo ou trifluorometilo; e R⁷ é hidrogénio.

Um quarto subgrupo são os compostos de Fórmula I em que um de R^4 e R^5 é:



e o outro de R^4 e R^5 é



em que cada um de z e z' independentemente é 0 ou 1; R^6 tem o significado dado anteriormente, $R^{6'}$ tem o mesmo significado, mas é seleccionado independentemente, de R^6 ; R^7 tem o significado dado anteriormente, e $R^{7'}$ tem o mesmo significado, mas é seleccionado independentemente, de R^7 .

Dentro deste quarto subgrupo, um primeiro subgrupo ainda mais preferido são compostos em que cada um de R^6 e $R^{6'}$, independentemente entre si, é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono; fenilo ou benzilo. Um segundo subgrupo ainda mais preferido são compostos em que cada um de R^6 e $R^{6'}$, independentemente entre si, é alcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, haloalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, aminoalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, benzoílo, alcoxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono, N-morfolinocarbonilo, carbamoílo e carbamoílo N-substituído, em que o substituinte é metilo, etilo ou trifluorometilo; e cada um de R^7 e $R^{7'}$ é hidrogénio.

Um terceiro subgrupo adicional são compostos em que um de R^6 e $R^{6'}$ é alcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, haloalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, aminoalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, benzoílo, alcoxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono, N-morfolinocarbonilo, carbamoílo e carbamoílo N-substituído, em que o substituinte é metilo, etilo ou trifluorometilo; e o outro de R^6 e $R^{6'}$ é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4

átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono; fenilo ou benzilo; e cada um de R^7 e $R^{7'}$ é hidrogénio.

Subgrupos adicionais para todos os compostos anteriores são compostos em que um de X e X' é $=C=O$, e o outro é $=C=O$, $=CH_2$ ou $=SO_2$, e compostos em que cada um de R^1 e R^2 , independentemente entre si, é metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, ciclopentoxi, ciclo-hexoxi, ciclo-heptoxi, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo ou ciclopropilmetoxi.

Os compostos possuem um centro de quiralidade e como tal podem existir como isómeros ópticos. Tanto os isómeros (R)- e (S)- quiralmente puros como as misturas (incluindo mas não limitado a misturas racémicas) destes isómeros, assim como diastereoisómeros quando há dois centros quirais, são também descritos. As misturas podem ser utilizadas como tal ou podem ser separadas nos seus isómeros individuais mecanicamente tal como por cromatografia utilizando um absorvente quiral. Em alternativa, os isómeros individuais podem ser preparados em forma quiral ou separados quimicamente a partir de uma mistura formando sais com um ácido quiral, ou ter como tal os enantiómeros individuais de ácido 10-canforsulfónico, ácido canfórico, ácido bromocanfórico, ácido metoxiacético, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidona-5-carboxílico, e similares, e depois libertando uma ou ambas as bases resolvidas, opcionalmente repetindo o processo, de modo a obter qualquer um ou ambos substancialmente isentos do outro; i.e., numa forma que possua uma pureza óptica >95%.

A inibição de PDE III, PDE IV, $TNF\alpha$ e $NF\kappa B$ por estes compostos pode ser convenientemente avaliada utilizando métodos conhecidos na técnica, e.g., imunoensaio enzimático, radioimunoensaio, imunolectroforese, marcação por afinidade, etc., dos quais os seguintes são típicos.

As PBMC provenientes de dadores normais são obtidas por centrifugação de densidade de Ficoll-Hypaque. As células são cultivadas em RPMI suplementado com soro AB+ a 10%, L-glutamina 2 mM, penicilina a 100 U/mL e estreptomicina a 100 mg/mL.

Os compostos de teste são dissolvidos em dimetilsulfóxido (Sigma Chemical), diluições posteriores são efectuadas em RPMI suplementado. A concentração final de dimetilsulfóxido na presença ou ausência de droga nas suspensões de PBMC é de 0,25% em peso. Os compostos de teste são avaliados em diluições semi-logarítmicas com início a 50 mg/mL. Os compostos de teste são adicionados a PBMC (10^6 células/mL) em placas de 96 poços, uma hora antes da adição de LPS.

As PBMC (10^6 células/mL) na presença ou ausência de composto de teste são estimuladas por tratamento com 1 mg/mL de LPS proveniente de *Salmonella minnesota* R595 (List Biological Labs, Campbell, CA). As células são depois incubadas a 37°C durante 18-20 horas. Os sobrenadantes são recolhidos e avaliados de imediato quanto aos níveis de TNF α ou mantidos congelados a -70°C (durante não mais de 4 dias) até serem avaliados.

A concentração de TNF α no sobrenadante é determinada por kits ELISA de TNF α humano (ENDOGEN, Boston, MA) de acordo com as instruções do fabricante.

A fosfodiesterase pode ser determinada em modelos convencionais. Por exemplo, usando o método de Hill and Mitchell, células U937 da linha celular promonocítica humana são cultivadas a 1×10^6 células/mL e recolhidas por centrifugação. Um sedimento de células de 1×10^9 células é lavado em salino tamponado com fosfato e depois congelado a -70°C para purificação posterior ou lisado de imediato em tampão de homogeneização frio (Tris-HCl 20 mM, pH 7,1, 2-mercaptoetanol 3 mM, cloreto de magnésio 1 mM, ácido etilenoglicol-bis-(β -aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) 0,1 mM, fluoreto de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 μ M, e leupeptina a 1 μ g/mL). As células são homogeneizadas com 20 golpes num homogeneizador Dounce e os sobrenadantes contendo a fracção citosólica são obtidos por centrifugação. O sobrenadante é depois carregado numa coluna Sephacryl S-200 equilibrada em tampão de homogeneização. A fosfodiesterase é eluída em tampão de homogeneização a uma taxa de aproximadamente 0,5 mL/min e as fracções são avaliadas quanto

à actividade de fosfodiesterase -/+ rolipram. As fracções contendo actividade de fosfodiesterase (sensíveis a rolipram) são reunidas e alíquotadas para utilização ulterior.

A avaliação de fosfodiesterase é realizada num volume total de 100 μ l contendo várias concentrações de compostos de teste, Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, cloreto de magnésio 5 mM e AMPc 1 μ M dos quais 1% era 3 H AMPc. As reacções são incubadas a 30°C durante 30 minutos e terminadas por fervura durante 2 minutos. A quantidade de extracto contendo fosfodiesterase IV utilizada para estas experiências é predeterminada de modo que as reacções estejam dentro da gama linear e consumam menos de 15% do substrato total. Após o término da reacção, as amostras são arrefecidas a 4°C e depois tratadas com 10 μ l de veneno de cobra a 10 mg/mL durante 15 minutos a 30°C. O substrato não utilizado é então removido pela adição de 200 μ l de uma resina de permuta iónica de amónio quaternário (AG1-X8, BioRad) durante 15 minutos. As amostras são então centrifugadas a 3000 rpm, 5 minutos e são tomados 50 μ l da fase aquosa para contagem. Cada ponto de dados é realizado em duplicado e a actividade é expressa como percentagem do controlo. A IC₅₀ do composto é depois determinada a partir das curvas de dose-resposta de um mínimo de três experiências independentes.

Os compostos podem ser utilizados, sob supervisão de profissionais qualificados, para inibir os efeitos indesejáveis de TNF α , NF κ B e fosfodiesterase. Os compostos podem ser administrados oral, rectal ou parentericamente, isolados ou em combinação com outros agentes terapêuticos, incluindo antibióticos, esteróides, etc., a um mamífero com necessidade de tratamento. As formas de dosagem oral incluem comprimidos, cápsulas, drageias e formas farmacêuticas conformadas e prensadas de forma similar. Podem ser utilizadas soluções salinas isotónicas contendo 20-100 miligramas/mililitro para administração parentérica, que inclui as vias de administração intramuscular, intratecal, intravenosa e intra-arterial. A administração rectal pode ser efectuada através da utilização de supositórios formulados a partir de transportadores convencionais, tais como manteiga de cacau.

Os regimes de dosagem têm de ser ajustados à indicação particular, idade, peso e condição física geral do paciente e resposta desejada, mas em geral as doses serão de cerca de 1 a cerca de 1000 miligramas/dia conforme necessário, numa administração diária única ou múltipla. Em geral, um regime de tratamento inicial pode ser copiado do conhecido como eficaz na interferência com a actividade de $\text{TNF}\alpha$ para outros estados de doença mediados por $\text{TNF}\alpha$ para os compostos do presente invento. Os indivíduos tratados serão avaliados regularmente quanto a valores de células T e razões T4/T8 e/ou medições de viremia tais como níveis de transcriptase reversa ou proteínas virais, e/ou quanto à progressão de problemas associados a doença mediada por citóquina, tais como caquexia ou degeneração muscular. Se nenhum efeito é observado após o regime de tratamento normal, então a quantidade administrada de agente que interfere com a actividade de citóquina é aumentada, e.g. em cinquenta por cento por semana.

Os compostos aqui descritos também podem ser utilizados topicamente no tratamento ou profilaxia de estados de doença tópicos mediados ou exacerbados pela produção excessiva de $\text{TNF}\alpha$, tais como infecções virais, por exemplo as causadas pelos vírus do herpes ou conjuntivite viral, psoríase, outras desordens e doenças da pele, etc.

Os compostos também podem ser utilizados no tratamento veterinário de mamíferos diferentes de seres humanos com necessidade de prevenção ou inibição da produção de $\text{TNF}\alpha$. As doenças mediadas por $\text{TNF}\alpha$ para tratamento, terapêutica ou profilaticamente, em animais incluem estados de doença tais como os notados anteriormente, mas em particular as infecções virais. Exemplos incluem vírus da imunodeficiência de felino, vírus da anemia infecciosa de equino, vírus da artrite de caprino, vírus visna e vírus maedi, assim como outros lentivírus.

Também descrita é a utilização em vários métodos de tratamento incluindo o método de inibição de PDE IV, o método de redução ou inibição de níveis indesejáveis de $\text{TNF}\alpha$, método de redução ou inibição de níveis indesejáveis de metaloproteinases de matriz, o método de tratamento de

angiogénese indesejável, o método de tratamento de cancro, o método de tratamento de doença inflamatória, o método de tratamento de doença autoimune, o método de tratamento de artrite, o método de tratamento de artrite reumatóide, o método de tratamento de doença inflamatória intestinal, o método de tratamento da doença de Crohn, o método de tratamento de úlceras aftosas, o método de tratamento de caquexia, o método de tratamento de doença do enxerto contra o hospedeiro, o método de tratamento de asma, o método de tratamento do síndrome de dificuldade respiratória do adulto, e o método de tratamento do síndrome de imunodeficiência adquirida, pela administração a um mamífero de uma quantidade eficaz de um isómero (R)- ou (S)- substancial e quiralmente puro de um composto de Fórmula I ou de uma mistura desses isómeros. Embora estes métodos se possam sobrepor, também podem diferir em termos de método de administração, nível de dose, regime de dosagem (tal como doses únicas ou múltiplas), e administração concorrente de agentes terapêuticos.

São também descritas composições farmacêuticas, nas quais (i) uma quantidade de um isómero (R)- ou (S)- substancial e quiralmente puro de um composto de Fórmula I ou uma mistura desses isómeros, que sob administração num regime de dose única ou múltipla é farmacêuticamente eficaz, é combinada com (ii) um transportador farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas podem ser tipificadas por formas de dosagem oral que incluem comprimidos, cápsulas, drageias e formas farmacêuticas conformadas e prensadas similares, contendo de 1 a 100 mg de droga por unidade de dosagem. Misturas contendo de 20 a 100 mg/mL podem ser formuladas para administração parentérica que inclui as vias de administração intramuscular, intratecal, intravenosa e intra-arterial. A administração rectal pode ser efectuada através do uso de supositórios formulados a partir de transportadores convencionais, tais como manteiga de cacau.

As composições farmacêuticas compreenderão um ou mais compostos do presente invento, associados com pelo menos um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Ao preparar tais composições, os ingredientes

activos são habitualmente misturados com ou diluídos por um excipiente ou encerrados num transportador que pode estar sob a forma de uma cápsula ou saqueta. Quando o excipiente serve como diluente, pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido, que actua como um veículo, transportador ou meio para o ingrediente activo. Como tal, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, soluções injectáveis estéreis e pós embalados estéreis. Exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amido, goma arábica, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidinona, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope e metilcelulose, e as formulações podem incluir adicionalmente agentes lubrificantes tais como talco, estearato de magnésio e óleo mineral, agentes molhantes, agentes emulsionantes e suspensores, agentes conservantes tais como hidroxibenzoatos de metilo e propilo, agentes edulcorantes ou agentes aromatizantes.

As composições são preferivelmente formuladas sob a forma de unidades de dosagem, significando unidades fisicamente discretas adequadas como dosagem unitária, ou uma fracção predeterminada de uma dose unitária, a ser administrada num regime de dosagem única ou múltipla a sujeitos humanos e outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de material activo, calculada para produzir o desejado efeito terapêutico em associação com um excipiente farmacêutico adequado. As composições podem ser formuladas de modo a proporcionarem uma libertação imediata, sustentada ou retardada do ingrediente activo após administração ao paciente, através do emprego de procedimentos bem conhecidos na técnica.

EXEMPLO 1 (Referência)

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4,5-dinitroisoindolina-1,3-diona

Uma mistura de ácido 3,4-dinitroftálico (4,63 g, 18,1 mmol) e 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-il-amina (4,94 g, 18,1 mmol) em tolueno (70 mL) foi aquecida a refluxo durante 15 horas. A água foi removida por um aparelho de Dean-Stark. À mistura reaccional juntou-se acetato de

etilo (150 mL). A camada orgânica foi extraída com água, hidrogenocarbonato de sódio (sat), salmoura (100 mL cada), e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido. O sólido foi recristalizado em etanol (300 mL) para gerar 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-dinitroisoindolina-1,3-diona como um sólido laranja (4,35 g, 49% de rendimento): p.f. 122,0-124,0°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,47 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 2,93 (s, 3H, CH_3), 3,65 (dd, $J=3,9, 14,3$ Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,10 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH_2), 4,56 (dd, $J=11,4, 14,1$ Hz, 1H, CHH), 5,90 (dd, $J=3,9, 11,1$ Hz, 1H, NCH), 6,84 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar), 7,07-7,11 (m, 2H, Ar), 8,16 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,60 (d, $J=7,9$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,66, 41,66, 49,57, 53,38, 55,98, 64,61, 111,61, 112,42, 120,64, 123,93, 126,18, 127,85, 131,93, 136,74, 138,10, 142,45, 148,77, 150,17, 161,57, 163,47; Anál. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S} + 0,1$ acetato de etilo: C, 48,78; H, 3,97; N, 8,37. Encontr.: C, 48,50; H, 3,77; N, 8,07. (H RMN mostrou que a amostra continha ~10% eq. de acetato de etilo).

EXEMPLO 2 (Referência)

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-dinitroisoindolina-1,3-diona (4,35 g, 8,81 mmol) e Pd/C (800 mg) em acetato de etilo (200 mL) foi agitada sob hidrogênio (50-60 psi) num recipiente de Parr durante 16 horas. A suspensão foi filtrada através de uma almofada de material filtrante de Celite. O material filtrante de Celite foi lavado com acetona (200 mL). O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido. O sólido foi agitado em acetato de etilo (10 mL) durante 2 horas. A suspensão foi filtrada para proporcionar 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona como um sólido amarelo (2,79 g, 73% de rendimento): p.f. 205-207°C; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 2,99 (s, 3H, CH_3), 3,73 (s, 3H, CH_3), 3,95-4,07 (m, 3H, CHH), 4,37 (dd, $J=10,4, 14,0$ Hz, 1H, CHH), 5,67 (dd, $J=3,9, 10,2$ Hz, 1H, NCH), 5,90-6,00 (m, 4H, 2NH_2), 6,64 (d, $J=7,7$ Hz, 1H, Ar), 6,88-6,92 (m, 3H, Ar), 7,06 (s, 1H, Ar); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,64, 40,94, 46,65, 53,53, 55,46,

63,79, 109,36, 111,74, 112,29, 114,42, 117,04, 119,55, 130,68, 133,98, 134,06, 142,38, 147,74, 148,63, 167,16, 169,38; Anál. calc. para $C_{20}H_{23}N_3O_6S$: C, 55,42; H, 5,35; N, 9,69. Encontr.: C, 55,71; H, 5,30; N, 9,29. EM: 434 ($M^+ + 1$), 456 ($M^+ + 23 Na$).

EXEMPLO 3 (Referência)

7-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-e]benzimidazole-6,8-diona

A uma solução de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona (310 mg, 0,72 mmol) em ácido acético (5 mL) juntou-se dimetilacetal de dimetilformamida (3 mL). A solução foi aquecida a refluxo durante 17 horas. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi agitado em hidrogenocarbonato de sódio (50 mL, sat.) e acetato de etilo (100 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (50 mL), e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi separado por cromatografia (sílica gel, 7:13:0,5 diclorometano:acetato de etilo:MeOH) para gerar 7-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-e]benzimidazole-6,8-diona como um sólido branco (220 mg, 69% de rendimento): p.f. 143-145°C; 1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,32 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 3,02 (s, 3H, CH_3), 3,73 (s, 3H, CH_3), 4,02 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH_2), 4,15 (dd, $J=4,3, 14,3$ Hz, 1H, CHH), 4,40 (dd, $J=10,5, 14,3$ Hz, 1H, CHH), 5,81 (dd, $J=4,3, 10,4$ Hz, 1H, NCH), 6,92-7,01 (m, 2H, Ar), 7,12 (s, 1H, Ar), 7,67 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,02 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar), 8,62 (s, 1H, CH), 13,49 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 14,64, 41,02, 47,17, 53,24, 55,46, 63,81, 111,78, 112,33, 116,34, 119,67, 125,84, 129,98, 147,64, 147,85, 148,79, 166,63, 168,23; Anál. calc. para $C_{21}H_{21}N_3O_6S$: C, 54,23; H, 5,07; N, 9,03. Encontr.: C, 54,13; H, 4,65; N, 8,76; EM: 444 ($M^+ + 1$), 466 ($M^+ + 23 Na$).

EXEMPLO 4 (Referência)

7-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-hidro-3-pirrolino[3,4-e]benzimidazole-2,6,8-triona

A uma solução de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona (600 mg, 1,38

mmol) em diclorometano (1 mL) adicionou-se trifosgênio (0,43 g, 1,4 mmol) a temperatura ambiente e manteve-se durante 30 minutos. À mistura juntou-se hidrogenocarbonato de sódio (50 mL, sat.) e acetato de etilo (80 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido. O sólido foi depois recristalizado em etanol para proporcionar 7-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-hidro-3-pirrolino[3,4-e]benzimidazole-2,6,8-triona como um sólido castanho (390 mg, 62% de rendimento). p.f. 242-244°C; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,32 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 3,01 (s, 3H, CH_3), 3,73 (s, 3H, CH_3), 4,01 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH_2), 4,11 (dd, $J=4,3, 14,3$ Hz, 1H, CHH), 4,37 (dd, $J=10,7, 14,3$ Hz, 1H, CHH), 5,76 (dd, $J=4,1, 10,3$ Hz, 1H, NCH), 6,91-6,92 (m, 2H, Ar), 7,08 (s, 1H, Ar), 7,23 (d, $J=7,7$ Hz, 1H, Ar), 7,45 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar), 11,47 (s, 1H, NH), 11,87 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 14,64, 41,01, 47,07, 53,14, 55,46, 63,83, 110,41, 111,78, 112,00, 112,37, 116,72, 119,67, 122,79, 125,76, 129,96, 136,29, 147,81, 148,80, 155,86, 166,11, 167,59; Anál. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} + 1,1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 52,63; H, 4,88; N, 8,77; H_2O , 4,13. Encontr.: C, 52,48; H, 4,73; N, 8,53; H_2O , 4,07.

EXEMPLO 5 (Referência)

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-h]quinolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina (0,69 g, 2,5 mmol), furano[3,4-h]-quinolina-1,3-diona (0,50 g, 2,5 mmol) e acetato de sódio (0,25 g, 3,1 mmol) em ácido acético (10 mL) foi aquecida a refluxo durante 18 horas. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo resultante foi agitado em éter/hexano/água (30/5/30 mL) durante 18 horas. A suspensão foi filtrada para gerar um sólido. O sólido foi agitado em metanol quente. A suspensão foi filtrada para proporcionar 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-h]quinolina-1,3-diona como um sólido esbranquiçado (0,8 g, 70% de rendimento): p.f. 223-225°C; ^1H RMN (CDCl_3); δ 1,47 (t, $J=6,8$ Hz, 3H, CH_3), 2,89 (s, 3H, CH_3), 3,79-3,86 (m, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH_3), 4,12 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH_2), 4,63 (dd, $J=10,4, 14,3$ Hz, 1H, CHH), 5,98 (dd, $J=4,5, 10,3$ Hz, 1H,

NCH), 6,82-6,85 (m, 1H, Ar), 7,19-7,22 (m, 2H, Ar), 7,57 (dd, $J=4,2$, 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,95 (t, $J=8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,27 (dd, $J=1,4$, 8,4 Hz, 1H, Ar), 9,24 (dd, $J=1,7$, 4,2 Hz, 1H, Ar); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,61, 41,36, 48,90, 54,73, 55,88, 64,47, 11,41, 112,57, 119,55, 120,55, 123,20, 126,89, 129,48, 132,19, 134,43, 135,69, 136,68, 142,79, 148,55, 149,59, 154,30, 167,11, 167,62; Anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 60,78; H, 4,88; N, 6,16. Encontr.: C, 60,57; H, 4,79; N, 5,95.

EXEMPLO 6 (Referência)

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-f]quinoxalina-1,3-diona

A uma solução de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona (433 mg, 1,0 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL) juntou-se glioxal (0,15 mL, 1,3 mmol). A solução foi aquecida a refluxo durante 7 horas. À suspensão adicionou-se éter (10 mL). A suspensão foi filtrada e lavada com éter para gerar um sólido laranja. O sólido foi agitado em etanol (20 mL) durante 18 horas. A suspensão foi filtrada e lavada com etanol para proporcionar 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino-[3,4-f]quinoxalina-1,3-diona como um sólido laranja (200 mg, 44% de rendimento): p.f. 122,0-124,0°C; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 3,03 (s, 3H, CH_3), 3,73 (s, 3H, CH_3), 4,03 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH_2), 4,20 (dd, $J=4,5$, 14,4 Hz, 1H, CHH), 4,39 (dd, $J=10,5$, 14,1 Hz, 1H, CHH), 5,87 (dd, $J=4,5$, 10,2 Hz, 1H, NCH), 6,92-6,96 (m, 1H, Ar), 7,03-7,07 (m, 1H, Ar), 7,15 (d, $J=1,7$ Hz, 1H, Ar), 8,23 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, Ar), 8,53 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, Ar), 9,14 (d, $J=1,7$ Hz, 1H, Ar), 9,22 (d, $J=1,7$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 14,63, 41,05, 47,49, 53,07, 55,47, 63,81, 111,73, 112,41, 119,80, 122,66, 126,93, 129,48, 134,08, 137,06, 137,25, 145,02, 147,87, 147,93, 148,87, 148,96, 165,37, 167,05; Anál. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 57,56; H, 4,70; N, 9,15; H_2O , 0,78. Encontr.: C, 57,34; H, 4,70; N, 9,15; H_2O , 0,41.

*EXEMPLO 7 (Referência)**Ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}carboxamida*

Uma mistura de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (570 mg, 1,4 mmol) e cloreto de ciclopropanocarbonilo (2 mL) foi aquecida a refluxo durante 15 minutos. À mistura juntou-se metanol (20 mL) e água (5 mL) a temperatura ambiente e manteve-se durante 30 minutos. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi agitado em éter/hexano (15 mL cada) durante 1 hora para gerar uma suspensão. A suspensão foi filtrada e lavada com éter para gerar um sólido amarelo. O sólido foi depois agitado em etanol (10 mL) durante a noite. A suspensão foi filtrada e lavada com etanol para proporcionar ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil-etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}carboxamida como um sólido amarelo (380 mg, 57,4% de rendimento); p.f. 153-155°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,92-0,99 (m, 2H, 2CHH), 1,11-1,17 (m, 2H, 2CHH), 1,48 (t, J=6,9 Hz, 3H, CH₃), 1,61-1,71 (m, 1H, CH), 2,88 (s, 3H, CH₃), 3,75 (dd, J=4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH₃), 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2H, CH₂), 4,57 (dd, J=10,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd, J=4,4, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,84-6,88 (m, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,48 (d, J=7,2 Hz, 1H, Ar), 7,65 (t, J=7,4 Hz, 1H, Ar), 8,76 (d, J=8,5 Hz, 1H, Ar), 9,69 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 8,71, 14,62, 16,16, 41,58, 48,59, 54,60, 55,89, 64,50, 111,49, 112,44, 114,83, 117,91, 120,26, 124,99, 129,27, 130,99, 136,02, 137,77, 148,63, 149,76, 167,49, 169,52, 172,79; Anál. calc. para C₂₄H₂₆N₂O₇S: C, 59,25; H, 5,39; N, 5,76. Encontr.: C, 59,06; H, 5,30; N, 5,69.

*EXEMPLO 8 (Referência)**2-Cloro-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida*

Uma mistura de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (2,0 g, 4,8 mmol) e cloreto de cloroacetilo (2 mL, 25 mmol) foi aquecida a refluxo durante 30 minutos. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido. O sólido foi agitado em éter (40 mL) durante 1 hora para gerar uma suspensão. A suspensão foi filtrada e lavada com éter para proporcionar 2-cloro-N-{2-[1-

(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}acetamida como um sólido branco (2,28 g, 96% de rendimento); p.f. 166-168°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,48 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 2,88 (s, 3H, CH_3), 3,75 (dd, $J=4,4$, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,13 (q, $J=7,0$ Hz, 2H, CH_2), 4,24 (s, 2H, CH_2), 4,57 (dd, $J=10,5$, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd, $J=4,5$, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,84-6,88 (m, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,57 (d, $J=7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,70 (t, $J=7,6$ Hz, 1H, Ar), 8,77 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar), 10,53 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,60, 41,52, 42,67, 48,72, 54,51, 55,88, 64,48, 111,46, 112,44, 116,37, 119,06, 120,38, 124,74, 129,17, 131,22, 136,04, 136,29, 148,58, 149,75, 165,21, 167,25, 169,01; Anál. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7\text{CIS} + 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 53,19; H, 4,71; N, 5,50; H_2O , 0,36. Encontr.: C, 52,89; H, 4,52; N, 5,50; H_2O , 0,17.

EXEMPLO 9 (Referência)

2-Amino-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida

Uma mistura de 2-cloro-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida (0,30 g, 0,61 mmol) e azida de sódio (90 mg, 1,38 mmol) em acetona (10 mL) foi aquecida a refluxo durante 8 horas. À solução adicionou-se trifenilfosfina (0,30 g, 1,1 mmol) e água (0,4 mL). A solução foi aquecida a refluxo durante 5 horas mais. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi agitado em éter (10 mL) e água (10 mL) durante a noite para gerar uma suspensão. A suspensão foi filtrada e lavada com éter e água para proporcionar 2-amino-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida como um sólido amarelo (250 mg, 86% de rendimento); p.f. 111-112°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,48 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 1,74 (brs, 2H, NH_2), 2,86 (s, 3H, CH_3), 3,57 (s, 2H, CH_2), 3,77 (dd, $J=4,6$, 14,5 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,11 (q, $J=7,0$ Hz, 2H, CH_2), 4,56 (dd, $J=10,2$, 14,2 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd, $J=4,6$, 10,2 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,85 (m, 1H, Ar), 7,12-7,15 (m, 2H, Ar), 7,52 (d, $J=7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,67 (t, $J=7,5$ Hz, 1H, Ar), 8,86 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar), 11,21 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,68, 41,51, 48,65, 54,69, 55,88, 64,49, 111,45, 112,50, 115,81, 118,24, 120,37, 124,94, 129,38, 131,29, 135,90, 136,88, 148,55, 149,68, 167,64,

168,83, 172,41; Anál. calc. para $C_{22}H_{25}N_3O_7S$: C, 55,57; H, 5,30; N, 8,84. Encontr.: C, 55,46; H, 5,33; N, 8,35.

EXEMPLO 10 (Referência)

2-N,N-Dimetilamino-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida.HCl

Uma mistura de 2-azido-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida (0,80 g, 1,59 mmol), Pd/C (0,2 g) e formaldeído (10 mL, 37% em peso em água) em etanol (90 mL) foi agitada sob hidrogénio (50-60 psi) num recipiente de Parr durante 3 dias. A suspensão foi filtrada através de uma almofada de Celite e lavada com acetona (50 mL). O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi agitado em metanol (10 mL). A suspensão foi filtrada e lavada com metanol para proporcionar um sólido branco. Ao sólido em acetato de etilo (20 mL) adicionou-se cloreto de hidrogénio em éter (1,5 mL, 1N) para gerar uma suspensão. A suspensão foi filtrada e lavada com éter para proporcionar cloridrato de 2-N,N-dimetilamino-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}-acetamida, como um sólido amarelo (300 mg, 35% de rendimento); p.f. 105-107°C; 1H RMN (DMSO-d₆) δ 1,33 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 2,87 (s, 6H, 2 CH_3), 3,03 (s, 3H, CH_3), 3,74 (s, 3H, CH_3), 4,02 (q, $J=7,0$ Hz, 2H, CH_2), 4,16 (dd, $J=4,2, 14,3$ Hz, 1H, CHH) 4,25 (brs, 2H, CH_2), 4,34 (dd, $J=10,8, 14,4$ Hz, 1H, CHH), 5,79 (dd, $J=4,2, 10,4$ Hz, 1H, NCH), 6,92-6,99 (m, 2H, Ar), 7,08 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, $J=7,3$ Hz, 1H, Ar), 7,88 (t, $J=7,7$ Hz, 1H, Ar), 8,21-8,27 (m, 1H, Ar), 10,29 (s, 1H, HCl), 10,64 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d₆) δ 14,65, 41,04, 43,36, 47,23, 52,86, 55,51, 58,09, 63,86, 111,79, 112,39, 119,22, 119,68, 127,78, 127,99, 129,42, 131,76, 134,25, 134,34, 135,95, 147,87, 148,92, 164,60, 166,79; Anál. calc. para $C_{24}H_{29}N_3O_7S + 1,1 HCl + 0,3 H_2O$: C, 52,50; H, 5,64; N, 7,65; Cl, 7,10. Encontr.: C, 52,16; H, 5,75; N, 7,37; Cl, 7,20.

*EXEMPLO 11 (Referência)**N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-2,2,2-trifluoroacetamida*

Uma mistura de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (1,0 g, 2,4 mmol) e anidrido trifluoroacético (3 mL) foi aquecida a refluxo durante 30 minutos. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi agitado em éter (5 mL) e hexano (40 mL) durante 3 dias. A suspensão foi filtrada e lavada com éter para gerar um sólido amarelo. O sólido foi depois recristalizado em etanol (10 mL) para proporcionar N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-2,2,2-trifluoroacetamida como um sólido amarelo (280 mg, 23% de rendimento): p.f. 130-132°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,48 (t, J=6,9 Hz, 3H, CH₃), 2,92 (s, 3H, CH₃), 3,70 (dd, J=4,2, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,87 (s, 3H, CH₃), 4,13 (q, J=6,9 Hz, 2H, CH₂), 4,59 (dd, J=10,9, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,90 (dd, J=4,2, 10,9 Hz, 1H, NCH), 6,86 (d, J=8,3 Hz, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,66 (d, J=7,2 Hz, 1H, Ar), 7,77 (t, J=7,5 Hz, 1H, Ar), 8,70 (d, J=8,4 Hz, 1H, Ar), 10,39 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,59, 41,57, 48,68, 54,10, 55,89, 64,50, 111,48, 112,38, 115,16 (q, J_{CF} = 286 Hz), 117,19, 120,28, 120,31, 125,01, 128,85, 131,26, 134,63, 136,35, 148,63, 149,85, 155,36 (q, J_{CF}² = 38 Hz), 166,78, 169,14; Anál. calc. para C₂₂H₂₁N₂O₇F₃S: C, 51,36; H, 4,11; N, 5,44. Encontr.: C, 51,20; H, 4,07; N, 5,20.

*EXEMPLO 12 (Referência)**N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}metoxicarboxamida*

Uma mistura de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (0,70 g, 1,7 mmol) e cloroformato de metilo (25 mL) foi aquecida a refluxo durante 30 minutos. À mistura adicionou-se etanol (5 mL). A suspensão foi filtrada e lavada com etanol para proporcionar N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}metoxicarboxamida como um sólido branco (0,48 g, 60% de rendimento): p.f. 178-180°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,48 (t, J=7,1 Hz, 3H, CH₃), 2,86 (s, 3H, CH₃), 3,76 (dd, J=4,4, 14,4 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH₃), 3,86 (s, 3H,

CH₃), 4,12 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH₂), 4,55 (dd, $J=10,3, 14,4$ Hz, 1H, CHH), 5,87 (dd, $J=4,5, 10,3$ Hz, 1H, NCH), 6,83-6,87 (m, 1H, Ar), 7,09-7,13 (m, 2H, Ar), 7,45 (d, $J=7,0$ Hz, 1H, Ar), 7,66 (t, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,50 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, Ar), 8,93 (brs, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,61, 41,52, 48,62, 52,70, 54,58, 55,88, 64,46, 111,40, 112,39, 114,78, 117,42, 120,29, 123,43, 129,27, 131,22, 135,97, 137,74, 148,59, 149,69, 153,42, 167,35, 169,23; Anál. calc. para C₂₂H₂₄N₂O₈S: C, 55,45; H, 5,08; N, 5,88. Encontr.: C, 55,32; H, 5,00; N, 5,73.

EXEMPLO 13 (Referência)

4-[1-Aza-2-(dimetilamino)vinil]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (1,5 g, 3,6 mmol) e dimetilacetal de dimetilformamida (4 mL) foi aquecida a refluxo durante 30 minutos. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi agitado em éter (20 mL). A suspensão foi filtrada e lavada com éter para proporcionar 4-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolina-1,3-diona como um sólido amarelo (1,1 g, 65% de rendimento): p.f. 161-163°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,46 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH₃), 2,79 (s, 3H, CH₃), 3,11-3,12 (2s, 6H, 2CH₃), 3,82 (dd, $J=5,2, 14,5$ Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,10 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH₂), 4,49 (dd, $J=9,5, 14,6$ Hz, 1H, CHH), 5,86 (dd, $J=5,2, 9,4$ Hz, 1H, NCH), 6,80-6,83 (m, 1H, Ar), 7,11-7,19 (m, 3H, Ar), 7,39-7,52 (m, 2H, Ar), 7,72 (s, 1H, CH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,68, 34,49, 40,41, 41,49, 48,78, 55,45, 55,93, 64,47, 111,41, 111,65, 116,99, 118,98, 120,54, 129,99, 130,58, 133,16, 134,49, 148,48, 149,50, 152,06, 156,64, 168,06, 168,19; Anál. calc. para C₂₃H₂₇N₃O₆S: C, 58,34; H, 5,75; N, 8,87. Encontr.: C, 58,17; H, 5,71; N, 8,69.

EXEMPLO 14 (Referência)

4-[1-Aza-2-(dimetilamino)prop-1-enil]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (1,5 g, 3,6 mmol) e dimetilacetal de dimetilacetamida (4 mL) foi aquecida a

refluxo durante 30 minutos. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi agitado em éter/hexano/acetato de etilo (10/10/1 mL) durante a noite. A suspensão foi filtrada para proporcionar um sólido laranja. O sólido foi separado por cromatografia (sílica gel, 1% de metanol em diclorometano) para proporcionar 4-[1-aza-2-(dimetilamino)-prop-1-enil]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolina-1,3-diona como um sólido amarelo (140 mg, 8% de rendimento): p.f. 111-113°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,46 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 1,87 (s, 3H, CH_3), 2,79 (s, 3H, CH_3), 3,12 (s, 3H, CH_3), 3,79 (dd, $J=4,9$, 14,6 Hz, 1H, CHH), 3,87 (s, 3H, CH_3), 4,10 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH_2), 4,50 (dd, $J=9,8$, 14,6 Hz, 1H, CHH), 5,84 (dd, $J=4,9$, 9,7 Hz, 1H, NCH), 6,80-6,83 (m, 2H, Ar), 7,20 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,10-7,12 (m, 2H, Ar), 7,36 (d, $J=7,1$ Hz, 1H, Ar), 7,49 (t, $J=7,6$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,61, 15,59, 38,06, 41,36, 48,51, 55,25, 55,86, 64,41, 111,36, 112,56, 116,20, 118,78, 120,36, 129,98, 131,24, 132,67, 134,36, 148,41, 149,42, 150,80, 158,65, 167,78, 168,27; Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: C, 59,12; H, 6,00; N, 8,62. Encontr.: C, 58,84; H, 6,01; N, 8,36.

EXEMPLO 15 (Referência)

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoindolina-1,3-diona

Uma mistura de ácido 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-1,3-dioxoisoindolina-4-carboxílico (1,5 g, 3,4 mmol) e carbonildiimidazole (600 mg, 3,7 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. À mistura juntou-se hidrazida acética (411 mg, 5,54 mmol) e manteve-se durante 16 horas. A mistura foi extraída com acetato de etilo (125 mL) e água (40 mL). A camada orgânica foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio (50 mL, sat) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido amarelo (0,8 g). O sólido e tricloreto de fosforilo (2 mL) em acetonitrilo (20 mL) foram aquecidos a refluxo durante 15 horas. À mistura juntou-se água (10 mL) e depois hidrogenocarbonato de sódio (60 mL, sat) até um pH ~8. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (150 mL). A camada orgânica foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio (50 mL, sat), salmoura (50 mL) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob

vácuo para gerar um sólido amarelo. O sólido foi separado por cromatografia (sílica gel, 50:50 acetato de etilo/dicloro-metano) para proporcionar 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-isoindolina-1,3-diona como um sólido amarelo (450 mg, 28% de rendimento): p.f. 99-101°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,48 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 2,71 (s, 3H, CH_3), 2,88 (s, 3H, CH_3), 3,78 (dd, $J=4,6$, 14,5 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,11 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH_2), 4,57 (dd, $J=10,3$, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,94 (dd, $J=4,6$, 10,2 Hz, 1H, NCH), 6,83-6,86 (m, 1H, Ar), 7,12-7,16 (m, 2H, Ar), 7,86 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar), 8,04 (dd, $J=0,8$, 7,2 Hz, 1H, Ar), 8,28 (dd, $J=1,0$, 7,9 Hz, 1H, Ar); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 11,14, 14,60, 41,49, 48,95, 54,51, 55,8, 64,48, 111,43, 112,49, 120,49, 121,49, 125,95, 128,43, 129,09, 133,11, 134,36, 135,26, 148,58, 149,74, 161,94, 164,99, 165,07, 166,69; Anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ + 0,6 acetato de etilo: C, 56,67; H, 5,20; N, 7,80. Encontr.: C, 56,29; H, 4,82; N, 7,97.

EXEMPLO 16 (Referência)

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-pirrolil-isoindolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (1,0 g, 2,4 mmol) e 2,5-dimetoxitetra-hidrofurano (0,33 mL, 2,5 mmol) em ácido acético (1 mL) foi aquecida a refluxo durante 2 horas. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido amarelo. O sólido foi agitado em etanol (25 mL) durante 1 hora. A suspensão foi filtrada e lavada com etanol para proporcionar 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-pirrolil-isoindolina-1,3-diona como um sólido castanho (1,12 g, 100% de rendimento): p.f. 95-97°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,47 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 2,87 (s, 3H, CH_3), 3,73 (dd, $J=4,5$, 14,4 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,11 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH_2), 4,60 (dd, $J=10,6$, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,91 (dd, $J=4,4$, 10,4 Hz, 1H, NCH), 6,39-6,41 (m, 2H, Ar), 6,84 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar), 7,12-7,17 (m, 4H, Ar), 7,60-7,65 (m, 1H, Ar), 7,74-7,78 (m, 2H, Ar); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,60, 41,44, 48,77, 54,32, 55,88, 64,48, 110,74, 111,41, 112,57, 120,52, 120,99, 122,00, 129,25, 130,09, 133,74, 135,36, 138,62, 148,52, 149,67, 165,77, 166,82; Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 61,53; H, 5,16; N, 5,98. Encontr.: C, 61,34; H, 5,17; N, 5,83.

*EXEMPLO 17 (Referência)**Cloridrato de 4-(aminometil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil-etil]isoindolina-1,3-diona*

Uma mistura de 4-ciano-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolina-1,3-diona (0,5 g, 1,17 mmol) e Pd/C a 10% (0,15 g) em ácido clorídrico 4N (1 mL) e metanol (40 mL) foi hidrogenada num aparelho agitador de Parr sob 50 psi de hidrogénio durante a noite. À lama resultante foi adicionada água (2 mL) para dissolver o produto. A mistura reaccional foi depois filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi lavado em acetato de etilo (10 mL) para gerar 0,52 g do produto bruto. O produto foi re-lavado em etanol quente (15 mL) para proporcionar cloridrato de 4-(aminometil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil-etil]isoindolina-1,3-diona (0,44 g, 80% de rendimento): p.f. 237-239°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 3H, Ar), 8,04-7,89 (m, 3H, Ar), 7,11-6,91 (m, 3H, Ar), 5,83-5,77 (dd, J=4,2, 10,1 Hz, 1H, NCH), 4,49-4,47 (m, 2H, CH₂), 4,41-4,31 (m, 1H, CHH), 4,21-4,13 (m, 1H, CHH), 4,04 (q, J=6,8 Hz, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,64 (s, 3H, CH₃), 1,32 (t, J=6,8 Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 167,48, 166,93, 148,95, 147,87, 135,39, 134,71, 132,82, 131,32, 129,50, 128,30, 123,34, 119,89, 112,55, 111,79, 63,87, 55,52, 53,07, 47,46, 41,08, 36,84, 14,66; Anál. calc. para C₂₁H₂₅N₂O₆SCI: C, 53,79; H, 5,37; N, 5,97; S, 6,84; Cl, 7,56. Encontr.: C, 53,49, H, 5,47; N, 5,75; S, 6,61; Cl, 7,51.

*EXEMPLO 18 (Referência)**2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona*

Uma mistura de 4-(aminometil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolina-1,3-diona (0,34 g, 0,79 mmol) e 2,5-dimetoxitetra-hidrofurano (0,10 g, 0,79 mmol) em ácido acético (5 mL) foi aquecida a refluxo durante 1 hora. A mistura reaccional foi depois concentrada sob vácuo e o resíduo foi agitado com acetato de etilo (50 mL) e bicarbonato de sódio saturado (25 mL). A camada orgânica foi lavada com água (25 mL), salmoura (25 mL), seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (diclorometano:acetato de etilo, 95:5) para

proporcionar 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil-etil]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona (0,23 g, 60% de rendimento): p.f. 80-82°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,71 (d, $J=7,3$ Hz, 1H, Ar), 7,57 (t, $J=7,7$ Hz, 1H, Ar), 7,26 (m, 2H, Ar), 7,15 (d, $J=7,0$ Hz, 2H, Ar), 6,96 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar), 6,71 (d, $J=1,7$ Hz, 1H, Ar), 6,22 (d, $J=1,8$ Hz, 1H, Ar), 5,94-5,88 (dd, $J=4,4$ e 10,3 Hz, 1H, NCH), 5,57 (s, 2H, CH_2), 4,63-4,53 (dd, $J=10,7$, 14,4 Hz, 1H, CHH), 4,13 (q, $J=7,0$ Hz, 2H, CH_2), 3,85 (s, 3H, CH_3), 3,80-3,72 (dd, $J=4,4, 14,4$ Hz, 1H, CHH), 2,86 (s, 3H, CH_3), 1,47 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 168,08, 167,69, 149,72, 148,63, 138,71, 134,74, 132,65, 131,86, 129,44, 126,92, 122,69, 121,46, 120,47, 112,49, 111,44, 109,15, 64,51, 55,95, 54,65, 48,73, 48,57, 41,58, 14,69; Anal. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 62,23; H, 5,43; N, 5,81; S, 6,64. Encontr.: C, 62,25; H, 5,56; N, 5,63; S, 6,83.

EXEMPLO 19 (Referência)

Ácido 3-(tert-butiloxicarbonilamino)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-propiónico

Uma mistura de ácido 3-amino-3-(etoxi-4-metoxifenil)-propiónico (20 g, 83,5 mmol), hidróxido de sódio 2N (50 mL), t-butanol (42 mL) e água (80 mL) foi agitada a 10°C. Juntou-se dicarbonato de di-(tert-butilo) (20 g, 91,6 mmol) em porções ao longo de 25 minutos. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas (mantida a pH 10 pela adição de hidróxido de sódio 2N). A mistura foi lavada com éter e a solução aquosa foi acidificada a pH 2 com ácido clorídrico 6N. A lama foi filtrada e lavada com água para proporcionar ácido 3-(tert-butiloxicarbonilamino)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propiónico como um sólido branco (28,3 g, 100%); ^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ 6,86-6,78 (m, 3H), 5,83 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,98 (b, 1H), 4,09 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 12H); ^{13}C RMN ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ 173,22, 155,02, 148,15, 147,89, 134,31, 117,97, 111,22, 111,07, 79,12, 64,01, 55,09, 50,76, 40,78, 28,11, 14,55.

*EXEMPLO 20 (Referência)**3-(tert-Butiloxicarbonilamino)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-metoxi-N-metilpropanamida*

Uma mistura de carbonildiimidazole (0,96 g, 5,9 mmol), ácido 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-propiónico (2,0 g, 5,9 mmol) e diclorometano (25 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora e depois arrefecida a 5°C. Foi adicionada lentamente uma solução de cloridrato de N,O-dimetil-hidroxiamina (0,86 g, 8,85 mmol) e 1-metilpiperidina (0,87 g, 8,85 mmol) em diclorometano (10 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora e depois neutralizada com água (20 mL). A camada orgânica foi separada e depois lavada com ácido cítrico 1N, água e salmoura. A camada orgânica foi seca e concentrada sob vácuo para gerar um óleo. Este óleo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 8:2) para proporcionar 3-(tert-butiloxicarbonilamino)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-metoxi-N-metilpropanamida como um sólido branco (1,76 g, 78%); ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,86-6,78 (m, 3H), 6,07 (b, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,10 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,84-2,75 (dd, J=5,3 e 15,2 Hz, 1H), 1,45 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 171,81, 155,18, 148,39, 148,19, 134,82, 118,12, 111,41, 111,18, 79,27, 64,26, 61,19, 55,90, 51,25, 37,80, 31,87, 28,33, 14,73.

*EXEMPLO 21 (Referência)**(tert-Butoxi)-N-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-carboxamida*

Brometo de metilmagnésio (3M, 19,6 mL, 58,8 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução agitada de 3-(tert-butiloxicarbonilamino)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-metoxi-N-metilpropanamida (9,0 g, 23,5 mmol) em tetra-hidrofurano (80 mL) a 5-12°C. Após a adição estar completada, a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A mistura foi depois arrefecida a 5°C, neutralizada com cloreto de amónio sat. (40 mL) e extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados de acetato de etilo foram lavados com ácido cítrico 1N, bicarbonato de sódio sat., H₂O, salmoura, secos e depois concentrados para gerar um óleo. O óleo foi

purificado por cromatografia (sílica gel, dicloro-metano:acetato de etilo 9:1) para proporcionar (tert-butoxi)-N-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]carboxamida como um sólido branco (6,4 g, 81%); p.f. 118-120°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 6,83-6,80 (m, 3H), 5,30 (b, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,10 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,48-1,41 (m, 12H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 206,98, 155,07, 148,61, 148,32, 118,15, 117,47, 111,36, 79,65, 64,34, 55,93, 50,99, 49,42, 30,58, 28,31, 14,25; Anal. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C, 64,07; H, 8,07; N, 4,15. Encontr.: C, 63,90; H, 8,13; N, 3,97.

EXEMPLO 22 (Referência)

(tert-Butoxi)-N-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-carboxamida

Uma mistura de (tert-butoxi)-N-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]carboxamida (2,0 g, 5,92 mmol) e boro-hidreto de sódio (0,4 g, 12,0 mmol) em metanol (40 mL) e tetra-hidrofurano (10 mL) foi agitada a -10 a -20°C durante 4 horas. A mistura foi neutralizada com água (10 mL) e depois concentrada sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com água, salmoura, seco e concentrado sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi purificado por cromatografia (sílica gel, dicloro-metano:acetato de etilo 8:2) para proporcionar os dois diastereoisômeros de (tert-butoxi)-N-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]carboxamida:

A: 0,98 g (49%); ^1H RMN (CDCl_3) δ 6,83-6,81 (m, 3H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,11 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 12H), 1,24 (d, $J=6,1$ Hz, 3H).

B: 0,84 g (42%); ^1H RMN (CDCl_3) δ 6,82 (m, 3H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,11 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82-3,70 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 12H), 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3H).

*EXEMPLO 23 (Referência)**Cloridrato de 4-amino-4-(3-etoxi-4-metoxifenil)butan-2-ol*

Uma mistura de (tert-butoxi)-N-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]carboxamida (0,98 g, 2,89 mmol) e ácido clorídrico 4N/dioxano (3 mL) em diclorometano (10 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. A lama resultante foi filtrada e lavada com acetato de etilo para proporcionar cloridrato de 4-amino-4-(3-etoxi-4-metoxifenil)-butan-2-ol, como um sólido branco (0,68 g, 85%); ^1H RMN (D_2O) δ 7,12 (m, 3H), 4,47 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,43 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J=6,1$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (D_2O) δ 151,75, 150,48, 131,92, 123,09, 115,05, 114,54, 67,86, 66,98, 58,53, 55,35, 44,41, 24,49, 16,68.

*EXEMPLO 24 (Referência)**N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}acetamida*

Uma mistura de cloridrato de 4-amino-4-(3-etoxi-4-metoxifenil)butan-2-ol (0,5 g, 1,81 mmol), anidrido 3-acetamidoftálico (0,37 g, 1,81 mmol) e trietilamina (0,18 g, 1,81 mmol) em dimetilformamida (10 mL) foi aquecida a 80-90°C durante 7 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo até se obter um óleo. O óleo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, salmoura, seco, filtrado e concentrado até um óleo. Este óleo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano/acetato de etilo 8:2) para proporcionar N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida como um sólido branco (0,5 g, 65%); p.f. 132-134°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,54 (s, 1H), 8,73 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,83 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,46 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,12 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 2,59-2,42 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,45 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J=6,3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 170,36, 169,20, 167,96, 149,04, 148,26, 137,29, 135,70, 131,50, 131,35, 124,60, 120,61, 117,85, 113,10, 111,25, 66,00, 64,39, 55,89, 52,43, 40,19, 24,92, 24,33, 14,73; Anal. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 64,78; H, 6,15; N, 6,57. Encontr.: C, 64,86; H, 6,10; N, 6,46.

EXEMPLO 25 (Referência)

N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}acetamida

Uma mistura de N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-di-oxoisoindolin-4-il}acetamida (1,2 g, 2,81 mmol), clorocromato de piridínio (1,21 g, 5,63 mmol) e celite (0,6 g) em diclorometano (35 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de celite e a celite lavada com diclorometano. O filtrado foi lavado com água, salmoura, seco e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 9:1) para proporcionar N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}acetamida como um sólido branco (0,9 g, 76%); p.f. 128-129°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,52 (s, 1H), 8,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,73-5,07 (dd, J=5,2 e 10,0 Hz, 1H), 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,04-3,93 (dd, J=10,0 e 18,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,28-3,19 (dd, J=5,2 e 18,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (t, J=7,1 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 205,18, 170,62, 169,17, 167,10, 149,21, 148,40, 137,38, 135,81, 131,34, 131,24, 124,69, 120,02, 117,91, 115,30, 112,57, 111,37, 64,44, 55,93, 49,96, 44,82, 30,14, 24,93, 14,73; Anal. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 65,08; H, 5,70; N, 6,60. Encontr.: C, 65,11; H, 5,64; N, 6,50.

EXEMPLO 26 (Referência)

N-{2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}acetamida

Uma mistura de R-4-amino-4-(3-etoxi-4-metoxifenil)butan-2-ol (1,5 g, 5,44 mmol), anidrido 3-acetamidofáltico (1,11 g, 5,44 mmol) e trietilamina (0,55 g, 5,44 mmol) foi aquecida a 80-90°C durante 7 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo até se obter um óleo. O óleo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com água, salmoura, seco e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 8:2) para proporcionar N-{2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}acetamida como um sólido branco (1,87 g, 80%); ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,61 (s, 1H), 8,75 (d, J=8,4 Hz, 1H),

7,63 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,58-5,51 (dd, J=4,2 e 11,7 Hz, 1H), 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,45 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,29 (d, J=6,1 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 170,39, 169,21, 167,96, 149,01, 148,17, 137,36, 135,86, 131,61, 131,19, 124,75, 120,35, 117,95, 115,30, 112,90, 111,13, 64,88, 64,39, 55,88, 51,32, 39,92, 24,93, 23,77, 14,74.

EXEMPLO 27 (Referência)

N-{2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}acetamida

Uma mistura de N-{2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida (1,8 g, 4,2 mmol), clorocromato de piridínio (1,44 g, 6,62 mmol) e Celite (0,7 g) em diclorometano (40 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi lavado com água, salmoura, seco e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 9:1) para proporcionar N-{2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida como um sólido branco; p.f. 81-83°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,52 (s, 1H), 8,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 6,83 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,73-5,67 (dd, J=5,2 e 9,9 Hz, 1H), 4,12 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (t, J=7,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 205,17, 170,02, 169,14, 167,84, 149,14, 148,35, 137,34, 135,79, 131,29, 131,20, 124,65, 119,97, 117,88, 115,25, 112,48, 111,29, 64,39, 55,89, 49,92, 44,78, 30,13, 24,92, 14,70; Anal. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 65,08; H, 5,70; N, 6,60. Encontr.: C, 65,10; H, 5,68; N, 6,45.

EXEMPLO 28 (Referência)

N-{2-[1S-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}acetamida

Uma mistura de S-4-amino-4-(3-etoxi-4-metoxifenil)butan-2-ol (1,5 g, 5,44 mmol), anidrido 3-acetamidofáltico (1,11 g, 5,44 mmol) e trietilamina (0,55 g, 5,44 mmol) em dimetilformamida (20 mL) foi aquecida a 80-90°C durante 7 horas. A

mistura foi concentrada sob vácuo até se obter um óleo. O óleo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com água, salmoura, seco e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 8:2) para proporcionar N-{2-[1S-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida como um sólido branco (1,81 g, 78%); ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,54-9,52 (d, 1H), 8,76-8,70 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 5,58-5,43 (m, 1H), 4,16-4,04 (q, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,57-2,44 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,47 (t, 3H), 1,25 (d, 3H).

EXEMPLO 29 (Referência)

N-{2-[1S-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}acetamida

Uma mistura de N-{2-[1S-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida (1,79 g, 4,2 mmol), clorocromato de piridínio (1,43 g, 6,63 mmol) e celite (0,7 g) em diclorometano (50 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi lavado com água, salmoura, seco e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano/acetato de etilo 9:1) para proporcionar N-{2-[1S-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida como um sólido branco (1,43 g, 79%); p.f. 80-82°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,52 (s, 1H), 8,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 6,83 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,73-5,67 (dd, J=5,2 e 9,9 Hz, 1H), 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,04-3,93 (dd, J=10,0 e 18,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,28-3,19 (dd, J=5,3 e 18,1 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (t, J=7,1 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 205,19, 170,04, 169,16, 167,86, 149,16, 148,36, 137,36, 135,80, 131,31, 131,22, 124,67, 119,99, 117,90, 115,27, 112,49, 111,30, 64,41, 55,90, 49,93, 44,80, 30,15, 24,94, 14,72; Anal. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 65,08; H, 5,70; N, 6,60. Encontr.: C, 65,05; H, 5,77; N, 6,61.

*EXEMPLO 30 (Referência)**4-Amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-isoindolina-1,3-diona*

Uma mistura de cloridrato de 4-amino-4-(3-etoxi-4-metoxifenil)butan-2-ol (1,0 g, 3,63 mmol), 3-amino-N-etoxi-carbonilftalimida (0,85 g, 3,63 mmol) e trietilamina (2,37 g, 3,63 mmol) em dimetilformamida (15 mL) foi aquecida a 80-90°C durante 16 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi agitado com diclorometano (10 mL). A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 8:2) para gerar 4-amino-2-[1-(etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxi-butil]isoindolina-1,3-diona como um sólido branco (0,72 g, 52%); ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,41-7,35 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 3H), 6,83-6,80 (m, 2H), 5,54-5,48 (dd, J=4,1 e 11,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,07-1,00 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,27 (d, 3H).

*EXEMPLO 31 (Referência)**4-Amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona*

Uma mistura de 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]isoindolina-1,3-diona (0,7 g, 1,82 mmol), clorocromato de piridínio (0,79 g, 3,64 mmol) e Celite (0,6 g) em diclorometano (40 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi lavado com água, salmoura, seco e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 95:5) para proporcionar 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona como um sólido branco (0,49 g, 71%); ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,38-7,31 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 3H), 6,81-6,77 (m, 2H), 5,74-5,67 (dd, J=5,9 e 9,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,98-3,87 (dd, J=9,5 e 17,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,33-3,23 (dd, J=5,6 e 17,7 Hz, 1H), 2,18- (s, 3H), 1,44 (t, J=6,9 Hz, 3H).

*EXEMPLO 32 (Referência)**2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-pirrolil-isoindolina-1,3-diona*

Uma mistura de 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona (0,35 g, 0,92 mmol) e 2,5-dimetoxitetra-hidrofurano (0,12 g, 0,92 mmol) em ácido acético glacial (5 mL) foi levada a refluxo durante 1 hora. A mistura foi dissolvida em acetato de etilo (50 mL) e lavada com bicarbonato de sódio saturado, água, salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 95:5) para proporcionar 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona como um sólido amarelo (0,27 g, 69%); p.f. 93-95°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,77-7,55 (m, 3H), 7,14-7,08 (m, 4H), 6,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,39-6,37 (m, 2H), 5,77-5,71 (dd, J=5,5 e 9,8 Hz, 1H), 4,10 (q, J=7,0 Hz, 1H), 4,05-3,93 (dd, J=9,8 e 18,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,31-3,22 (dd, J=5,4 e 18,0 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 205,27, 167,27, 166,13, 149,09, 148,25, 138,39, 135,11, 133,99, 131,39, 129,92, 122,06, 121,28, 120,74, 120,29, 112,69, 111,28, 110,66, 64,38, 55,89, 50,16, 44,69, 30,13, 14,69; Anal. calc. para C₂₅H₂₄N₂O₅: C, 69,43; H, 5,59; N, 6,48. Encontr.: C, 69,49; H, 5,65; N, 6,33.

*EXEMPLO 33 (Referência)**2-Cloro-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindol-4-il}acetamida*

Uma mistura de 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona (0,9 g, 2,34 mmol) e cloreto de cloroacetilo (0,29 g, 2,57 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) foi aquecida a refluxo durante 10 minutos. A mistura foi concentrada sob vácuo para proporcionar 2-cloro-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-acetamida (1,07 g, 100%); ¹H RMN (CDCl₃) δ 10,56 (s, 1H), 8,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,75-5,69 (dd, J=5,3 e 9,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,31-3,21 (dd, J=5,2 e 18,0 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,45 (t, J=7,0 Hz, 3H).

*EXEMPLO 34 (Referência)**Cloridrato de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida*

Uma mistura de 2-cloro-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida (1,07 g, 2,34 mmol) e N,N-dimetilamina (2,0M em metanol, 3,5 mL, 7,0 mmol) em tetra-hidrofurano (15 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 7:3) para proporcionar um sólido branco. A uma solução do sólido em acetato de etilo (10 mL) adicionou-se cloreto de hidrogênio em éter (1N, 4 mL). A lama foi filtrada e lavada com éter para proporcionar cloridrato de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-acetamida como um sólido branco (0,52 g, 44%); p.f. 100-102°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10,63 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,84 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,63-5,57 (dd, J=6,0 e 8,8 Hz, 1H), 4,19 (b, 2H), 3,99 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,52-3,42 (dd, J=6,1 e 18,1 Hz, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,30 (t, J=6,9 Hz, 3H); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 205,81, 167,32, 167,14, 164,84, 148,49, 147,76, 135,85, 134,29, 131,74, 131,48, 127,70, 119,48, 119,27, 119,09, 112,19, 111,76, 63,76, 58,32, 55,48, 48,90, 44,27, 43,47, 29,87, 14,69; Anal. calc. para C₂₅H₃₀N₃O₆Cl: C, 59,58; H, 6,00; N, 8,34; Cl, 7,03. Encontr.: C, 59,18; H, 6,03; N, 8,14; Cl, 6,68.

*EXEMPLO 35 (Referência)**4-Amino-2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-isoindolina-1,3-diona*

Uma mistura de cloridrato de 4R-amino-4R-(3-etoxi-4-metoxifenil)butan-2-ol (4,0 g, 14,5 mmol), 3-amino-N-etoxi-carbonilftalimida (3,57 g, 15,2 mmol) e trietilamina (1,47 g, 14,5 mmol) em dimetilformamida (60 mL) foi aquecida a 80-90°C durante 16 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, salmoura, seco e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano/acetato de etilo 8/2) para proporcionar 4-amino-2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-

3-hidroxibutil]-isoindolina-1,3-diona (2,3 g, 41%) como um sólido amarelo.

EXEMPLO 36 (Referência)

4-Amino-2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona

Uma mistura de 4-amino-2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]isoindolina-1,3-diona (2,2 g, 5,72 mmol), clorocromato de piridínio (2,5 g, 11,44 mmol) e celite (2 g) em diclorometano (110 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi lavado com água, salmoura, seco e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 95:5) para proporcionar 4-amino-2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona (1,23 g, 56%) como um sólido amarelo: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,38-7,32 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 3H), 6,81-6,78 (m, 2H), 5,74-5,68 (dd, $J=5,8$ e $9,3$ Hz, 1H), 5,20 (b, 2H), 4,11 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,98-3,87 (dd, $J=9,5$ e $17,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,33-3,23 (dd, $J=5,6$ e $17,8$ Hz, 1H), 2,17-(s, 3H), 1,45 (t, $J=6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 205,37, 169,98, 168,58, 148,89, 148,22, 145,19, 135,04, 132,48, 131,96, 120,94, 119,98, 112,62, 112,54, 112,20, 111,06, 64,31, 60,36, 55,88, 49,54, 45,08, 30,18, 14,70.

EXEMPLO 37 (Referência)

2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-pirrolil-isoindolina-1,3-diona

Uma mistura de 4-amino-2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona (0,34 g, 0,89 mmol) e 2,5-dimetoxitetra-hidrofurano (0,12 g, 0,93 mmol) em ácido acético glacial (5 mL) foi levada a refluxo durante 1 hora. A mistura foi dissolvida em acetato de etilo (50 mL) e lavada com bicarbonato de sódio saturado, água, salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 95:5) para proporcionar 2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona (0,23 g, 60%) como um sólido amarelo; p.f. 90-92°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,73-7,56 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 4H), 6,81 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,39-6,38 (m, 2H),

5,77-5,71 (dd, $J=5,4$ e $9,8$ Hz, 1H), 4,10 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 4,05-3,94 (dd, $J=9,8$ e $18,1$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,31-3,22 (dd, $J=5,4$ e $18,1$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,45 (t, $J=6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 205,28, 167,27, 166,13, 149,08, 148,24, 138,39, 135,11, 133,99, 131,38, 129,03, 122,05, 121,28, 120,75, 120,28, 112,66, 111,26, 110,66, 64,37, 55,89, 50,15, 44,69, 30,14, 14,69; Anal. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 69,43; H, 5,59; N, 6,48. Encontr.: C, 69,49; H, 5,65; N, 6,33.

EXEMPLO 38 (Referência)

Cloridrato de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida

Uma mistura de 4-amino-2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona (0,9 g, 2,34 mmol) e cloreto de cloroacetilo (0,29 g, 2,58 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) foi aquecida a refluxo durante 10 minutos para originar 2-cloro-N-{2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida bruta, a qual foi agitada com N,N-dimetilamina (2,0M em metanol, 3,5 mL) em tetra-hidrofurano (15 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo até se obter um óleo. O óleo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 75:25) para proporcionar um sólido branco. Ao sólido em acetato de etilo (10 mL) juntou-se ácido clorídrico 1N em éter (4 mL). A lama foi filtrada e lavada com éter para proporcionar cloridrato de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida como um sólido branco (0,45 g, %); p.f. 118-120°C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,16 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 5,62-5,56 (dd, $J=5,9$ e $8,8$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,98 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51-3,41 (dd, $J=6,0$ e $18,1$ Hz, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,30 (t, $J=6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 205,81, 167,18, 167,12, 164,35, 148,49, 147,76, 135,83, 134,11, 131,78, 131,47, 128,05, 119,64, 119,42, 119,26, 112,17, 111,76, 63,76, 57,88, 55,48, 48,90, 44,25, 43,27, 29,88, 14,70; Anal. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl} + 0,27 \text{ H}_2\text{O}$: C, 59,01; H, 6,05; N, 8,26; Cl, 6,97. Encontr.: C, 59,06; H, 6,09; N, 8,14; Cl, 6,97.

EXEMPLO 39 (Referência)

Podem ser preparados comprimidos, cada um contendo 50 mg de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona, do seguinte modo:

<u>Constituintes</u> (para 1000 comprimidos)	
2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona	50,0 g
lactose	50,7 g
amido de trigo	7,5 g
polietilenoglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato de magnésio	1,8 g
água desmineralizada	q.s.

Os ingredientes sólidos são primeiro forçados a passar através de um peneiro de 0,6 mm de abertura de malha. O ingrediente activo, lactose, talco, estearato de magnésio e metade do amido são depois misturados. A outra metade do amido é suspensa em 40 mL de água e esta suspensão é adicionada a uma solução ebuliente do polietilenoglicol em 100 mL de água. A pasta resultante é adicionada às substâncias pulverulentas e a mistura é granulada, se necessário com adição de água. O granulado é seco durante a noite a 35°C, forçado através de um peneiro de 1,2 mm de abertura de malha e prensado para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diâmetro, que são côncavos em ambos lados.

EXEMPLO 40 (Referência)

Podem ser preparados comprimidos, cada um contendo 100 mg de 7-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-e]benzimidazole-6,8-diona, do seguinte modo:

<u>Constituintes</u> (para 1000 comprimidos)	
7-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-e]benzimidazole-6,8-diona	100,0 g
lactose	100,0 g
amido de trigo	47,0 g
estearato de magnésio	3,0 g

Todos os ingredientes sólidos são primeiro forçados a passar através de um peneiro de 0,6 mm de abertura de malha. O ingrediente activo, lactose, estearato de magnésio e metade do amido são depois misturados. A outra metade do amido é suspensa em 40 mL de água e esta suspensão é adicionada a 100 mL de água em ebulição. A pasta resultante é adicionada às substâncias pulverulentas e a mistura é granulada, se necessário com a adição de água. O granulado é seco durante a noite a 35°C, forçado através de um peneiro de 1,2 mm de abertura de malha e prensado para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diâmetro, côncavos em ambos os lados.

EXEMPLO 41 (Referência)

Podem ser preparados comprimidos para mastigar, cada um contendo 75 mg de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-f]quinoxalina-1,3-diona, do seguinte modo:

Composição (para 1000 comprimidos)	
2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-f]quinoxalina-1,3-diona	75,0 g
manitol	230,0 g
lactose	150,0 g
talco	21,0 g
glicina	12,5 g
ácido esteárico	10,0 g
sacarina	1,5 g
solução de gelatina a 5%	q.s.

Todos os ingredientes sólidos são primeiro forçados através de um peneiro de 0,25 mm de abertura de malha. O manitol e a lactose são misturados, granulados com adição de solução de gelatina, forçados através de um peneiro de 2 mm de abertura de malha, secos a 50°C e de novo forçados através de um peneiro de 1,7 mm de abertura de malha. Misturam-se com cuidado a 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi-3-ftalimido-propionamida, a glicina e a sacarina, juntam-se o manitol, o granulado de lactose, o ácido esteárico e o talco e o todo é misturado completamente e prensado para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diâmetro que são côncavos em ambos lados e têm uma ranhura de corte no lado superior.

EXEMPLO 42 (Referência)

Podem ser preparados comprimidos, cada um contendo 10 mg de N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}acetamida, do seguinte modo:

Composição (para 1000 comprimidos)	
N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}acetamida	10,0 g
lactose	328,5 g
amido de milho	17,5 g
polietilenoglicol 6000	5,0 g
talco	25,0 g
estearato de magnésio	4,0 g
água desmineralizada	q.s.

Os ingredientes sólidos são primeiro forçados através de um peneiro de 0,6 mm de abertura de malha. Depois, o ingrediente activo de imida, lactose, talco, estearato de magnésio e metade do amido são misturados intimamente. A outra metade do amido é suspensa em 65 mL de água e esta suspensão é adicionada a uma solução ebuliente do polietilenoglicol em 260 mL de água. A pasta resultante é adicionada às substâncias pulverulentas e o todo é misturado e granulado, se necessário com a adição de água. O granulado é seco durante a noite a 35°C, forçado através de um peneiro de 1,2 mm de abertura de malha e prensado para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diâmetro, que são côncavos em ambos lados e possuem uma ranhura de quebra no lado superior.

EXEMPLO 43 (Referência)

Podem ser preparadas cápsulas de gelatina cheias a seco, cada uma contendo 100 mg de N-{2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida, do seguinte modo:

Composição (para 1000 cápsulas)	
N-{2-[1R-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}-acetamida	100,0 g
celulose microcristalina	30,0 g
laurilsulfato de sódio	2,0 g
estearato de magnésio	8,0 g

O laurilsulfato de sódio é peneirado para a N-{2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-acetamida através de um peneiro de 0,2 mm de abertura de malha e os dois componentes são intimamente misturados durante 10 minutos. A celulose microcristalina é depois adicionada através de um peneiro de 0,9 mm de abertura de malha e o todo é de novo intimamente misturado durante 10 minutos. Por fim, o estearato de magnésio é adicionado através de um peneiro de 0,8 mm de abertura de malha e, após mistura durante outros 3 minutos, a mistura é introduzida em porções de 140 mg cada em cápsulas de gelatina cheias a seco de calibre 0 (alongado).

EXEMPLO 44 (Referência)

Uma solução para injeção ou infusão a 0,2% pode ser preparada, por exemplo, do seguinte modo:

cloridrato de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-acetamida	5,0 g
cloreto de sódio	22,5 g
tampão de fosfato pH 7,4	300,0 g
água desmineralizada	para 2500,0 mL

O cloridrato de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida é dissolvido em 1000 mL de água e filtrado através de um microfiltro. A solução tampão é adicionada e o todo é levado até um total de 2500 mL com água. Para preparar formas unitárias de dosagem, porções de 1,0 ou 2,5 mL cada são introduzidas em ampolas de vidro (cada uma contendo respectivamente 2,0 ou 5,0 mg de imida).

EXEMPLO 45 (Referência)

Ciclopentil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)-etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}carboxamida

Uma mistura de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (0,85 g, 2,0 mmol) e cloreto de ciclopentanocarbonilo (0,8 mL, 6,6 mmol) foi aquecida a 100°C durante 30 minutos. A mistura foi arrefecida a temperatura ambiente. Juntou-se metanol (10 mL) à mistura. A mistura foi agitada a 0°C durante 1 hora. A suspensão resultante foi filtrada para originar um sólido. Este sólido foi agitado em éter (10 mL) durante 1 hora. A suspensão foi filtrada e lavada com éter para proporcionar ciclopentil-N-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)-etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}carboxamida como um sólido branco (400 mg, 38% de rendimento): p.f. 134-136°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,49 (t, J=6,9 Hz, 3H, CH₃), 1,57-2,06 (m, 8H, C₅H₈), 2,76-2,83 (m, 1H, CH), 2,87 (s, 3H, CH₃), 3,75 (dd, J=4,6, 14,4 Hz, 1H, CHH), 3,87 (s, 3H, CH₃), 4,12 (q, J=7,0 Hz, 2H, CH₂), 4,56 (dd, J=10,3, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,88 (dd, J=4,5, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,84-6,87 (m, 1H, Ar), 7,10-7,14 (m, 2H, Ar), 7,48 (d, J=7,2 Hz, 1H, Ar), 7,66 (t, J=7,5 Hz, 1H, Ar), 8,79 (d, J=8,4 Hz, 1H, Ar), 9,54 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,61, 25,81, 30,19, 30,23, 41,57, 47,14, 48,6, 554,62, 55,88, 64,47, 111,42, 112,41, 115,08, 117,92, 120,29, 124,98, 129,28, 130,98, 136,02, 137,89, 148,58, 149,71, 167,53, 169,48, 175,45; Anál. calc. para C₂₆H₃₀N₂O₇S + 0,1 H₂O: C, 60,47; H, 5,89; N, 5,42; H₂O, 0,35. Encontr.: C, 60,22; H, 5,67; N, 5,44; H₂O, 0,24.

EXEMPLO 46 (Referência)

3-(Dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}propanamida

Uma mistura de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (0,80 g, 1,9 mmol) e cloreto de 2-bromopropionilo (0,8 mL, 7,9 mmol) foi aquecida a 100°C durante 30 minutos. A mistura foi arrefecida a temperatura ambiente. Juntou-se metanol (10 mL) à mistura. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi agitado em éter (10 mL) durante 1 dia. A suspensão resultante foi filtrada e o sólido lavado com éter para

originar 3-bromo-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il}propanamida como um sólido amarelo (0,84 g, 80% de rendimento). Uma porção do brometo isolado (620 mg, 1,2 mmol) e dimetilamina (2 mL, 2M em metanol, 4 mmol) foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. A suspensão resultante foi filtrada e lavada com metanol para original o produto bruto como um sólido amarelo. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna para proporcionar 3-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il}-propanamida como um sólido branco (180 mg, 30% de rendimento): p.f. 163-165°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,47 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 2,38 (s, 6H, CH_3), 2,59 (t, $J=5,7$ Hz, 2H, CH_2), 2,70 (t, $J=5,9$ Hz, 2H, CH_2), 2,82 (s, 3H, CH_3), 3,78-3,85 (m, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,10 (q, $J=7,0$ Hz, 2H, CH_2), 4,49 (dd, $J=9,8, 14,6$ Hz, 1H, CHH), 5,86 (dd, $J=4,9, 9,7$ Hz, 1H, NCH), 6,82-6,85 (m, 1H, Ar), 7,10-7,13 (m, 2H, Ar), 7,48 (d, $J=7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,63 (t, $J=7,5$ Hz, 1H, Ar), 8,82 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, Ar), 11,36 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,62, 34,85, 41,49, 44,65, 48,74, 54,31, 55,01, 55,88, 64,44, 111,43, 112,52, 115,99, 117,93, 120,39, 120,08, 129,52, 131,42, 135,59, 137,33, 148,55, 149,67, 168,00, 168,16, 171,86; Anál. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: C, 58,01; H, 6,04; N, 8,12. Encontr.: C, 57,75; H, 5,86; N, 7,91.

EXEMPLO 47 (Referência)

Cloridrato de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il}propanamida

Passo 1: Uma solução de 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona (500 mg, 1,20 mmol) e brometo de 2-bromopropionilo (0,140 mL, 1,34 mmol) em diclorometano (10 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Juntou-se 0,1 mL adicionais de brometo de 2-bromopropionilo (1 mol) e a mistura foi agitada durante a noite. À mistura adicionou-se salmoura (4 mL), bicarbonato de sódio (sat., 10 mL) e diclorometano (15 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (10 mL) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para originar um óleo amarelo. O óleo foi lavado em éter (10 mL). A suspensão resultante foi filtrada e o sólido lavado com éter para proporcionar 2-bromo-N-{2-[1-(3-etoxi-4-

metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il}-propanamida como um sólido branco (500 mg, 76% de rendimento): ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,46 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 1,97 (d, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 2,86 (s, 3H, CH_3), 3,75 (dd, $J=4,5$, 14,4 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH_3), 4,49-4,59 (m, 2H, CHH, CH), 4,09 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH_2), 5,87 (dd, $J=4,4$, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,85 (m, 1H, Ar), 7,09-7,13 (m, 2H, Ar), 7,53 (d, $J=7,3$ Hz, 1H, Ar), 7,68 (t, $J=7,5$ Hz, 1H, Ar), 8,73 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, Ar), 10,19 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,61, 22,42, 41,54, 43,78, 48,67, 54,44, 55,87, 64,45, 111,39, 112,3, 116,10, 116,79, 120,35, 124,76, 129,14, 131,13, 136,02, 136,82, 148,55, 149,70, 167,28, 168,42, 169,11.

Passo 2: A uma suspensão de 2-bromo-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il}-propanamida (500 mg, 0,9 mmol) em acetonitrilo (5 mL) foi adicionada dimetilamina em metanol (1,5 mL, 2M, 3,0 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 2 dias. A mistura foi diluída com diclorometano (50 mL) e hidrogenocarbonato de sódio (25 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (25 mL) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. A uma solução do óleo em acetato de etilo (20 mL) juntou-se cloreto de hidrogénio em éter (1,5 mL, cloreto de hidrogénio 1N, 1,5 mmol). A suspensão resultante foi filtrada e lavada com acetato de etilo (10 mL) para proporcionar cloridrato de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il}-propanamida como um sólido branco (290 mg, 58% de rendimento): p.f. 138-140°C; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 1,56 (brs, 3H, CH_3), 2,83 (brs, 6H, CH_3), 3,01 (s, 3H, CH_3), 3,73 (s, 3H, CH_3), 4,02 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH_2), 4,15 (dd, $J=4,4$, 14,2 Hz, 1H, CHH), 4,27 (s, 1H, CH), 4,34 (dd, $J=10,6$, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,78 (dd, $J=4,3$, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,91-6,99 (m, 2H, Ar), 7,72 (d, $J=7,1$ Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, $J=7,5$ Hz, 1H, Ar), 8,14 (m, 1H, Ar), 10,4 (brs, 1H, HCl), 10,71 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,42, 14,67, 41,07, 41,47, 47,31, 52,98, 55,51, 52,74, 63,84, 111,75, 112,31, 119,70, 120,16, 128,92, 129,47, 131,80, 134,05, 135,87, 147,87, 148,91, 166,66, 166,86, 167,65, 168,53; Anál. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} + 1,1 \text{ HCl} + 0,6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 52,82; H, 5,90; N, 7,39, Cl, 6,86, H_2O , 1,90. Encontr.: C, 52,57; H, 5,77; N, 7,10; Cl, 6,90; H_2O , 1,47.

EXEMPLO 48 (Referência)

Cloridrato de N-{2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-2-(dimetilamino)-acetamida

Uma mistura de N-{2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-2-cloroacetamida (0,70 g, 1,41 mmol) e dimetilamina em tetra-hidrofurano (2,4 mL, 2N, 4,8 mmol) em acetonitrilo (15 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo para originar um óleo. O óleo foi agitado em etanol (5 mL). A suspensão foi filtrada e lavada com etanol para proporcionar um sólido branco. A uma solução do sólido em acetato de etilo (5 mL) juntou-se cloreto de hidrogénio em éter (1,5 mL, 1N). A suspensão resultante foi filtrada e o sólido foi lavado com éter para proporcionar cloridrato de N-{2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-2-(dimetilamino)acetamida como um sólido amarelo (480 mg, 63% de rendimento); p.f. 192-194°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,33 (t, J=6,9 Hz, 3H, CH₃), 2,87 (s, 6H, 2CH₃), 3,03 (s, 3H, CH₃), 3,74 (s, 3H, CH₃), 4,02 (q, J=7,0 Hz, 2H, CH₂), 4,16 (dd, J=4,2, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,25 (brs, 2H, CH₂), 4,34 (dd, J=10,8, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,79 (dd, J=4,2, 10,4 Hz, 1H, NCH), 6,92-6,99 (m, 2H, Ar), 7,08 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, J=7,3 Hz, 1H, Ar), 7,88 (t, J=7,7 Hz, 1H, Ar), 8,21-8,27 (m, 1H, Ar), 10,29 (s, 1H, HCl), 10,64 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 14,65, 41,04, 43,36, 47,23, 52,86, 55,51, 58,09, 63,86, 111,79, 112,39, 119,22, 119,68, 127,78, 127,99, 129,42, 131,76, 134,25, 134,34, 135,95, 147,87, 148,92, 164,60, 166,79; Anál. calc. para C₂₄H₂₉N₃O₇S + 1 HCl: C, 53,38; H, 5,60; N, 7,78; Cl, 6,56. Encontr.: C, 53,52; H, 5,70; N, 7,61; Cl, 6,44.

EXEMPLO 49 (Referência)

Cloridrato de N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-2-(dimetilamino)-acetamida

Uma mistura de N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-2-cloroacetamida (1,79 g, 3,61 mmol) e dimetilamina em tetra-hidrofurano (6,1 mL, 2N, 12,2 mmol) em acetonitrilo (17 mL) foi agitada a

temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo para originar um óleo. O óleo foi agitado em etanol (10 mL). A suspensão resultante foi filtrada e o sólido foi lavado com etanol para proporcionar um sólido branco. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo:diclorometano 1:3) para proporcionar um sólido branco (900 mg, 50% de rendimento). A este sólido em acetato de etilo (10 mL) adicionou-se cloreto de hidrogénio em éter (2,6 mL, 1N). Após 5 minutos, juntou-se éter (10 mL) a esta solução para gerar uma suspensão. A suspensão foi filtrada e o sólido lavado com éter para proporcionar cloridrato de N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il}-2-(dimetilamino)-acetamida como um sólido amarelo (830 mg, 86% de rendimento); p.f. 202-204°C; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,33 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 2,87 (s, 6H, 2 CH_3), 3,03 (s, 3H, CH_3), 3,74 (s, 3H, CH_3), 4,02 (q, $J=7,0$ Hz, 2H, CH_2), 4,16 (dd, $J=4,2$, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,25 (brs, 2H, CH_2), 4,34 (dd, $J=10,8$, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,79 (dd, $J=4,2$, 10,4 Hz, 1H, NCH), 6,92-6,99 (m, 2H, Ar), 7,08 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, $J=7,3$ Hz, 1H, Ar), 7,88 (t, $J=7,7$ Hz, 1H, Ar), 8,21-8,27 (m, 1H, Ar), 10,29 (s, 1H, HCl), 10,64 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 14,65, 41,04, 43,36, 47,23, 52,86, 55,51, 58,09, 63,86, 111,79, 112,39, 119,22, 119,68, 127,78, 127,99, 129,42, 131,76, 134,25, 134,34, 135,95, 147,87, 148,92, 164,60, 166,79; Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} + 1 \text{ HCl} + 0,6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 52,33; H, 5,71; N, 7,63; Cl, 6,44; H_2O , 1,96. Encontr.: C, 52,46; H, 5,63; N, 7,46; Cl, 6,43; H_2O , 2,16.

EXEMPLO 50 (Referência)

Cloridrato de 4-{3-[(dimetilamino)metil]pirrolil}-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona

Uma mistura de 1-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il}pirrole-3-carbaldeído (0,840 g, 1,69 mmol), dimetilamina em tetra-hidrofurano (2,6 mL, 2N, 5,2 mmol) e peneiros moleculares em diclorometano (10 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi arrefecida a 0°C. À mistura adicionou-se metanol (10 mL) e boro-hidreto de sódio (32 mg, 0,84 mmol). Após 1,5 horas, a suspensão foi filtrada através de uma almofada de

sulfato de magnésio. A almofada de sulfato de magnésio foi lavada com diclorometano (50 mL). O filtrado foi lavado com cloreto de amónio (aq) (sat., 50 mL) e hidrogenocarbonato de sódio (sat., 50 mL). O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi diluído com acetato de etilo (50 mL) e cloreto de hidrogénio (100 mL, 1N). A camada orgânica foi separada e extraída com cloreto de hidrogénio 1N (2×100 mL). As camadas aquosas combinadas foram lavadas com acetato de etilo (30 mL) e depois extraídas com diclorometano (3×50 mL). As camadas de diclorometano combinadas foram concentradas para gerar um sólido. O sólido foi lavado em isopropanol (15 mL). A suspensão foi filtrada e o sólido lavado com etanol e depois seco para proporcionar cloridrato de 4-{3-[(dimetil-amino)metil]pirrolil}-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metil-sulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona como um sólido branco (370 mg, 39% de rendimento); p.f. 158-160°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,46 (t, J=6,9 Hz, 3H, CH₃), 2,78 (s, 3H, CH₃), 2,80 (s, 3H, CH₃), 2,89 (s, 3H, CH₃), 3,69 (dd, J=4,2, 14 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,04-4,12 (m, 4H, CH₂, CH₂), 4,59 (dd, J=11, 14 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd, J=4,2, 11 Hz, 1H, NCH), 6,50-6,52 (m, 1H, Ar), 6,83 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,08-7,14 (m, 3H, Ar), 7,47 (brs, 1H, Ar), 7,63-7,67 (m, 1H, Ar), 7,75-7,83 (m, 2H, Ar), 12,46 (brs, 1H, CIH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,63, 41,37, 41,42, 41,58, 48,67, 53,86, 54,16, 55,87, 64,48, 111,39, 112,20, 112,45, 112,58, 120,42, 121,59, 121,95, 123,10, 124,95, 128,97, 130,24, 133,68, 135,72, 137,37, 148,53, 149,72, 165,51, 166,69; Anál. calc. para C₂₇H₃₁N₃O₆S + 1 HCl + 0,8 H₂O: C, 56,25; H, 5,87; N, 7,29; Cl, 6,15; H₂O, 2,50. Encontr.: C, 56,51; H, 5,78; N, 7,08; Cl, 6,05; H₂O, 2,63.

EXEMPLO 51 (Referência)

Ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metil-sulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}carboxamida

Uma mistura agitada de 2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (1,3 g, 3,1 mmol) e cloreto de ciclopropanocarbonilo (3 mL) foi aquecida a refluxo durante 45 minutos. À mistura arrefecida juntou-se metanol (10 mL) a 0°C e a mistura foi agitada durante 30 minutos. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi agitado em etanol (10 mL) durante 2 horas para gerar uma suspensão. A suspensão foi filtrada e o

sólido lavado com etanol para proporcionar ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}carboxamida como um sólido branco (1,3 g, 86% de rendimento); p.f. 140-141°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,92-0,99 (m, 2H, 2CHH), 1,11-1,17 (m, 2H, 2CHH), 1,48 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 1,61-1,71 (m, 1H, CH), 2,88 (s, 3H, CH_3), 3,75 (dd, $J=4,4, 14,3$ Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,12 (q, $J=7,1$ Hz, 2H, CH_2), 4,57 (dd, $J=10,4, 14,3$ Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd, $J=4,4, 10,3$ Hz, 1H, NCH), 6,84-6,88 (m, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,48 (d, $J=7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,65 (t, $J=7,4$ Hz, 1H, Ar), 8,76 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, Ar), 9,69 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 8,71, 14,62, 16,16, 41,58, 48,59, 54,60, 55,89, 64,50, 111,49, 112,44, 114,83, 117,91, 120,26, 124,99, 129,27, 130,99, 136,02, 137,77, 148,63, 149,76, 167,49, 169,52, 172,79; Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: C, 59,25; H, 5,39; N, 5,76. Encontr.: C, 58,92; H, 5,21; N, 5,56.

EXEMPLO 52 (Referência)

2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-pirrolil-isoindolina-1,3-diona

Uma mistura agitada de 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (0,92 g, 2,3 mmol) e 2,5-dimetoxitetra-hidrofurano (0,30 mL, 2,3 mmol) em ácido acético (9 mL) foi aquecida a refluxo durante 2 horas. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo:diclorometano 1:4) para proporcionar 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-pirrolil-isoindolina-1,3-diona como um sólido amarelo (0,64 g, 62% de rendimento): p.f. 116-118°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,87 (s, 3H, CH_3), 3,71 (dd, $J=4, 14$ Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH_3), 3,88 (s, 3H, CH_3), 4,61 (dd, $J=11, 14$ Hz, 1H, CHH), 5,92 (dd, $J=4, 11$ Hz, 1H, NCH), 6,39 (t, $J=2,0$ Hz, 2H, Ar), 6,82 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar), 7,09-7,10 (m, 1H, Ar), 7,15-7,17 (m, 3H, Ar), 7,59-7,64 (m, 1H, Ar), 7,73-7,77 (m, 2H, Ar); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 41,44, 48,73, 54,26, 55,83, 55,89, 110,75, 111,12, 120,55, 120,99, 121,07, 128,99, 129,31, 130,11, 133,71, 135,37, 138,61, 149,16, 149,37, 165,77, 166,82; Anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 60,78; H, 4,88; N, 6,16. Encontr.: C, 60,58; H, 5,01; N, 5,88.

EXEMPLO 53 (Referência)

Cloridrato de N-{2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-2-(dimetilamino)acetamida

Uma mistura de N-{2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-2-cloroacetamida (1,3 g, 2,7 mmol) e dimetilamina em tetra-hidrofurano (4,5 mL, 2N, 9,0 mmol) em acetonitrilo (20 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi agitado em etanol (5 mL). A suspensão resultante foi filtrada e o sólido lavado com etanol para gerar um sólido amarelo. A uma solução agitada do sólido em acetato de etilo (10 mL) adicionou-se cloreto de hidrogénio em éter (3,0 mL, 1N). Após 5 minutos, juntou-se éter (10 mL). A suspensão resultante foi filtrada e lavada com éter para proporcionar cloridrato de N-{2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-2-(dimetilamino)acetamida como um sólido amarelo (1,07 g, 74% de rendimento); p.f. 178-180°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,69 (brs, 6H, 2CH₃), 3,02 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,77 (s, 3H, CH₃), 3,88 (brs, 2H, CH₂), 4,16 (dd, J=4,2, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,34 (dd, J=10,8, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,79 (dd, J=4,2, 10,4 Hz, 1H, NCH), 6,92-6,97 (m, 2H, Ar), 7,10 (d, J=1,4 Hz, 1H, Ar), 7,65 (d, J=7,2 Hz, 1H, Ar), 7,85 (t, J=7,7 Hz, 1H, Ar), 8,37-8,40 (m, 1H, Ar), 10,15 (s, 1H, HCl), 10,68 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 41,06, 44,18, 47,31, 52,95, 55,55, 55,59, 59,85, 111,26, 111,65, 119,16, 119,69, 127,00, 129,49, 121,64, 134,99, 136,09, 148,71, 148,76, 166,92, 167,34; Anál. calc. para C₂₃H₂₇N₃O₇S + 1,25 HCl + 0,4 H₂O: C, 50,94; H, 5,40; N, 7,75; Cl, 8,17; H₂O, 1,33. Encontr.: C, 51,30; H, 5,50; N, 7,37; Cl, 8,28; H₂O, 1,68.

EXEMPLO 54 (Referência)

Ciclopropil-N-{2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}carboxamida

Uma mistura agitada de 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (0,68 g, 1,7 mmol) e cloreto de ciclopropanocarbonilo (1,3 mL) foi aquecida a refluxo durante 25 minutos. À mistura juntou-se etanol (10 mL) a 0°C e manteve-se durante 30 minutos. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo

foi agitado em éter (20 mL) durante 30 minutos para gerar uma suspensão. A suspensão foi filtrada e o sólido lavado com éter para proporcionar um sólido branco. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo a 10% em diclorometano) para proporcionar ciclopropil-N-{2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonyl)-etil]-1,3-dioxoisindolin-4-yl}carboxamida como um sólido branco (330 mg, 42% de rendimento); p.f. 130-132°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,92-0,98 (m, 2H, 2CHH), 1,09-1,14 (m, 2H, 2CHH), 1,61-1,64 (m, 1H, CH), 2,88 (s, 3H, CH₃), 3,73 (dd, J=4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH₃), 3,90 (s, 3H, CH₃), 4,58 (dd, J=10,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,90 (dd, J=4,4, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,84 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,09-7,14 (m, 2H, Ar), 7,47 (d, J=7,2 Hz, 1H, Ar), 7,65 (t, J=7,6 Hz, 1H, Ar), 8,75 (d, J=8,4 Hz, 1H, Ar), 9,68 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 6,75, 16,13, 41,54, 48,43, 54,36, 55,81, 55,94, 110,98, 111,11, 114,78, 117,88, 120,27, 124,93, 129,30, 130,94, 136,00, 137,68, 149,19, 149,35, 167,45, 169,48, 172,79; Anál. calc. para C₂₃H₂₄N₂O₇S: C, 58,46; H, 5,12; N, 5,93. Encontr.: C, 58,10; H, 5,16; N, 5,78.

EXEMPLO 55 (Referência)

Ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)-etil]-3-oxoisindolin-4-yl}carboxamida

Uma mistura agitada de 7-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]isoindolin-1-ona (1,0 g, 2,5 mmol) e cloreto de ciclopropanocarbonilo (1 mL) foi aquecida a refluxo durante 7 minutos. À mistura adicionou-se metanol (3 mL) a 0°C e a mistura foi agitada durante 30 minutos. À suspensão juntou-se etanol (5 mL). A suspensão foi filtrada e lavada com etanol para proporcionar ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]-3-oxoisindolin-4-yl}carboxamida como um sólido esbranquiçado (1,0 g, 86% de rendimento); p.f. 115-117°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,86-0,93 (m, 2H, 2CHH), 1,07-1,14 (m, 2H, 2CHH), 1,46 (t, J=6,9 Hz, 3H, CH₃), 1,63-1,73 (m, 1H, CH), 2,95 (s, 3H, CH₃), 3,68 (dd, J=4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH₃), 4,07 (q, J=7,1 Hz, 2H, CH₂), 4,20 (d, J=16,7 Hz, 1H, CHH), 4,21 (dd, J=9,9, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, J=16,7 Hz, 1H, CHH), 5,73 (dd, J=4,3, 9,9 Hz, 1H, NCH), 6,84-7,02 (m, 4H, Ar), 7,44 (t,

$J=7,8$ Hz, 1H, Ar), 8,43 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar), 10,46 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 8,24, 14,61, 16,10, 41,43, 47,81, 51,55, 55,75, 55,88, 64,56, 111,46, 112,09, 116,69, 116,99, 117,76, 119,17, 129,27, 133,54, 138,06, 141,22, 148,84, 149,67, 169,96, 172,59; Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + 0,9 \text{ H}_2\text{O}$: C, 58,98; H, 6,15; N, 5,73; H_2O , 3,32. Encontr.: C, 58,62; H, 5,99; N, 5,53; H_2O , 3,15.

EXEMPLO 56 (Referência)

Cloridrato de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolin-4-il}acetamida

Uma mistura de 7-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona (1,0 g, 2 mmol) e dimetilamina em tetra-hidrofurano (3,6 mL, 2N, 7,2 mmol) em acetonitrilo (25 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido. O sólido foi recristalizado em etanol (10 mL) para proporcionar um sólido branco. A uma solução agitada do sólido em acetato de etilo (10 mL) juntou-se cloreto de hidrogénio em éter (2,5 mL, 1N). Após 5 minutos, juntou-se éter (10 mL) para gerar uma suspensão. A suspensão foi filtrada e o sólido lavado com éter para proporcionar cloridrato de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolin-4-il}acetamida como um sólido amarelo (780 mg, 74% de rendimento); p.f. 145-147°C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,32 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3), 2,87 (brs, 6H, 2CH_3), 3,03 (s, 3H, CH_3), 3,73 (s, 3H, CH_3), 3,92-4,05 (m, 3H, CHH, CH_2), 4,17 (d, $J=17,9$ Hz, 1H, CHH), 4,31-4,41 (m, 3H, CH_2 , CHH), 4,68 (d, $J=17,9$ Hz, 1H, CHH), 5,88 (dd, $J=3,5, 10,7$ Hz, 1H, NCH), 6,91-6,98 (m, 2H, Ar), 7,02 (s, 1H, Ar), 7,31 (d, $J=7,3$ Hz, 1H, Ar), 7,59 (t, $J=7,9$ Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar), 10,17 (s, 1H, HCl), 10,53 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,72, 40,99, 43,40, 46,20, 48,81, 53,69, 55,32, 58,11, 63,93, 111,98, 112,16, 118,19, 118,58, 119,16, 119,76, 130,01, 133,01, 135,29, 142,55, 148,07, 148,88, 163,88, 167,45; Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + 1,1 \text{ HCl} + 1,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 51,78; H, 6,35; N, 7,55; Cl, 7,00; H_2O , 4,85. Encontr.: C, 51,58; H, 6,13; N, 7,39; Cl, 6,87; H_2O , 3,34.

EXEMPLO 57

Ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolin-4-il}carboxamida

Uma mistura agitada de 7-amino-2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona (1,7 g, 4,2 mmol) e cloreto de ciclopropanocarbonilo (0,46 mL, 5,1 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) foi aquecida a refluxo durante 15 minutos. À mistura adicionou-se metanol (4 mL) a temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 10 minutos. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi recristalizado em etanol (20 mL) para proporcionar ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolin-4-il}carboxamida como um sólido branco (1,4 g, 71% de rendimento); p.f. 172-174°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,86-0,93 (m, 2H, 2CHH), 1,07-1,14 (m, 2H, 2CHH), 1,46 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 1,63-1,73 (m, 1H, CH), 2,95 (s, 3H, CH_3), 3,68 (dd, $J=4,4, 14,3$ Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,07 (q, $J=7,1$ Hz, 2H, CH_2), 4,20 (d, $J=16,7$ Hz, 1H, CHH), 4,21 (dd, $J=9,9, 14,3$ Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, $J=16,7$ Hz, 1H, CHH), 5,73 (dd, $J=4,3, 9,9$ Hz, 1H, NCH), 6,84-7,02 (m, 4H, Ar), 7,44 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar), 8,43 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar), 10,46 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 8,24, 14,61, 16,10, 41,43, 47,81, 51,55, 55,75, 55,88, 64,56, 111,46, 112,09, 116,69, 116,99, 117,76, 119,17, 129,27, 133,54, 138,06, 141,22, 148,84, 149,67, 169,96, 172,59; Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 61,00; H, 5,97; N, 5,93. Encontr.: C, 60,87; H, 6,13; N, 6,12.

EXEMPLO 58 (Referência)

Ciclopropil-N-{2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolin-4-il}carboxamida

Uma mistura agitada de 7-amino-2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona (0,91 g, 2,2 mmol) e cloreto de ciclopropanocarbonilo (0,25 mL, 2,8 mmol) in tetra-hidrofurano (10 mL) foi aquecida a refluxo durante 15 minutos. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido. O sólido foi recristalizado em etanol (10 mL) para proporcionar ciclopropil-N-{2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolin-4-il}-carboxamida como um sólido esbranquiçado (0,61 g, 56% de

rendimento); p.f. 173-175°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,86-0,93 (m, 2H, 2CHH), 1,07-1,14 (m, 2H, 2CHH), 1,46 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 1,63-1,73 (m, 1H, CH), 2,95 (s, 3H, CH_3), 3,68 (dd, $J=4,4, 14,3$ Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,07 (q, $J=7,1$ Hz, 2H, CH_2), 4,20 (d, $J=16,7$ Hz, 1H, CHH), 4,21 (dd, $J=9,9, 14,3$ Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, $J=16,7$ Hz, 1H, CHH), 5,73 (dd, $J=4,3, 9,9$ Hz, 1H, NCH), 6,84-7,02 (m, 4H, Ar), 7,44 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar), 8,43 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar), 10,46 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 8,24, 14,61, 16,10, 41,43, 47,81, 51,55, 55,75, 55,88, 64,56, 111,46, 112,09, 116,69, 116,99, 117,76, 119,17, 129,27, 133,54, 138,06, 141,22, 148,84, 149,67, 169,96, 172,59; Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 61,00; H, 5,97; N, 5,93. Encontr.: C, 60,73; H, 5,91; N, 5,69.

EXEMPLO 59 (Referência)

(3R)-3-[7-(Acetilamino)-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida

Uma mistura agitada de (3R)-3-(7-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida (400 mg, 1 mmol) e cloreto de acetilo (0,1 mL, 1,4 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi aquecida a refluxo durante 2 horas. À mistura foi adicionado hidrogenocarbonato de sódio a 50% (40 mL) e acetato de etilo (50 mL). A camada orgânica foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio (sat, 20 mL), salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo: diclorometano 1,5:1) para proporcionar (3R)-3-[7-(acetilamino)-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida como um sólido branco (0,25 g, 57% de rendimento); p.f. 88-90°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,43 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 2,22 (s, 3H, CH_3), 2,90 (s, 3H, CH_3), 3,04 (dd, $J=5,5, 16$ Hz, 1H, CHH), 3,09 (s, 3H, CH_3), 3,52 (dd, $J=9,5, 15$ Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH_3), 4,07 (q, $J=7,1$ Hz, 2H, CH_2), 4,26 (d, $J=17$ Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, $J=17$ Hz, 1H, CHH), 5,58 (dd, $J=5,5, 9,4$ Hz, 1H, NCH), 6,81-6,84 (m, 1H, Ar), 6,92-7,01 (m, 3H, Ar), 7,41 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar), 8,41 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar), 10,37 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,65, 24,84, 35,47, 36,16, 37,31, 48,71, 53,54, 55,85, 64,44, 111,35, 112,44, 116,83, 117,40, 117,97, 119,10, 131,72, 132,84, 137,65, 141,53, 148,46, 149,06, 168,98, 169,41,

169,57; Anál. calc. para $C_{24}H_{29}N_3O_5 + 0,7 H_2O$: C, 63,76; H, 6,78; N, 9,29; H_2O , 2,79. Encontr.: C, 63,89; H, 6,64; N, 9,14; H_2O , 2,70.

EXEMPLO 60 (Referência)

(3R)-3-[7-(Ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida

Uma mistura de (3R)-3-(7-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida (450 mg, 1 mmol) e cloreto de ciclopropanocarbonilo (0,13 mL, 1,4 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi aquecida a refluxo durante 15 minutos. À mistura adicionou-se hidrogenocarbonato de sódio a 50% (40 mL) e acetato de etilo (50 mL). A camada orgânica foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio (sat, 20 mL) e salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, 1:1 acetato de etilo:diclorometano) para proporcionar (3R)-3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida como um sólido branco (0,35 g, 67% de rendimento); p.f. 92-94°C; 1H RMN ($CDCl_3$) δ 0,82-0,89 (m, 2H, CH_2), 1,05-1,11 (m, 2H, CH_2), 1,43 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 1,64-1,70 (m, 1H, CH), 2,90 (s, 3H, CH_3), 3,05 (dd, $J=5,5$, 16 Hz, 1H, CHH), 3,10 (s, 3H, CH_3), 3,52 (dd, $J=9,5$, 15 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH_3), 4,07 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH_2), 4,26 (d, $J=17$ Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, $J=17$ Hz, 1H, CHH), 5,60 (dd, $J=5,7$, 9,4 Hz, 1H, NCH), 6,82 (d, $J=8,7$ Hz, 1H, Ar), 6,93-6,99 (m, 2H, Ar), 7,39 (t, $J=7,9$ Hz, 1H, Ar), 8,39 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, Ar), 10,59 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 8,04, 14,64, 16,03, 35,46, 36,19, 37,31, 48,72, 53,56, 55,85, 64,46, 111,41, 112,52, 116,56, 117,41, 117,82, 119,13, 131,79, 132,84, 137,84, 141,54, 148,48, 149,04, 169,50, 169,58, 172,51; Anál. calc. para $C_{26}H_{31}N_3O_5 + 0,5 H_2O$: C, 65,81; H, 6,80; N, 8,85; H_2O , 1,90. Encontr.: C, 65,83; H, 6,72; N, 8,72; H_2O , 1,94.

*EXEMPLO 61 (Referência)**Cloridrato de 3-{4-(2-(dimetilamino)acetilamino)-1,3-dioxoisoindolin-2-il}-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida*

Passo 1: Uma solução de ácido 3-[4-(2-cloroacetilamino)-1,3-dioxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propanóico (1,0 g, 2,2 mmol) e carbonildiimidazole (367 mg, 2,26 mmol) em tetra-hidrofurano (7 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura adicionou-se dimetilamina em tetra-hidrofurano (1,3 mL, 2N, 2,6 mmol) e a mistura foi agitada durante 2 horas. Juntaram-se depois água (60 mL) e diclorometano (50 mL) à mistura. A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etilo (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura/cloreto de hidrogénio 1N (1:1, 50 mL) e secas sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para proporcionar 3-[4-(2-cloroacetilamino)-1,3-dioxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida como um sólido amarelo (1,1 g, 100% de rendimento), que foi utilizada no passo seguinte sem purificação adicional.

Passo 2: A uma solução agitada de 3-[4-(2-cloroacetilamino)-1,3-dioxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida (1,1 g, 2,3 mmol) em acetonitrilo (15 mL) adicionou-se dimetilamina em tetra-hidrofurano (3,3 mL, 2N, 6,6 mmol) a temperatura ambiente e manteve-se durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido. O sólido foi diluído com diclorometano (50 mL) e hidrogenocarbonato de sódio (25 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido. O sólido foi purificado com cromatografia para proporcionar 3-{4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxoisoindolin-2-il}-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida como um sólido branco (640 mg, 57% de rendimento). A uma solução agitada de 3-{4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxoisoindolin-2-il}-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida em acetato de etilo (4 mL) juntou-se cloreto de hidrogénio em éter (2 mL, 1N, 2 mmol) a temperatura ambiente. A suspensão resultante foi filtrada e lavada acetato de etilo para proporcionar cloridrato de 3-{4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxo-

isoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida como um sólido branco (580 mg, 84% de rendimento): p.f. 92-94°C; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,30 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 2,75 (s, 3H, CH_3), 2,87 (s, 6H, 2CH_3), 2,98 (s, 3H, CH_3), 3,21 (dd, $J=5,7, 16,6$ Hz, 1H, CHH), 3,61 (dd, $J=9,3, 16,5$ Hz, 1H, CHH), 3,72 (s, 3H, CH_3), 3,98 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, CH_2), 4,26 (s, 2H, CH_2), 5,62 (dd, $J=5,6, 9,1$ Hz, 1H, NCH), 6,90-6,91 (m, 2H, Ar), 7,01 (s, 1H, Ar), 7,65 (d, $J=7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,85 (t, $J=7,7$ Hz, 1H, Ar), 8,21 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, Ar), 10,25 (brs, 1H, HCl), 10,56 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 14,72, 26,37, 34,41, 34,81, 36,59, 43,34, 50,43, 55,52, 58,02, 63,78, 11,79, 112,38, 119,52, 127,79, 131,88, 131,94, 134,19, 135,79, 147,76, 148,47, 164,52, 167,25, 167,40, 169,16; Anál. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6 + \text{HCl} + 0,48 \text{ H}_2\text{O}$: C, 57,65; H, 6,32; N, 10,34; Cl, 6,55; H_2O , 1,60. Encontr.: C, 57,70; H, 6,28; N, 10,28, Cl, 6,81; H_2O , 1,61.

EXEMPLO 62 (Referência)

(3R)-3-[7-(2-Cloroacetilamino)-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4 metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida

Uma mistura de (3R)-3-[7-(2-cloroacetilamino)-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida (0,79 g, 1,7 mmol) e dimetilamina em tetra-hidrofurano (2,5 mL, 2N, 5,0 mmol) em acetonitrilo (15 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi dissolvido em acetato de etilo (100 mL), lavado com hidrogenocarbonato de sódio (2×20 mL, sat), salmoura (10 mL) e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido. O sólido foi lavado em éter/hexanos (10 mL cada) durante a noite para gerar uma suspensão. A suspensão foi filtrada e o sólido lavado com hexanos para proporcionar (3R)-3-[7-(2-cloroacetilamino)-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida como um sólido branco (622 mg, 77% de rendimento); p.f. 116-118°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,44 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3), 2,43 (brs, 6H, 2CH_3), 2,89 (s, 3H, CH_3), 3,04 (dd, $J=6,1, 15,3$ Hz, 1H, CHH), 3,12 (s, 3H, CH_3), 3,13 (d, $J=16$ Hz, 1H, CHH), 3,19 (d, $J=16$ Hz, 1H, CHH), 3,44 (dd, $J=9,1, 15$ Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH_3), 4,07 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH_2), 4,17 (d, $J=17$ Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, $J=17$ Hz, 1h, CHH), 5,67 (dd,

$J=6,2$, 9 Hz, 1H, NCH), 6,82 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, Ar), 6,91-7,02 (m, 3H, Ar), 7,43 (t, $J=7,9$ Hz, 1H, Ar), 8,52 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar), 11,38 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,65, 35,41, 36,34, 37,41, 45,92, 48,27, 53,03, 55,85, 64,06, 64,38, 111,26, 112,66, 117,05, 117,76, 118,82, 119,10, 131,79, 132,59, 137,00, 141,76, 148,44, 148,94, 168,90, 169,66, 170,03; Anál. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 64,71; H, 7,10; N, 11,61. Encontr.: C, 64,37; H, 6,96; N, 11,53.

EXEMPLO 63 (Referência)

Cloridrato de (3R)-3-{4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxoisoindolin-2-il}-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida

Uma mistura de (3R)-3-[4-(2-cloroacetilamino)-1,3-dioxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida (8,10 g, 16,6 mmol) e dimetilamina em tetrahidrofurano (27 mL, 2N, 54 mmol) em acetonitrilo (150 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um óleo. O óleo foi dissolvido em acetato de etilo (150 mL), lavado com hidrogenocarbonato de sódio (2×50 mL, sat), salmoura (50 mL) e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, metanol a 1,5% em diclorometano) para proporcionar (3R)-3-{4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxoisoindolin-2-il}-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida como um sólido branco (6,3 g, 76% de rendimento). Ao sólido em acetato de etilo (40 mL) adicionou-se cloreto de hidrogénio em éter (20 mL, 1N). A suspensão foi filtrada e lavada com éter para proporcionar cloridrato de (3R)-3-{4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxoisoindolin-2-il}-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida como um sólido amarelo (6,4 g, 72% de rendimento); p.f. 122-124°C; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,33 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3), 2,75 (s, 3H, CH_3), 2,89 (s, 6H, 2 CH_3), 2,98 (s, 3H, CH_3), 3,22 (dd, $J=5,4$, 16,5 Hz, 1H, CHH), 3,60 (dd, $J=9,2$, 16,5 Hz, 1H, CHH), 3,71 (s, 3H, CH_3), 3,97 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH_2), 4,30 (s, 2H, CH_2), 5,62 (dd, $J=5,6$, 8,7 Hz, 1H, NCH), 6,86-6,93 (m, 2H, Ar), 7,00 (s, 1H, Ar), 7,65 (t, $J=7,1$ Hz, 1H, Ar), 7,84 (t, $J=7,5$ Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, $J=7,9$ Hz, 1H, Ar), 10,49 (s, 1H, CIH), 10,64 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 14,72,

34,41, 34,81, 36,59, 43,21, 50,43, 55,53, 57,77, 63,78, 111,79, 112,38, 119,32, 119,45, 119,58, 127,97, 131,90, 131,95, 134,12, 135,77, 147,76, 148,47, 164,28, 167,24, 167,33, 169,15; Anál. calc. para $C_{26}H_{32}N_4O_6 + HCl + 1,1 H_2O$: C, 56,49; H, 6,42; N, 10,13; Cl, 6,41; H_2O , 3,58. Encontr.: C, 56,33; H, 6,61; N, 9,95; H_2O , 3,51.

EXEMPLO 64 (Referência)

3-(1,3-Dioxo-4-pirrolilisoindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida

Uma mistura de ácido 3-(1,3-dioxo-4-pirrolilisoindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propanóico (1,29 g, 2,97 mmol) e carbonildiimidazole (481 mg, 2,97 mmol) em tetra-hidrofurano (13 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. À mistura adicionou-se dimetilamina em tetra-hidrofurano (1,7 mL, 2N, 3,4 mmol) e a mistura foi agitada durante 2 horas adicionais. Juntaram-se à mistura água (70 mL) e diclorometano (50 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para gerar um sólido castanho. Este sólido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo:diclorometano 1:5 + MeOH a 0,1%) para proporcionar 3-(1,3-dioxo-4-pirrolilisoindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida como um sólido amarelo (750 mg, 55% de rendimento): p.f. 105-107°C; 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,43 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3), 2,88 (s, 3H, CH_3), 3,00 (s, 3H, $2CH_3$), 3,04 (dd, $J=4,9, 16$ Hz, 1H, CHH), 3,82 (s, 3H, CH_3), 3,91 (dd, $J=10,2, 16,6$ Hz, 1H, CHH), 4,09 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH_2), 5,82 (dd, $J=4,9, 10,2$ Hz, 1H, NCH), 6,35 (t, $J=2$ Hz, 2H, Ar), 6,77-6,81 (m, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 4H, Ar), 7,52-7,56 (m, 1H, Ar), 7,63-7,71 (m, 2H, Ar); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,65, 34,71, 35,34, 37,02, 51,52, 55,83, 64,32, 110,48, 111,22, 112,76, 120,24, 120,66, 121,35, 122,02, 129,75, 132,00, 134,06, 134,94, 138,23, 148,15, 148,93, 166,19, 167,34, 169,58; Anál. calc. para $C_{26}H_{27}N_3O_5 + 0,15 H_2O$: C, 67,30; H, 5,99; N, 8,85. Encontr.: C, 67,16; H, 5,88; N, 8,92.

*EXEMPLO 65 (Referência)**2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-(imidazolilmetil)isoindolina-1,3-diona*

Uma mistura de 4-(aminometil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil]isoindolina-1,3-diona (1,38 g, 3,20 mmol), glioxal (40%, 0,46 g, 3,20 mmol) e formaldeído (37%, 0,26 g, 3,20 mmol) em H₃PO₄ diluído (20 mL, pH=2) foi aquecida a 80-90°C. Juntou-se à mistura cloreto de amônio (0,17 g) e a mistura foi mantida a 80-90°C durante 2 horas. A mistura foi arrefecida a 15°C e basificada a pH 8 com K₂CO₃. A mistura foi extraída com diclorometano e a solução de diclorometano foi lavada com água (30 mL), salmoura (30 mL) e seca. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:metanol 97:3) para proporcionar 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-(imidazolilmetil)isoindolina-1,3-diona (0,5 g, 32%) como um sólido branco. A uma solução do sólido em acetato de etilo (5 mL) juntou-se cloreto de hidrogénio em éter (2 mL, 1N). A suspensão resultante foi filtrada e lavada com éter para proporcionar cloridrato de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-(imidazolilmetil)isoindolina-1,3-diona (0,26 g) como um sólido branco: p.f. 126-128°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,01-6,92 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 5,83-5,77 (dd, J=4,5, 10,1 Hz, 1H), 4,40-4,30 (dd, J=10,4, 14,3 Hz, 1H), 4,21-4,14 (dd, J=4,7, 14,4 Hz, 1H), 4,03 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,32 (t, J=6,9 Hz, 3H); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 167,57, 166,97, 148,94, 147,86, 136,21, 135,41, 134,21, 133,46, 131,76, 129,37, 127,88, 123,59, 122,20, 120,56, 119,86, 112,43, 111,72, 63,82, 55,51, 52,98, 47,53, 47,03, 41,12, 14,67; Anal. calc. para C₂₄H₂₆N₃O₆SCl + 0,53 H₂O: C, 54,44; H, 5,15; N, 7,93; S, 6,06; Cl, 6,69. Encontr.: C, 54,58; H, 5,11; N, 7,66; S, 6,23; Cl, 6,71.

*EXEMPLO 66 (Referência)**N-({2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoiso-indolin-4-il}metil)acetamida*

Uma mistura agitada de 4-(aminometil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona

(0,92 g, 2,13 mmol) e anidrido acético (10 mL) foi aquecida a refluxo durante 40 minutos e depois arrefecida a temperatura ambiente. O excesso de anidrido acético foi removido sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (50 mL) e lavado com cloreto de hidrogénio 2N (20 mL), água (20 mL), salmoura (20 mL) e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 75:25) para proporcionar N-({2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il}metil)acetamida (0,56 g, 55%) como um sólido branco: p.f. 84-86°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,74-7,62 (m, 3H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 5,92-5,86 (dd, $J=4,5$, 10,1 Hz, 1H), 4,73 (d, $J=6,3$ Hz, 2H), 4,59-4,49 (dd, $J=10,5$, 14,2 Hz, 1H), 4,12 (q, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81-3,74 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,46 (t, $J=6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 170,15, 168,58, 167,77, 149,64, 148,54, 138,05, 135,38, 134,39, 132,07, 129,32, 128,21, 122,73, 120,40, 112,41, 111,37, 64,45, 55,88, 54,61, 48,65, 41,55, 39,42, 23,08, 14,62; Anal. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: C, 58,22; H, 5,52; N, 5,90; S, 6,76. Encontr.: C, 57,87; H, 5,52; N, 5,65; S, 6,66.

EXEMPLO 67 (Referência)

2-Cloro-N-({2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)-etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il}metil)acetamida

Adicionou-se trietilamina (0,52 g, 5,11 mmol) a uma suspensão agitada de cloridrato de 4-(aminometil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-isindolina-1,3-diona (1,0 g, 2,13 mmol). A solução límpida foi arrefecida num banho de gelo a 5°C. Juntou-se cloreto de cloroacetilo (0,30 g, 2,56 mmol) mantendo a temperatura entre 5-9°C. A mistura foi agitada a 5°C durante 30 minutos e depois aquecida a temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi lavada com água (2×30 mL), salmoura (30 mL) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 7:3) para proporcionar 2-cloro-N-({2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)-etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il}metil)acetamida (1,0 g, 92%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,84-7,65 (m, 4H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,86 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 5,94-5,88 (dd, $J=4,6$, 10,3 Hz, 1H), 4,79

(d, $J=6,5$ Hz, 2H), 4,61-4,51 (dd, $J=10,4, 14,4$ Hz, 1H), 4,10 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80-3,72 (dd, $J=4,6, 14,4$ Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,47 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

EXEMPLO 68 (Referência)

Cloridrato de 2-(dimetilamino)-N-({2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}-metil)acetamida

Adicionou-se dimetilamina/metanol (2,0M, 2,95 mL) a uma solução agitada de 2-cloro-N-({2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}metil)acetamida (1,0 g, 1,96 mmol) em tetra-hidrofurano e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. O tetra-hidrofurano foi removido sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (60 mL). A solução de diclorometano foi lavada com água (30 mL), salmoura (30 mL) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:metanol 97,5:2,5) para proporcionar 2-(dimetilamino)-N-({2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}metil)acetamida (0,6 g, 59%). A uma solução agitada da amina em acetato de etilo (10 mL) juntou-se cloreto de hidrogénio 1N em éter (4 mL). A suspensão resultante foi filtrada e lavada com éter para proporcionar cloridrato de 2-(dimetilamino)-N-({2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}metil)acetamida (0,55 g) como um sólido branco: p.f. 103-105°C; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 10,06 (s, 1H), 9,37 (m, 1H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 5,82-5,76 (dd, $J=4,1, 10,2$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,38-4,32 (dd, $J=10,3, 14,1$ Hz, 1H), 4,19-4,12 (dd, $J=4,4, 14,4$ Hz, 1H), 4,05-3,08 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,82 (s, 6H), 1,32 (t, $J=6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 167,60, 167,20, 164,79, 148,88, 147,85, 137,84, 134,69, 133,36, 131,51, 129,59, 127,09, 122,14, 119,79, 112,41, 111,76, 63,84, 57,17, 55,49, 52,98, 47,29, 43,13, 41,09, 37,82, 14,67; Anal. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_7\text{SCl} + 0,56 \text{ H}_2\text{O}$: C, 53,23; H, 5,92; N, 7,45; S, 5,68; Cl, 6,28. Encontr.: C, 53,22; H, 5,87; N, 7,37; S, 5,64; Cl, 6,52.

*EXEMPLO 69 (Referência)*4-[Bis(metilsulfonil)amino]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona

Adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,3 g, 2,62 mmol) a uma suspensão agitada de 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)-etil]isoindolina-1,3-diona (0,55 g, 1,31 mmol) e trietilamina (0,4 g, 3,93 mmol) em diclorometano (60 mL) e a mistura resultante foi agitada durante 24 horas. A mistura foi depois lavada com bicarbonato de sódio sat. (25 mL), cloreto de hidrogénio 1N (25 mL), H₂O (25 mL), salmoura (25 mL) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi lavado em metanol:tetra-hidrofurano (2:1) para proporcionar após isolamento por filtração 4-[bis(metilsulfonil)amino]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona (0,53 g, 70%) como um sólido branco: p.f. 277-279°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,05-7,95 (m, 3H), 7,11-6,92 (m, 3H), 5,78-5,74 (dd, J=5,5, 9,1 Hz, 1H), 4,31-4,22 (m, 2H), 3,99 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,55 (s, 6H), 2,95 (s, 3H), 1,31 (t, J=7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 166,11, 165,35, 148,96, 147,88, 138,63, 136,05, 132,60, 129,64, 129,31, 129,27, 125,26, 119,89, 112,33, 111,76, 63,73, 55,46, 53,38, 47,92, 43,50, 43,44, 41,15, 14,61; Anal. calc. para C₂₂H₂₆N₂O₁₀S₃: C, 45,95; H, 4,56; N, 4,87; S, 16,74. Encontr.: C, 45,90; H, 4,40; N, 4,75; S, 16,55.

*EXEMPLO 70 (Referência)*2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-[(metilsulfonil)amino]isoindolina-1,3-diona

Uma mistura de 4-[bis(metilsulfonil)amino]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona (0,8 g, 1,39 mmol) e NaOH 2N (1,59 mL, 3,18 mmol) em CH₃CN (120 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 8 horas. A mistura foi neutralizada com cloreto de hidrogénio 6N (0,6 mL) e depois concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (90 mL), lavado com água (30 mL), salmoura (30 mL) e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo e o sólido resultante foi lavado em etanol (50 mL) para proporcionar após isolamento por filtração 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-[(metilsulfonil)amino]-

isoindolina-1,3-diona (0,6 g, 86%) como um sólido branco: p.f. 191-193°C; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,31 (s, 1H), 7,85-7,74 (m, 2H), 7,61 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 5,80-5,74 (m, 1H), 4,38-4,28 (dd, $J=10,5, 14,3$ Hz, 1H), 4,19-4,11 (dd, $J=4,5, 14,3$ Hz, 1H), 4,03 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,32 (t, $J=6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 167,43, 166,71, 148,92, 147,87, 136,26, 135,73, 131,91, 129,40, 125,01, 119,79, 118,39, 117,59, 112,41, 111,76, 63,83, 55,48, 53,00, 47,35, 41,06, 40,63, 14,64; Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_3 + 0,05$ dissulfonamida: C, 50,56; H, 4,86; N, 5,60; S, 13,12. Encontr.: C, 50,25; H, 4,81; N, 5,60; S, 13,12.

EXEMPLO 71 (Referência)

N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxipentil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida

Uma mistura agitada de cloridrato de 5-amino-5-(3-etoxi-4-metoxifenil)pentan-3-ol (1,15 g, 3,97 mmol), anidrido 3-acetamidofáltico (0,82 g, 3,97 mmol) e trietilamina (0,4 g, 3,97 mmol) em DMF (20 mL) foi aquecida a 80-90°C durante 6 horas. A mistura foi depois concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (80 mL), lavado com água (30 mL), salmoura (30 mL) e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 8:2) para proporcionar *N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxipentil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida* (1,35 g, 77%); ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,52 (s, 1H), 8,71 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,61-5,55 ($J=3,9, 11,9$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,78 (b, 1H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,45 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 170,39, 169,23, 168,11, 148,94, 148,14, 137,32, 135,83, 131,81, 131,19, 124,72, 120,30, 117,94, 115,31, 112,87, 111,09, 70,01, 64,36, 55,86, 51,29, 37,92, 30,46, 24,92, 14,73, 9,90.

EXEMPLO 72 (Referência)

N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-oxopentil]1,3-dioxo-isoindolin-4-il} acetamida

Uma mistura de N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxipentil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida (1,35 g, 3,06 mmol), clorocromato de piridínio (1,32 g, 6,12 mmol) e celite (0,6 g) em diclorometano (35 mL) foi agitada durante 5 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi lavado com água (30 mL), salmoura (30 mL), e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano: acetato de etilo 9:1) para proporcionar N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxopentil]-1,3-dioxo-isoindolin-4-il}acetamida (1,08 g, 81%) como um sólido branco: p.f. 137-139°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,53 (s, 1H), 8,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,83 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,76-5,70 (dd, J=5,2, 10,1 Hz, 1H), 4,12 (q, J=6,9 Hz, 2H), 4,02-3,90 (dd, J=10,1, 17,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,26-3,17 (dd, J=5,2, 17,9 Hz, 1H), 2,49 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,46 (t, J=6,9 Hz, 3H), 1,02 (t, J=7,3 Hz, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 208,03, 170,02, 169,15, 167,86, 149,12, 148,33, 137,34, 135,76, 131,39, 131,22, 124,64, 120,00, 117,87, 115,29, 112,50, 111,27, 64,38, 55,89, 49,94, 43,51, 36,10, 24,92, 14,71, 7,52; Anal. calc. para C₂₄H₂₆N₂O₆: C, 65,74; H, 5,98; N, 6,39. Encontr.: C, 65,74; H, 6,34; N, 6,38.

EXEMPLO 73 (Referência)

2-[(1R)-1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona

Uma mistura agitada de cloridrato de (4R)-amino-4-(3-etoxi-4-metoxifenil)butan-2-ol (1,14 g, 4,14 mmol), anidrido 3-(pirrolilmetil)ftálico (0,94 g, 4,14 mmol) e trietilamina (0,42 g, 4,14 mmol) em DMF (25 mL) foi aquecida a 80-90°C durante 17 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo, o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (80 mL), lavado com água (30 mL), salmoura (30 mL), e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano: acetato de etilo 9:1) para proporcionar 2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-

metoxifenil)-3-hidroxibutil]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona (1,27 g, 68%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,68 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,95 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,73-6,72 (m, 2H), 6,23-6,21 (m, 2H), 5,61-5,55 (dd, 1H), 4,13 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,46 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J=6,2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 168,86, 168,35, 148,94, 148,11, 138,35, 134,51, 132,43, 132,01, 131,77, 127,04, 122,37, 121,44, 120,55, 113,00, 111,09, 109,11, 64,98, 64,35, 55,87, 51,43, 48,52, 40,03, 23,68, 14,73.

EXEMPLO 74 (Referência)

2-[(1R)-1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona (1,26 g, 2,81 mmol), clorocromato de piridínio (1,21 g, 5,62 mmol), e celite (0,6 g) em diclorometano (35 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi lavado com água (30 mL) e salmoura (30 mL). A camada orgânica do filtrado foi seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, hexano:acetato de etilo 6:4) para proporcionar 2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona (0,83 g, 66%) como um sólido branco: p.f. 143-145°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,66 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,93 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,73-6,71 (m, 2H), 6,22-6,21 (m, 2H), 5,78-5,72 (dd, $J=5,4$, 9,8 Hz, 1H), 3,32-3,23 (dd, $J=5,4$, 18,0 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (t, $J=6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 205,31, 168,53, 167,83, 149,11, 148,33, 138,31, 134,43, 132,37, 132,04, 131,55, 127,05, 122,34, 121,46, 120,14, 112,59, 111,29, 109,08, 64,39, 55,91, 50,01, 48,53, 44,88, 30,17, 14,72; Anal. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 69,94; H, 5,87; N, 6,27. Encontr.: C, 70,01; H, 6,01; N, 6,08.

*EXEMPLO 75 (Referência)**N-{2-[1-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxois-oindolin-4-il}acetamida*

Uma mistura agitada de cloridrato de 4-amino-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)butan-2-ol (1,20 g, 3,80 mmol), anidrido 3-acetamidofáltico (0,78 g, 3,80 mmol) e trietilamina (0,38 g, 3,80 mmol) em DMF (15 mL) foi aquecida a 80-90°C durante 7 horas. A mistura foi deixada arrefecer a temperatura ambiente e foi vertida em água (80 mL). A mistura resultante foi extraída com EtOAC (3×30 mL). Os extractos de acetato de etilo combinados foram lavados com água (30 mL), salmoura (30 mL) e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:EtOAC 8:2) para proporcionar N-{2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida (1,3 g, 73%) como um sólido branco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,53 (s, 1H), 8,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,57-5,51 (dd, J=4,2, 11,6 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77-3,74 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13-1,60 (m, 10H), 1,29 (d, J=6,1 Hz, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 170,38, 169,21, 168,06, 149,70, 147,50, 137,33, 135,84, 131,54, 131,20, 124,71, 120,28, 117,93, 115,31, 115,07, 111,55, 80,45, 64,89, 55,97, 51,35, 39,92, 32,73, 24,91, 24,04, 23,76, 21,02.

*EXEMPLO 76 (Referência)**N-{2-[1-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}lacetamida*

Uma mistura de N-{2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida (1,28 g, 2,74 mmol), clorocromato de piridínio (1,18 g, 5,48 mmol) e celite (0,6 g) em diclorometano (35 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi lavado com água (30 mL), salmoura (30 mL) e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 9:1) para proporcionar N-{2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida (1,09

g, 85%) como um sólido branco: p.f. 145-147°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,53 (s, 1H), 8,70 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,81 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 5,73-5,67 (dd, $J=5,1, 9,8$ Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,04-3,93 (dd, $J=10,0, 18,1$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,28-3,19 (dd, $J=5,1, 18,0$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,97-1,61 (m, 8H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 205,22, 170,03, 169,15, 167,82, 149,83, 147,70, 137,33, 135,77, 131,23, 124,63, 119,88, 117,87, 115,28, 114,57, 111,72, 80,46, 55,99, 49,94, 44,82, 32,75, 30,14, 24,92, 24,05; Anal. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 67,23; H, 6,08; N, 6,03. Encontr.: C, 66,96; H, 6,06; N, 5,89.

EXEMPLO 77 (Referência)

2-[1-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona

Uma mistura de 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (0,41 g, 0,97 mmol), 2,5-dimetoxitetra-hidrofurano (0,14 g, 1,07 mmol) e ácido acético (2 mL) em 1,2-dicloroetano (10 mL) foi levada a refluxo durante 1 hora. A mistura foi diluída com diclorometano (25 mL) e lavada com água (2×20 mL), salmoura (20 mL) e seca. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, hexano:acetato de etilo 6:4) para proporcionar 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona (0,41 g, 91%) como um sólido branco: p.f. 142-144°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,72-7,56 (m, 3H), 7,14-7,04 (m, 4H), 6,79 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,77-5,71 (dd, $J=5,4, 9,8$ Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,05-3,94 (dd, $J=9,9, 18,9$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,30-3,21 (dd, $J=5,4, 18,0$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,98-1,60 (m, 8H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 205,31, 167,21, 166,14, 149,75, 147,61, 138,35, 135,09, 133,98, 131,34, 129,91, 126,04, 121,31, 120,74, 120,20, 114,72, 111,68, 110,61, 80,38, 55,97, 50,18, 44,72, 32,74, 30,12, 24,03; Anal. calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 71,17; H, 5,97; N, 5,93. Encontr.: C, 71,09; H, 6,09; N, 5,80.

EXEMPLO 78 (Referência)

2-[1-(3,4-Dimetoxifenil)-3-oxobutil]-4-[bis(metilsulfonil)-amino]isoindolina-1,3-diona

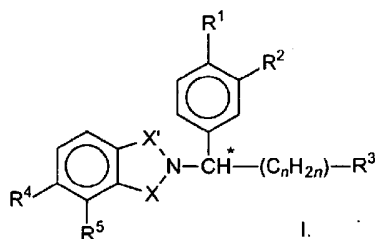
Uma mistura de 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxobutil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (1,02 g, 2,77 mmol) e trietilamina (1,40 g, 13,85 mmol) em diclorometano (40 mL) foi arrefecida

a 5°C. Juntou-se cloreto de metanossulfonilo (1,27 g, 11,08 mmol) a 5-8°C e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi lavada com bicarbonato de sódio sat. (20 mL), cloreto de hidrogénio 1N (20 mL), água (30 mL), salmoura (30 mL) e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica gel, diclorometano:acetato de etilo 9:1) para proporcionar 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxobutil]-4-[bis(metilsulfonil)-amino]-isoindolina-1,3-diona (1,18 g, 81%) como um sólido branco: p.f. 194-196°C; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,02-7,93 (m, 3H), 6,99-6,90 (m, 3H), 5,65 (t, $J=6,7$ Hz, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,56 (s, 6H), 3,53-3,46 (m, 1H), 2,11 (s, 3H); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 205,79, 166,58, 165,78, 148,64, 148,32, 138,48, 135,86, 132,68, 131,50, 129,85, 129,15, 125,06, 119,35, 111,58, 110,91, 55,49, 55,39, 49,27, 44,52, 43,53, 43,49, 29,92; Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_2$: C, 50,37; H, 4,61; N, 5,34, S, 12,23. Encontr.: C, 50,43, H, 4,77; N, 5,16; S, 12,22.

Certos itens aqui divulgados:

1. Um composto seleccionado do grupo que consiste em

(a) uma isolindolina de fórmula:



em que:

cada um de R^1 e R^2 , independentemente entre si, é alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, cicloalcoxi de 3 a 18 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, ou cicloalquilmetoxi em que o cicloalquilo tem de 3 a 18 átomos de carbono;

um de X e X' é $=\text{C}=\text{O}$ ou $=\text{SO}_2$ e o outro de X e X' é um grupo divalente seleccionado de $=\text{C}=\text{O}$, $=\text{CH}_2$, $=\text{SO}_2$ ou $=\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$;

R^3 é $-\text{SO}_2-\text{Y}$, $-\text{COZ}$, $-\text{CN}$, ou hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de

carbono, em que

Y é alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, ou benzilo;

Z é $-NR^{6''}R^{7''}$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, ou benzilo;

$R^{6''}$ é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono; fenilo, benzilo, ou alcanóilo de 2 a 5 átomos de carbono, sendo cada um deles não substituído ou substituído com halo, amino ou alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono;

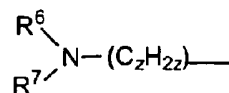
R^{7*} é hidrogénio ou alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

n tem um valor de 1, 2, ou 3;

(i) R^4 e R^5 quando tomados em conjunto são $-NH-CH_2-R^8-$, $-NH-CO-R^8-$ ou $-N=CH-R^8-$, em que $-R^8-$ é $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-CH=CH-$, $-CH=N-$, ou $-N=CH-$, ou

(ii) quando são tomados independentemente entre si,

(1) um de R^4 e R^5 é hidrogénio e o outro de R^4 e R^5 é imidazolilo, pirrolilo; oxadiazolilo, triazolilo, ou



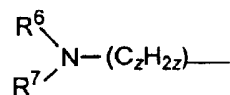
em que z é 0 ou 1, desde que z não seja 0 quando (i) R^3 é $-SO_2-Y-COZ$ ou $-CN$, e (ii) R^4 ou R^5 é hidrogénio; R^6 , quando tomado independentemente de R^7 , é hidrogénio; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, alcanóilo de 2 a 5 átomos de carbono, ou cicloalcanóilo de 2 a 6 átomos de carbono, sendo cada um destes não substituído ou substituído com halo, amino, monoalquilamino ou dialquilamino, em que cada grupo alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; benzilo; benzoílo; alcóxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono; alcóxialquilcarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono; N-morfolinocarbonilo; carbamoílo; carbamoílo N-substituído em que o substituinte é alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, ou alcanóilo de 2 a 5 átomos de carbono, sendo cada um destes não substituído ou substituído com halo, amino, monoalquilamino ou dialquilamino, em que cada grupo

alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; benzilo; ou metilsulfonilo; e

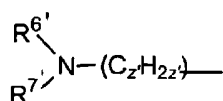
R^7 é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, metilsulfonilo; ou alcoxialquilcarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono;

R^6 e R^7 tomados em conjunto são $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, ou alquilideno de 1 ou 2 átomos de carbono substituído com amina, alquilamino, ou dialquilamino em que cada grupo alquilo tem de 1 a 4 átomos de carbono; ou

(2) um de R^4 e R^5 é:



em que cada um de R^6 , R^7 e z é como definido anteriormente; e o outro de R^4 e R^5 é



em que z' é 0 ou 1;

$R^{6'}$ tem o mesmo significado, mas é seleccionado independentemente, de R^6 ;

$R^{7'}$ tem o mesmo significado, mas é seleccionado independentemente, de R^7 ; e

o átomo de carbono designado por * constitui um centro de quiralidade; e

(b) os sais de adição de ácido dos referidos derivados de isoindolina que são susceptíveis de protonação.

2. Um composto de acordo com o item 1, em que R^4 e R^5 em conjunto são $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^8-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8-$ ou $-\text{N}=\text{CH}-\text{R}^8-$, em que $-\text{R}^8-$ é $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ ou $-\text{N}=\text{CH}-$.

3. Um composto de acordo com o item 2 em que ambos X e X' são $=\text{C}=\text{O}$.

4. Um composto de acordo com o item 2 em que um de X e X' é =C=O e o outro de X e X' é =CH₂.

5. Um composto de acordo com o item 2 em que um de X e X' é =C=O e o outro de X e X' é =SO₂.

6. Um composto de acordo com o item 2 em que cada um de R¹ e R², independentemente entre si, é metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, ciclopentoxi, ciclo-hexoxi, ciclo-heptoxi, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo ou ciclopropilmetoxi.

7. Um composto de acordo com o item 1 em que um de R⁴ e R⁵ é hidrogénio e o outro de R⁴ e R⁵ é imidazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo ou triazolilo.

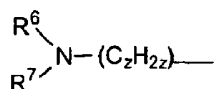
8. Um composto de acordo com o item 7 em que ambos X e X' são =C=O.

9. Um composto de acordo com o item 7 em que um de X e X' é =C=O e o outro de X e X' é =CH₂.

10. Um composto de acordo com o item 7 em que um de X e X' é =C=O e o outro de X e X' é =SO₂.

11. Um composto de acordo com o item 7 em que cada um de R¹ e R², independentemente entre si, é metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, ciclopentoxi, ciclo-hexoxi, ciclo-heptoxi, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo ou ciclopropilmetoxi.

12. Um composto de acordo com o item 1 em que um de R⁴ e R⁵ é:



em que *z* é 0 ou 1 desde que *z* não seja 0 quando (i) R³ é -SO₂-Y-COZ ou -CN, e (ii) R⁴ ou R⁵ é hidrogénio; R⁶, quando tomado independentemente de R⁷, é hidrogénio; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18

átomos de carbono, ou alcanoílo de 2 a 5 átomos de carbono, sendo cada um destes não substituído ou substituído com halo, amino, monoalquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; benzilo; benzoílo; alcóxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono; N-morfolinocarbonilo; carbamoílo; carbamoílo N-substituído em que o substituinte é alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, ou alcanoílo de 2 a 5 átomos de carbono, sendo cada um destes não substituído ou substituído com halo, amino, monoalquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; benzilo; ou metilsulfonilo; e R^7 é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ou metilsulfonilo; ou R^6 e R^7 tomados em conjunto são $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, ou alquilideno de 1 ou 2 átomos de carbono substituído com amino, alquilamino, ou dialquilamino em que cada grupo alquilo tem de 1 a 4 átomos de carbono.

13. Um composto de acordo com o item 12 em que ambos X e X' são $=\text{C}=\text{O}$.

14. Um composto de acordo com o item 12 em que um de X e X' é $=\text{C}=\text{O}$ e o outro de X e X' é $=\text{CH}_2$.

15. A composto de acordo com o item 12 em que um de X e X' é $=\text{C}=\text{O}$ e o outro de X e X' é $=\text{SO}_2$.

16. Um composto de acordo com o item 12 em que cada um de R^1 e R^2 , independentemente entre si, é metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, ciclopentoxi, ciclo-hexoxi, ciclo-heptoxi, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo ou ciclopropilmetoxi.

17. Um composto de acordo com o item 12 em que R^6 , quando tomado independentemente de R^7 , é hidrogénio; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, ou alcanoílo de 2 a 5 átomos de carbono, sendo cada um destes não substituído ou substituído com halo, amino, monoalquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; benzilo; benzoílo; alcóxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono; N-morfolino-

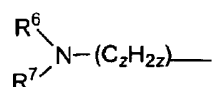
carbonilo; carbamoílo; carbamoílo N-substituído em que o substituinte é alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, ou alcanóilo de 2 a 5 átomos de carbono, sendo cada um destes não substituído ou substituído com halo, amino, monoalquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; benzilo; ou metilsulfonilo; e R^7 é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ou metilsulfonilo; ou

18. Um composto de acordo com o item 17 em que R^6 é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono; fenilo, benzilo, ou metilsulfonilo.

19. Um composto de acordo com o item 17 em que R^6 é alcanóilo de 2 a 5 átomos de carbono, não substituído ou substituído com halo, amino, monoalquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono; benzoílo; alcoxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono; N-morfolinocarbonilo; carbamoílo; e carbamoílo N-substituído em que o substituinte é metilo, etilo ou trifluorometilo; e R^7 é hidrogénio.

20. Um composto de acordo com o item 12 em que R^6 e R^7 tomados em conjunto são $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, ou alquilideno de 1 ou 2 átomos de carbono substituído com amino, alquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo tem de 1 a 4 átomos de carbono.

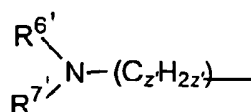
21. Um composto de acordo com o item 1 em que um de R^4 e R^5 é:



em que z é 0 ou 1 desde que z não seja 0 quando (i) R^3 é $-\text{SO}_2-\text{Y}-\text{COZ}$ ou $-\text{CN}$, e (ii) R^4 ou R^5 é hidrogénio;

R^6 , quando tomado independentemente de R^7 , é hidrogénio; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, ou alcanóilo de 2 a 5 átomos de carbono,

sendo cada um destes não substituído ou substituído com halo, amino, monoalquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; benzilo; benzoílo; alcóxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono; N-morfolinocarbonilo; carbamoílo; carbamoílo N-substituído em que o substituinte é alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, ou alcanoílo de 2 a 5 átomos de carbono, sendo cada um destes não substituído ou substituído com halo, amino, monoalquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; benzilo; ou metilsulfonilo; e R^7 é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ou metilsulfonilo; ou R^6 e R^7 tomados em conjunto são $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, ou alquilideno de 1 ou 2 átomos de carbono substituído com amino, alquilamino ou dialquilamino em que cada grupo alquilo tem de 1 a 4 átomos de carbono; e o outro de R^4 e R^5 é



em que z' é 0 ou 1;

$R^{6'}$ tem o mesmo significado, mas é seleccionado independentemente, de R^6 ; e

$R^{7'}$ tem o mesmo significado, mas é seleccionado independentemente, de R^7 .

22. Um composto de acordo com o item 21 em que ambos X e X' são $=\text{C}=\text{O}$.

23. Um composto de acordo com o item 21 em que um de X e X' é $=\text{C}=\text{O}$ e o outro de X e X' é $=\text{CH}_2$.

24. Um composto de acordo com o item 21 em que um de X e X' é $=\text{C}=\text{O}$ e o outro de X e X' é $=\text{SO}_2$.

25. Um composto de acordo com o item 21 em que cada um de R^1 e R^2 , independentemente entre si, é metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi,

ciclopentoxi, ciclo-hexoxi, ciclo-heptoxi, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo ou ciclopropilmetoxi.

26. Um composto de acordo com o item 21 em que cada um de R^6 e $R^{6'}$, independentemente entre si, é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono; fenilo, benzilo ou metilsulfonilo, e cada um de R^7 e $R^{7'}$ é hidrogénio.

27. Um composto de acordo com o item 21 em que cada um de R^6 e $R^{6'}$, independentemente entre si, é alcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, haloalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, aminoalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquilaminoalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, benzoóilo, alcoxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono, N-morfolinocarbonilo, carbamoóilo e carbamoóilo N-substituído em que o substituinte é metilo, etilo ou trifluorometilo; e cada um de R^7 e $R^{7'}$ é hidrogénio.

28. Um composto de acordo com o item 21 em que um de R^6 e $R^{6'}$ é alcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, haloalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, aminoalcanoóilo de 2 a 5 átomos de carbono, benzoóilo, alcoxicarbonilo de 2 to 5 átomos de carbono, N-morfolinocarbonilo, carbamoóilo e carbamoóilo N-substituído, em que o substituinte é metilo, etilo ou trifluorometilo; e o outro de R^6 e $R^{6'}$ é hidrogénio, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono; fenilo, benzilo ou metilsulfonilo; e cada um de R^7 e $R^{7'}$ é hidrogénio.

29. Um composto de acordo com o item 1 que é um isómero (S)- substancialmente quiralmemente puro ou um isómero (R)- substancialmente quiralmemente puro.

30. Um composto de acordo com o item 1 que é uma mistura do isómero (S)- e do isómero (R)-.

31. O método de inibição de PDE IV num mamífero, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um isómero (R)- ou (S)- substancialmente quiralmemente puro de um composto de acordo com o item 1, ou uma mistura dos referidos isómeros.

32. Um método de redução ou inibição de níveis indesejáveis de TNF α num mamífero, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um isómero (R)- ou (S)- substancialmente quiralmente puro de um composto de acordo com o item 1, ou uma mistura dos referidos isómeros.

33. Um método de redução ou inibição de níveis indesejáveis de metaloproteínases de matriz num mamífero, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um isómero (R)- ou (S)- substancialmente quiralmente puro de um composto de acordo com o item 1, ou uma mistura dos referidos isómeros.

34. Um método de tratamento num mamífero de uma doença seleccionada do grupo que consiste em doenças inflamatórias, doença autoimune, artrite, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, úlcera aftosa, caquexia, doença do enxerto contra o hospedeiro, asma, síndrome da dificuldade respiratória do adulto e síndrome de imunodeficiência adquirida, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um isómero (R)- ou (S)- substancialmente quiralmente puro de um composto de acordo com o item 1, ou uma mistura dos referidos isómeros.

35. Um método de tratamento do cancro num mamífero, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um isómero (R)- ou (S)- substancialmente quiralmente puro de um composto de acordo com o item 1, ou uma mistura dos referidos isómeros.

36. Um método de tratamento de angiogénese indesejável num mamífero, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um isómero (R)- ou (S)- substancialmente quiralmente puro de um composto de acordo com o item 1, ou uma mistura dos referidos isómeros.

37. Uma composição farmacêutica que compreende (i) uma quantidade de um isómero (R)- ou (S)- substancialmente quiralmente puro de um composto de acordo com o item 1, ou uma mistura dos referidos isómeros, que sob administração num regime de dose única ou múltipla é farmacêuticamente eficaz, e (ii) um transportador farmacêuticamente aceitável para esse efeito.

REIVINDICAÇÕES

1. Ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida, ou um seu sal de adição de ácido, para uso no tratamento de uma doença autoimune.

2. Ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida para o uso de acordo com a reivindicação 1, em que a doença autoimune é doença do enxerto contra o hospedeiro ou artrite reumatóide.

3. Ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida para o uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, a qual é preparada para ser administrada oralmente.

4. Ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida para o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-2, a qual é preparada para ser administrada parentericamente.

5. Ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida para o uso de acordo com a reivindicação 4, a qual está presente como uma forma farmacêutica que compreende de 1 a 100 mg de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida.

6. Ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida para o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, a qual é preparada para ser administrada em combinação com um segundo agente terapêutico.

7. Ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida para o uso de acordo com a reivindicação 6, em que o segundo agente terapêutico é um esteróide.

Lisboa, 2012-04-12