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

(21) **PI0609419-8 A2**

* B R P I 0 6 0 9 4 1 9 A 2 *

(22) Data de Depósito: 31/03/2006
(43) Data da Publicação: 30/03/2010
(RPI 2047)

(51) Int.Cl.:
C07D 413/14 (2010.01)
A61K 31/4545 (2010.01)
A61K 31/4725 (2010.01)
A61K 31/5377 (2010.01)
A61P 7/02 (2010.01)
A61P 9/10 (2010.01)
C07D 471/04 (2010.01)
C07D 513/04 (2010.01)

(54) Título: **DERIVADOS DE TIAMINA**

(30) Prioridade Unionista: 31/03/2005 JP 2005-100335

(73) Titular(es): DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

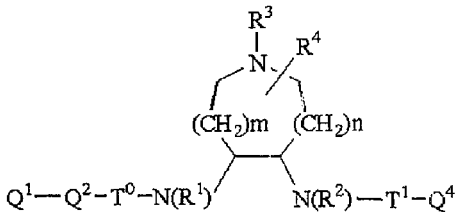
(72) Inventor(es): AKIYOSHI MOCHIZUKI, TSUTOMU NAGATA

(74) Procurador(es): NELLIE ANNE DANIEL SHORES

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006306930 de 31/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/106963de 12/10/2006

(57) Resumo: DERIVADOS DE TIAMINA. É fornecido um composto inédito com uma forte potência de inibição de EXa e capaz de apresentar um excelente efeito antitrombótico através de administração oral. São fornecidos compostos da fórmula geral: (1) em que cada R^1 e R^2 independentemente são um átomo de hidrogênio, hidroxila, um alguila ou um alcóxi; Q^1 é um grupo hidrocarboneto condensado bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado opcionaimente substituído ou um grupo heterocíclico condensado bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado opcionalmente substituído etc.; Q^2 é uma ligação simples, um alquileno C_1-C_6 linear ou ramificado, um alquenileno C_2-C_6 linear ou ramificado, etc.; cada um de R^3 e R^4 é um alquila, etc.; cada um de tu e n é um número de O a 3; Q^4 é um arila; e cada um de T^0 e T^1 é carbonila, etc., e fornecidos produtos farmacêuticos compreendendo qualquer um dos compostos.



(1)

Pet 020070154355
PI 0609499-8

"DERIVADOS DE TIAMINA"

Campo da invenção

A presente invenção diz respeito a um composto inédito que inibe fator X de coagulação sanguínea ativado (daqui em diante, abreviado como "FXa") para apresentar um potente efeito anticoagulante e que pode ser administrado oralmente, ou um inibidor da coagulação sanguínea ou um agente profilático e/ou terapêutico para trombose ou embolia, que compreende o composto na forma de um ingrediente ativo.

Antecedentes da Invenção

Em angina instável, infarto cerebral, embolia cerebral, infarto do miocárdio, infarto pulmonar, embolia pulmonar, doença de Buerger, trombose de veia profunda, síndrome de coagulação intravascular disseminada, formação do trombo após substituição da válvula artificial, reoclusão depois da angioplastia, formação do trombo durante circulação extracorpórea e similares, melhoria da coagulabilidade sangüínea é um dos fatores cruciais. Portanto, existe uma demanda de anticoagulantes excelentes que têm excelente capacidade de resposta a dose, sustentabilidade, menor risco de hemorragia e poucos efeitos colaterais, e podem apresentar imediatamente efeitos satisfatórios, mesmo quando administrados oralmente (Documento não patente 1).

Entre vários estudos de anticoagulantes com base no mecanismo de ação, sugere-se que inibidores de FXa têm um potencial para ser excelentes anticoagulantes. O sistema de coagulação sangüínea compreende uma série de reações nas

quais uma grande quantidade de trombina é produzida por meio de um processo de amplificação com uma reação enzimática de múltiplos estágios para formar fibrina insolúvel. Em um sistema endógeno, após uma reação de múltiplos estágios seguindo a ativação de um fator de contato, fator ativado IX ativa o fator X em uma membrana fosfolipídica na presença do fator VIII ativado e íons de cálcio. Em um sistema endógeno, fator VII ativado ativa o fator X na presença de um fator do tecido. Em outras palavras, a ativação do fator X no FXa no sistema de coagulação é uma reação essencial para a formação de trombina. Em ambos os sistemas, o fator X ativado (FXa) degrada limitadamente protrombina para produzir trombina. Uma vez que a trombina produzida ativa os fatores coagulação à montante, a geração de trombina é amplificada ainda mais. Conforme da forma descrita anteriormente, uma vez que o sistema de coagulação à montante de FXa é dividido em um sistema endógeno e um sistema endógeno, a inibição das enzimas no sistema de coagulação à montante de FXa não pode suprimir suficientemente a produção de FXa e, conseqüentemente, trombina é produzida. Nesse ínterim, uma vez que o sistema de coagulação envolve reações de alta amplificação, a supressão do sistema de coagulação pode ser eficientemente obtida inibindo FXa, que é à montante da trombina, em vez de inibir a trombina já produzida (Documento não patente 2). Uma outra excelente vantagem de inibidores de FXa é que existe uma grande diferença entre a dose que é efetiva em um modelo de trombose e a dose que prolonga o tempo de sangramento em um modelo de hemorragia experimental. A partir desses resulta-

dos experimentais, entende-se que inibidores de FXa sejam anticoagulantes com baixo risco de hemorragia.

Vários compostos foram reportados como inibidores de FXa. Entretanto, sabe-se que pentassacarídeos dependentes de antitrombina III e antitrombina III, de modo geral, não podem inibir complexos de protrombinase que exercem um papel prático na formação do trombo *in vivo* (Documentos Não patente 3 a 5) e, além do mais, eles não apresentam efetividade quando administrados oralmente. Peptídeo anticoagulante de carrapato (TAP) (Documento não patente 3) e antiestasina (AST) (Documento não patente 4), que são isolados dos animais sanguessugas, tais como pequenos aracnídeos ou parasitas, também inibe FXa e inibe efeitos anti-trombóticos em modelos de trombose venosa, bem como em modelos de trombose arterial. Entretanto, estes compostos são peptídeos de alto peso molecular, e ineficazes quando administrados oralmente. Foram desenvolvidos inibidores de FXa de baixo peso molecular como esses, que podem ser administrados oralmente e inibir diretamente fatores de coagulação sem depender de antitrombina III.

[Documento Não patente 1] Pesquisa de Trombose, Vol. 68, pp. 507-512 (1992)

[Documento Não patente 2] Pesquisa de Trombose, Vol. 15, pp. 617-629 (1979)

[Documento Não patente 3] Science, Vol. 248, pp. 593-596 (1990)

[Documento Não patente 4] Journal of Biological Chemistry, Vol. 263, pp. 10162-10167 (1988).

Revelação da invenção

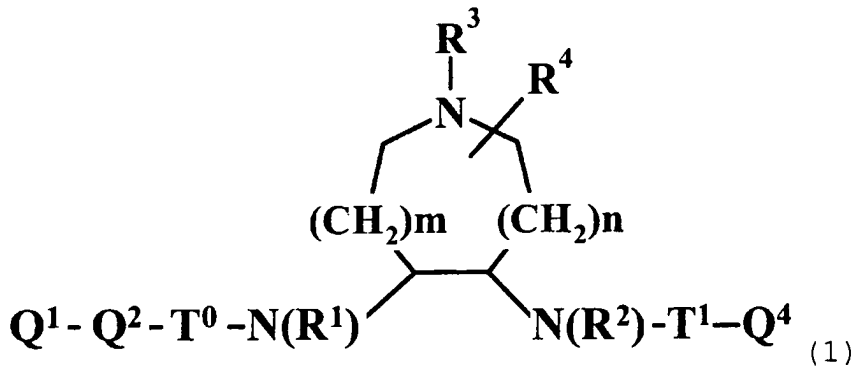
Problema a ser resolvido pela Invenção

Então, um objetivo da presente invenção é fornecer um composto inédito que tenha um efeito de inibição de FXa potente e apresente excelente capacidade de absorção mediante administração oral.

Meios para resolver o problema

Os inventores da presente invenção conduziram uma investigação a respeito da síntese de um inibidor de FXa inédito e dos seus efeitos farmacológicos e, conseqüentemente, descobriram um derivado de triamina, um sal deste, um solvato e um N-óxido do derivado e o sal, que apresentam um efeito de inibição de FXa potente e um efeito anticoagulante potente. Os inventores também descobriram que estes compostos são usados como um agente profilático e terapêutico para várias doenças atribuídas a trombose e embolia, uma vez que elas apresentam excelente capacidade de absorção mesmo mediante administração oral e, assim impedir fortemente de FXa apresentar um efeito anticoagulante potente e efeito antitrombótico. Assim, os inventores completam a presente invenção.

Então, a presente invenção fornece um composto representado pela fórmula geral (1):



(1)

um sal deste, um solvato do composto ou o sal ou um N-óxido do composto ou o sal,

em que R^1 e R^2 cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi;

Q^1 representa um grupo hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado que pode ser substituído;

Q^2 representa uma ligação simples, um grupo alquileno de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquenileno de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo alquinileno de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo de hidrocarboneto de 5 a 6 membros cíclico, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo de hidrocarboneto fundido

bicíclico ou tricíclico, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído;

R^3 e R^4 são substituídos no átomo de carbono ou átomo de nitrogênio no anel, e cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um átomo de halogênio, um grupo halogenoalquila, um grupo ciano, um grupo cianoalquila, um grupo amino, um grupo aminoalquila, um grupo N-alquilaminoalquila, um grupo N,N-dialquilaminoalquila, um grupo acila, um grupo acilalquila, um grupo acilamino que pode ser substituído, um grupo alcoxiimino, um grupo hidroxiimino, um grupo acilaminoalquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo hidroxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alcoxicarbonilalquila, um grupo alcoxicarbonilalquilamino, um grupo carboxialquilamino, um grupo alcoxicarbonilamino, um grupo alcoxicarbonilaminoalquila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N-alquenilcarbamoíla, um grupo N-alquenilcarbamoilalquila, um grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoíla, um grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoilalquila, um grupo N-alcoxicarbamoíla, um grupo N-alquil N-alcoxicarbamoíla, um grupo N-alcoxicarbamoilalquila, um grupo N-alquil-N-alcoxicarbamoilalquila, um grupo carbazoíla que pode ser substituído com 1 a 3 gru-

pos alquila, um grupo alquilsulfonila que pode ser substituído com um átomo de halogênio, um grupo alquilsulfonilalquila, um grupo carbonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo carbamoilalquila, um grupo N-alquilcarbamoilalquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilalquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo carbamoiloxialquila, um grupo N-alquilcarbamoiloxialquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoiloxialquila, um grupo carbonilalquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo carboniloxialquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo arila, um grupo aralquila, um grupo heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo alquila heterocíclico de 3- a 6-membros que pode ser substituído, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo arilsulfonilamino, um grupo alquilsulfonilaminoalquila, um grupo arilsulfonilaminoalquila, um grupo alquilsulfonilaminocarbonila, um grupo arilsulfonilaminocarbonila, um grupo alquilsulfonilaminocarbonilalquila, um grupo arilsulfonilaminocarbonilalquila, um grupo oxo, um grupo carbamoilóxi, um grupo aralquilóxi, um grupo carboxialquilóxi, um grupo alcoxicarbonilalquilóxi, um grupo aciloxi, um grupo aciloxialquila, um grupo arilsulfonila, um grupo alcoxicarbonilalquilsulfonila, um grupo carboxialquilsulfonila, um grupo alcoxicarbonilacila, um grupo alcoxialquiloxicarbonila, um grupo hidroxiacila, um grupo alcoxiacila, um grupo halogenoacila, um grupo carboxiacila, um grupo aminoacila, um grupo aciloxiacila, um grupo aciloxialquilsulfonila, um grupo hi-

droxialquilsulfonila, um grupo alcoxialquilsulfonila, um grupo sulfonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo N-alquilaminosulfonila, um grupo N,N-dialquilaminosulfonila, um grupo óxi heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo N-alquilaminoacila, um grupo N,N-dialquilaminoacila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilacila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilsulfonila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo alquilsulfonilacila, um grupo N-arilcarbamoíla, um grupo carbamoíla heterocíclico de N-3 a 6 membros, um grupo N-alquil-N-arilcarbamoíla, um grupo carbamoíla heterocíclico N - alquil-N-3- a 6-membros, um grupo N-arilcarbamoilalquila, um grupo carbamoilalquila heterocíclico N-3- a 6-membros, um grupo N-alquil-N-arilcarbamoilalquila, um grupo carbamoilalquila heterocíclico N-alquil-N de 3 a 6 membros, um grupo N-alquilaminooxalila, um grupo N,N-dialquilaminooxalila, um grupo aminocarbotioíla, um grupo N-alquilaminocarbotioíla, um grupo N,N-dialquilaminocarbotioíla, um grupo alcoxialquil(tiocarbonila), um grupo alquiltioalquila ou um grupo N-acil-N-alquilaminoalquila, ou R^3 e R^4 são unidos para representar um grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono, um grupo alquenileno tendo 2 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenodioxi tendo 1 a 5 átomos de carbono, ou um grupo carbonildióxi;

m e n cada qual independentemente representa um número inteiro de 0 a 3;

Q^4 representa um grupo arila que pode ser substi-

tuído, um grupo arilalquenila que pode ser substituído, um grupo arilalquinila que pode ser substituído, um grupo heteroarila que pode ser substituído, um grupo heteroarilalquenila que pode ser substituído, um grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado que pode ser substituído;

T^0 representa um grupo carbonila ou um grupo tiocarbonila; e

T^1 representa um grupo carbonila, um grupo sulfonila, um -C(=O)-C(=O)-N(R')- um grupo, um -C(=S)-C(=O)-N(R')- um grupo, um -C(=O)-C(=S)-N(R')- um grupo, um -C(=S)-C(=S)-N(R')- grupo (em que R' representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi), um -C(=O)-A^1-N(R'')- grupo (em que A^1 representa um grupo alquileno C_{1-5} que pode ser substituído; e R'' representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi), um -C(=O)-NH- um grupo, um -C(=S)-NH- um grupo, um -C(=O)-NH-NH- um grupo, um -C(=O)-A^2-C(=O)- grupo (em que A^2 representa uma ligação simples ou um grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono), um -C(=O)-A^3-C(=O)-NH- grupo (em que A^3 representa um grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono), um -C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)- um grupo, um -C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)- grupo (em que R^a representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo alcanoíla; e R^b representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi), um -C(=O)-N=N- um

grupo, um -C(=S)-N=N- um grupo, um -C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)- grupo (em que R^c representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alcanoíla, um grupo arila ou um grupo aralquila; e R^d representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi), um -C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)- grupo(em que R^e e R^f cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alcanoíla ou um grupo alquil (tiocarbonila); e R^g representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi), um -C(=O)-NH-C(=O)- um grupo, um -C(=S)-NH-C(=O)- um grupo, um -C(=O)-NH-C(=S)- um grupo, um -C(=S)-NH-C(=S)- um grupo, um -C(=O)-NH-SO_2- um grupo, um -SO_2-NH- um grupo, um -C(=NCN)-NH-C(=O)- um grupo, um -C(=S)-C(=O)- grupo ou um grupo tiocarbonila.

Além do mais, a presente invenção fornece um medicamento contendo o composto representado pela fórmula geral (1), o seu sal, o solvato do composto ou o sal, ou o N-óxido do composto ou o sal, e particularmente fornece um inibidor do fator X de coagulação do sangue ativado, um anticoagulante, um agente profilático e/ou terapêutico para trombose ou embolia, e um agente profilático e/ou terapêutico para infarto cerebral, embolia cerebral, infarto do miocárdio, angina pectoris, infarto pulmonar, embolia pulmonar, doença de Buerger, trombose de veia profunda, síndrome de coagulação intravascular disseminada, substituição válvula/junta artificial depois da formação do trombo, formação do trombo e reoclusão depois da angioplastia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), síndrome da disfunção de múlti-

plos órgãos (MODS), formação do trombo durante circulação extracorpórea, ou coagulação do sangue mediante retirada do sangue.

Também, a presente invenção fornece um intermediário para produzir composto (1) representado pela fórmula geral (1).

A presente invenção fornece o uso do composto representado pela fórmula geral (1), o seu sal, o solvato do composto ou o sal, ou o N-óxido do composto ou o sal, para a fabricação de um medicamento.

Além do mais, a presente invenção fornece um método de tratar trombose ou embolia, compreendendo administrar uma quantidade efetiva do composto representado pela fórmula geral (1), o seu sal, o solvato do composto ou o sal, ou o N-óxido do composto ou o sal.

Efeito da invenção

O derivado de triamina da presente invenção apresenta um efeito inibitório potente no fator X de coagulação sanguínea ativada, e apresenta excelente capacidade de absorção oral. Assim, o derivado de triamina da invenção é usado como um medicamento, um inibidor do fator X de coagulação do sangue ativado, um anticoagulante, um agente profilático e/ou terapêutico para trombose ou embolia, um agente profilático e/ou terapêutico para doenças trombóticas, e um agente profilático e/ou terapêutico para infarto cerebral, embolia cerebral, infarto do miocárdio, angina pectoris, infarto pulmonar, embolia pulmonar, doença de Buerger, trombose de veia profunda, síndrome de coagulação intravascular

disseminada, formação do trombo após a substituição da válvula ou junta artificial, formação do trombo e reoclusão depois da angioplastia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS), formação do trombo durante circulação extracorpórea, ou coagulação do sangue mediante retirada do sangue.

Melhor Modo para Realizar a Invenção

Daqui em diante, os substituintes para o derivado de triamina da presente invenção representado pela fórmula geral (1) serão descritos.

[Grupo Q^4]

O grupo Q^4 significa um grupo arila que pode ser substituído, um grupo arilalquenila que pode ser substituído, um grupo arilalquinila que pode ser substituído, um grupo heteroarila que pode ser substituído, um grupo heteroarilalquenila que pode ser substituído, um grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado que pode ser substituído.

Com relação ao grupo Q^4, o grupo arila pode incluir um grupo arila tendo 6 a 14 átomos de carbono, tais como um grupo fenila, um grupo naftila, um grupo antrila, e um grupo fenantrila. O grupo arilalquenila significa um grupo constituído por um grupo arila tendo 6 a 14 átomos de carbono e um grupo alquenileno tendo 2 a 6 átomos de carbono, e pode incluir um grupo estirila. O grupo arilalquinila significa um grupo constituído por um grupo arila tendo 6 a 14

átomos de carbono e um grupo alquinileno tendo 2 a 6 átomos de carbono, e pode incluir um grupo feniletinila.

O grupo heteroarila significa um grupo monovalente aromático tendo pelo menos um heteroátomo selecionado de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio, e pode incluir um grupo heteroarila tendo 5 ou 6 átomos no total, tais como um grupo piridila, um grupo piridazinila, um grupo pirazinila, um grupo furila, um grupo tienila, um grupo pirrolila, um grupo tiazolila, um grupo oxazolila, um grupo pirimidinila e um grupo tetrazolila. O grupo heteroarilalquenila significa um grupo constituído pelo grupo heteroarila da forma descrita anteriormente e um grupo alquenileno tendo 2 a 6 átomos de carbono, e pode incluir um grupo tieniletenila e um grupo piridiletenila.

O grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, representa um grupo monovalente derivado de um hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, e o hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, representa um hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico formado condensando 2 ou 3 dos mesmos ou de diferentes tipos de hidrocarbonetos cíclicos de 5 a 6 membros saturado ou insaturado. O hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros saturado ou insaturado neste caso pode incluir, por exemplo, ciclopentano, ciclopenteno, cicloexano, cicloexeno, cicloexadieno, benzeno e similares. Exemplos específicos do grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, podem incluir um grupo indenila, um grupo indanila,

um grupo tetraidronaftila, um grupo naftila e similares. Além disso, a posição na qual o grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado é anexado a T^1 na fórmula geral (1) não é particularmente limitada.

O grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, representa um grupo monovalente derivado de um anel heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado e o anel heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado representa qualquer dos seguintes (1) a (3):

(1) Um anel heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico formado por condensação de 2 ou 3 dos mesmos ou de diferentes tipos de anéis heterocíclicos de 5 a 7 membros saturados ou insaturados;

(2) Um anel heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico formado por condensação de um anel heterocíclico de 5 a 7 membros saturado ou insaturado, e 1 ou 2 hidrocarbonetos cíclicos de 5 a 6 membros saturados ou insaturados; e

(3) Um anel heterocíclico fundido tricíclico formado por condensação de dois anéis heterocíclicos de 5 a 7 membros saturados ou insaturados e um hidrocarboneto cíclico, de 5 a 6 membros saturado ou insaturado.

A posição na qual o grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado é anexado a T^1 na fórmula geral (1) não é particularmente limitada.

O anel heterocíclico de 5 a 7 membros saturado ou insaturado supramencionado representa um anel heterocíclico

tendo pelo menos um heteroátomo selecionado de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio, e pode especificamente incluir furano, pirrol, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, oxazolidina, tiazol, tiadiazol, furazano, pirano, piridina, pirimidina, piridazina, pirrolidina, piperazina, piperidina, oxazina, oxadiazina, morfolina, tiazina, tiadiazina, tiomorfolina, tetrazol, triazol, triazina, tiadiazina, oxadiazina, azepina, diazepina, triazepina, tiazepina, oxazepina e similares. Além do mais, o hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros saturado ou insaturado representa a mesma espécie como o hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros saturado ou insaturado, exemplificado para o grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado. Exemplos específicos do grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado pode incluir um grupo benzofurila, um grupo isobenzofurila, um grupo benzotienila, um grupo indolila, um grupo indolinila, um grupo isoindolila, um grupo isoindolinila, um grupo indazolila, um grupo quinolila, um grupo diidroquinolila, um grupo 4-oxodiidroquinolila (diidroquinolin-4-ona), um grupo tetraidroquinolila, um grupo isoquinolila, um grupo tetraidroisoquinolila, um grupo cromenila, um grupo cromanila, um grupo isocromanila, um grupo um 4H-4-oxobenzopiranila, um 3,4-diidro-4H-4-oxobenzopiranila um grupo, um grupo 4H-quinolidinila, um grupo quinazolinila, um grupo diidroquinazolinila, um grupo tetraidroquinazolinila, um grupo quinoxalinila, um grupo tetraidroquinoxalinila, um grupo cinolinila, um grupo tetraidrocinolinila, um grupo indolidinila, um

grupo tetraidroindolidinila, um grupo benzotiazolila, um grupo tetraidrobenzotiazolila, um grupo benzoxazolila, um grupo benzisotiazolila, um benzisoxazolila um grupo, um grupo benzimidazolila, um grupo naftilidinila, um grupo tetraidronaftilidinila, um grupo tienopiridila, um grupo tetraidrotienopiridila, um grupo tiazolpiridila, um grupo tetraidrotiazolpiridila, um grupo tiazolpiridazinila, um grupo tetraidrotiazolpiridazinila, um grupo pirrolpiridila, um grupo diidropirrolpiridila, um grupo tetraidropirrolpiridila, um grupo pirrolpirimidinila, um grupo diidropirrolpirimidinila, um grupo piridoquinazolinila, um grupo diidropiridoquinazolinila, um grupo piridopirimidinila, um grupo tetraidropiridopirimidinila, um grupo piranotiazolila, um grupo diidropiranotiazolila, um furopiridila um grupo, um grupo tetraidrofuropiridila, um grupo oxazolpiridila, um grupo tetraidrooxazolpiridila, um grupo oxazolpiridazinila, um grupo tetraidrooxazolpiridazinila, um grupo pirroltiazolila, um grupo diidropirroltiazolila, um grupo pirroloxazolila, um grupo diidropirroloxazolila, um grupo tienopirrolila, um grupo tiazolpirimidinila, um 4-oxotetraidrocinolinila um grupo, um grupo 1,2,4-benzotiadiazinila, um grupo 1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, um grupo 1,2,4-benzoxadiazinila, um grupo ciclopentapiranila, um grupo tienofuranila, um grupo furanopiranila, um grupo piridooxazolila, um grupo pirazoloxazolila, um grupo imidazotiazolila, um grupo imidazopiridila, um grupo tetraidroimidazopiridila, um grupo pirazinopiridazinila, um grupo benzisoquinolila, um grupo furocinolila, um grupo pirazoltiazolpiridazinila, um grupo tetraidropirazol-

tiazolpiridazinila, um grupo hexaidrotiazolpiridazinopiridazinila, um grupo imidazoriazinila, um grupo oxazolpiridila, um grupo benzoxepinila, um grupo benzazepinila, um grupo etraidrobenzazepinila, um grupo benzodiazepinila, um grupo benzotriazepinila, um grupo tienoazepinila, um grupo tetraidrotienoazepinila, um grupo tienodiazepinila, um grupo tienotriazepinila, um grupo tiazolazepinila, um grupo tetraidrotiazolazepinila, um grupo 4,5,6,7-tetraidro-5,6-tetrametilenotiazolpiridazinila, um 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetraidrotiazolpiridazinila grupo e similares.

Não há limitação particular no tipo de condensação do grupo heterocíclico fundido. Por exemplo, o grupo naftiridinila pode ser qualquer um dos grupos 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- e 2,7-naftilaidinila; o grupo tienopiridila pode ser qualquer um de um grupo tieno[2,3-b]piridila, um grupo tieno[2,3-c]piridila, um grupo tieno[3,2-b]piridila, um grupo tieno[3,2-c]piridila, um grupo tieno[3,4-b]piridila e um grupo tieno[3,4-c]piridila; o grupo tienopirrolila pode ser qualquer de um grupo tieno[2,3-b]pirrolila e um grupo tieno[2,3-b]pirrolila; o grupo tiazolpiridila pode ser qualquer de um grupo tiazol[4,5-b]piridila, um grupo tiazol[4,5-c]piridila, um grupo tiazol[5,4-b]piridila, um grupo tiazol[5,4-c]piridila, um grupo tiazol[3,4-a]piridila e um grupo tiazol[3,2-a]piridila; o grupo tiazolpiridazinila pode ser qualquer de um grupo tiazol[4,5-c]piridazinila, um grupo tiazol[4,5-d]piridazinila, um grupo tiazol[5,4-c] piridazinila e um grupo tiazol[3,2-b]piridazinila; o grupo pirrolpiridila pode ser qualquer de um pirrol[2,3-b]piridila um gru-

po, pirrol[2,3-c]piridila, um grupo pirrol[3,2-b]piridila, um grupo pirrol[3,2-c]piridila, um grupo pirrol[3,4-b] piridila e um grupo pirrol[3,4-c]piridila; o grupo piridopirimidinila pode ser qualquer de um grupo pirido[2,3-d] pirimidinila, um grupo pirido[3,2-d]pirimidinila, um grupo pirido[3,4-d]pirimidinila, um grupo pirido[4,3-d]pirimidinila, um grupo pirido[1,2-c]pirimidinila e um grupo pirido[1,2-um]pirimidinila; o grupo piranotiazolila pode ser qualquer de um grupo pirano[2,3-d]tiazolila, um grupo pirano[4,3-d]tiazolila, um grupo pirano[3,4-d]tiazolila e um grupo pirano[3,2-d]tiazolila; o grupo furopiridila pode ser qualquer de um grupo furo[2,3-b]piridila, um grupo furo[2,3-c] piridila, um grupo furo[3,2-b]piridila, um grupo furo[3,2-c] piridila, um grupo furo[3,4-b]piridila e um grupo furo[3,4-c]piridila; o grupo oxazolpiridila pode ser qualquer de um grupo oxazol[4,5-b]piridila, um grupo oxazol[4,5-c]piridila, um grupo oxazol[5,4-b]piridila, um grupo oxazol[5,4-c] piridila, um grupo oxazol[3,4-a]piridila e um grupo oxazol[3,2-a]piridila; o grupo oxazolpiridazinila pode ser qualquer de um grupo oxazol[4,5-c]piridazinila, um grupo oxazol[4,5-d]piridazinila, um grupo oxazol[5,4-c]piridazinila e um grupo oxazol[3,4-b]piridazinila; o grupo pirroltiazolila pode ser qualquer de um grupo pirrol[2, 1-b]tiazolila, um grupo pirrol[1,2-c]tiazolila, um grupo pirrol[2,3-d]tiazolila, um grupo pirrol[3,2-d]tiazolila e um grupo pirrol[3,4-d] tiazolila; o grupo pirroloxazolila pode ser qualquer de um grupo pirrol[2, 1-b]oxazolila, um grupo pirrol[1,2-c]oxazolila, um grupo pirrol[2,3-d]oxazolila, um grupo pirrol[3,2-d] oxazo-

lila e um grupo pirrol[3,4-d]oxazolila; o grupo benzazepinila pode ser qualquer de um grupo 1H-1-benzazepinila, um 1H-2-benzazepinila e um grupo 1H-3-benzazepinila, ou pode ser um grupo benzazepinila do tipo derivado de diidro-oxo, tal como um grupo 4,5-diidro-1-oxo-1H-2-benzazepinila; o grupo benzodiazepinila pode ser qualquer de um grupo 1H-1,3-benzodiazepinila, um grupo 1H-1,4-benzodiazepinila e um grupo 1H-1,5-benzodiazepinila, ou pode ser um grupo benzodiazepinila tipo derivado de diidro-oxo, tal como grupo 4,5-diidro-4-oxo-1H-1,3-benzodiazepinila; o grupo benzotriazepinila pode ser qualquer de um grupo 1H-1,3,4-benzotriazepinila e um grupo 1H-1,3,5-benzotriazepinila, ou pode ser um grupo benzotriazepinila tipo derivado de diidro-oxo, tal como um grupo 4,5-diidro-5-oxo-1H-1,3,4- benzotriazepinila; o grupo tienoazepinila pode ser qualquer de um grupo tieno[2,3-b]azepinila, um grupo tieno[2,3-c]azepinila, um grupo tieno[2,3-d]azepinila, um grupo tieno[3,2-c]azepinila e um grupo tieno[3,2-b]azepinila, ou pode ser um grupo tienoazepinila tipo derivado de diidro-oxo, tal como grupo 5,6,7,8-tetraidro-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]azepinila; o grupo tienodiazepinila ou o grupo tienotriazepinila também pode ser de qualquer forma fundida, ou pode ser um grupo do tipo derivado de diidro-oxo; o grupo benzotiazepinila pode ser qualquer de um grupo 1H-1-benzotiazepinila, um grupo 1H-2-benzotiazepinila e um grupo 1H-3-benzotiazepinila, ou pode ser um grupo benzotiazepinila tipo derivado de diidro-oxo, tal como um grupo 4,5-diidro-1-oxo-1H-2-benzotiazepinila; e o grupo benzoxazepinila pode ser qualquer de um grupo 1H-1-

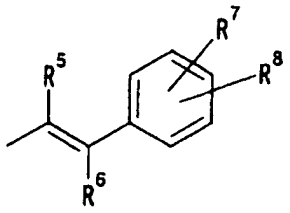
benzoxazepinila, um grupo 1H-2-benzoxazepinila e um grupo 1H-3-benzoxazepinila, ou pode ser um grupo benzoxazepinila tipo derivado de diidro-oxo, tal como um grupo 4,5-diidro-1-oxo-1H-2-benzoxazepinila. Outras formas fundidas às descritas anteriormente são também permitidas.

O grupo arila supramencionado, grupo heteroarila, grupo arilalquenila, grupo heteroarilalquenila, grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, e grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, pode respectivamente ter 1 a 3 substituintes, e exemplos dos substituintes podem incluir grupo hidróxi, um átomo de halogênio, tais como um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo, grupo halogenoalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono e substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, grupo amino, grupo ciano, grupo aminoalquila, grupo nitro, grupo hidroxialquila (por exemplo, um grupo hidroximetila, um grupo 2-hidroxietila, etc.), grupo alcoxialquila (por exemplo, um grupo metoximetila, um grupo 2-metoxietila, etc.), grupo carbóxi, grupo carboxialquila (por exemplo, um grupo carboximetila, um grupo 2-carboxietila, etc.), grupo alcoxicarbonilalquila (por exemplo, um grupo metoxicarbonilmetila, um grupo etoxicarbonilmetila, etc.), grupo acila (por exemplo, grupo alcanoíla, tais como grupo formila, um grupo acetila ou um grupo propionila), grupo amidino, grupo hidroxiamidino (um grupo amino(hidroxiimino)metila), grupo alquila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo metila, um grupo etila, etc.),

grupo alcóxi de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo metóxi, um grupo etóxi, etc.), grupo amidino substituído com grupo alquila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo imino(metilamino) metila, etc.), grupo amidino substituído com grupo alcóxi de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo amino(metoxiimino) metila, etc.), grupo amidino substituído com grupo alcoxicarbonila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 2 a 7 átomos de carbono (por exemplo, um grupo amino(metoxicarbonilimino) metila, um grupo amino(etoxicarbonilimino) metila, etc.), grupo alquenila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 2 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo vinila, um grupo alila, etc.), um grupo alquinila de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo etinila, um grupo propinila, etc.), grupo alcoxicarbonila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 2 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, etc.), grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla substituído no átomo de nitrogênio com grupo alquila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo metilcarbamoíla, um grupo etilcarbamoíla, um grupo dimetilcarbamoíla, um grupo etilmetilcarbamoíla, etc.), grupo mono- ou dialquilamino substituído com grupo alquila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo etilamino, um grupo dimetilamino, um grupo metiletila-

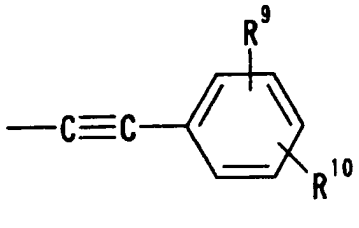
mino), e grupo heterocíclico contendo nitrogênio de 5 a 6 membros (por exemplo, um grupo pirrolidinila, um grupo piperidinila, um grupo piperazinila, um grupo morfolinila, etc.).

O grupo Q^4 é, entre os grupos supramencionados, preferivelmente os 12 grupos seguintes (a) a (l). A saber, os seguintes são exemplificados como grupos preferidos.



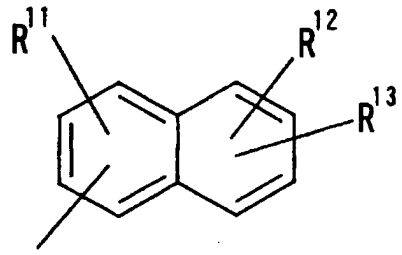
(a)

em que R^5 e R^6 cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo alcoxicarbonila, grupo alcoxicarbonilalquila, ou grupo fenila que pode ser substituído com grupo ciano, grupo hidróxi, um átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alcóxi; e R^7 e R^8 cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou grupo alcoxicarbonilalquila;



(b)

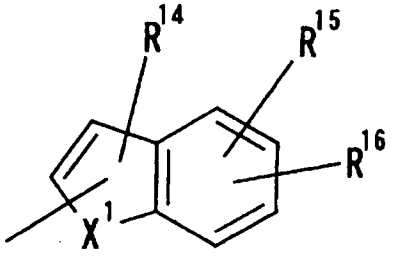
em que R^9 e R^{10} cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou grupo alcoxicarbonilalquila;



(c)

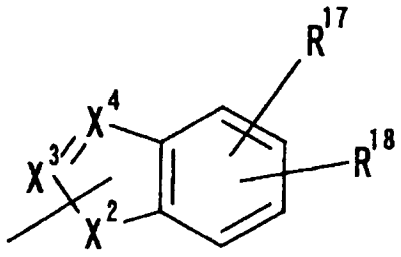
em que R^{11}, R^{12} e R^{13} cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou

grupo alcoxicarbonilalquila;



(d)

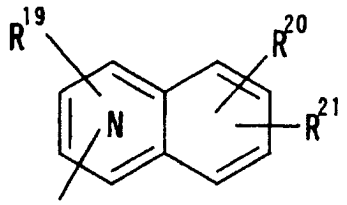
em que X^1 representa CH_2, CH, NH, NOH, N, O ou S; e R^{14}, R^{15} e R^{16} cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou grupo alcoxicarbonilalquila;



(e)

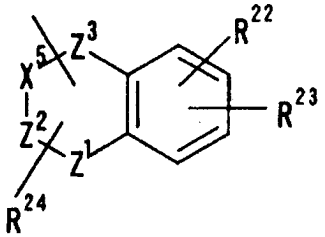
em que X^2 representa NH, N, O ou S; X^3 representa N, C ou CH; X^4 representa N, C ou CH; e R^{17} e R^{18} cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi,

grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou grupo alcoxicarbonilalquila, desde que os casos onde X^3 e X^4 representam indiferentemente C e CH, e onde ambos representam C ou CH sejam excluídos;



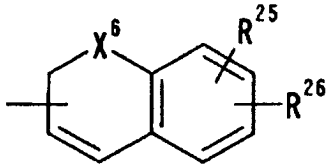
(f)

em que N indica que 1 ou 2 átomos de carbono do anel substituído com R^{19} foram substituídos com um átomo de nitrogênio; e R^{19}, R^{20} e R^{21} cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou grupo alcoxicarbonilalquila;



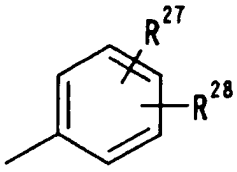
(g)

em que X^5 representa CH_2, CH, N ou NH; Z^1 representa N, NH ou O; Z^2 representa CH_2, CH, C ou N; Z^3 representa CH_2, CH, S, SO_2 ou C=O; X^5-Z^2 indica que X^5 e Z^2 são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples ou uma ligação dupla; R^{22} e R^{23} cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou grupo alcoxicarbonilalquila; e R^{24} representa um átomo de hidrogênio ou grupo alquila;



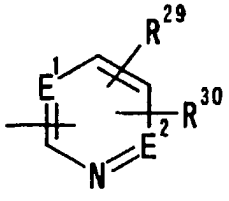
(h)

em que X^6 representa O ou S; e R^{25} e R^{26} cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou grupo alcoxicarbonilalquila;



(i)

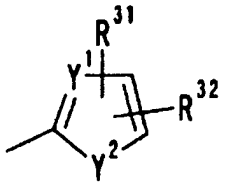
em que R^{27} e R^{28} cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou grupo alcoxicarbonilalquila;



(j)

em que E^1 e E^2 cada qual independentemente representa N ou CH; e R^{29} e R^{30} cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-

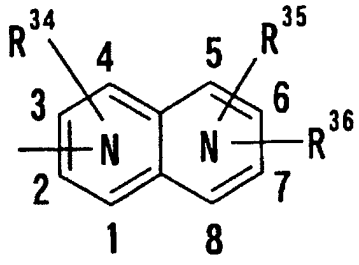
dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou grupo alcoxicarbonilalquila;



(k)

em que Y^1 representa CH ou N; Y^2 representa -$N(R^{33})$- (em que R^{33} representa um átomo de hidrogênio ou grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono), O ou S; e R^{31} e R^{32} cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou grupo alcoxicarbonilalquila;

e o seguinte grupo



(l)

em que os números 1 a 8 indicam posições, cada N indica que qualquer um dos átomos de carbono na posição 1 a 4 e qualquer um dos átomos de carbono na posição 5 a 8 foram

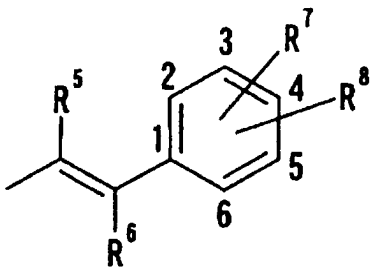
respectivamente substituídos com um átomo de nitrogênio; e R^{34}, R^{35} e R^{36} cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou grupo alcoxicarbonilalquila.

Daqui em diante, os grupos supradescritos serão descritos adicionalmente.

O átomo de halogênio descrito por R^5 a R^{36} nos grupos supradescritos representa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo; o grupo alquila representa o grupo alquila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono; o grupo alquenila representa o grupo alquenila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 2 a 6 átomos de carbono; o grupo alquinila representa um grupo alquinila de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono; o grupo hidroxialquila representa um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com grupo hidróxi; o grupo alcóxi representa o grupo alcóxi de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono; o grupo alcoxialquila representa um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um do grupo alcóxi C_1-C_6 da forma descrita anteriormente; o grupo carboxialquila representa um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormen-

te, que foi substituído com grupo carbóxi; o grupo acila representa o grupo alcanoíla tendo 1 a 6 átomos de carbono (incluindo formila), um grupo aroíla, tais como um grupo benzoíla ou um grupo naftoíla, ou um grupo arilalcanoíla no qual o grupo alcanoíla C_1-C_6 supradescrito é substituído com o grupo arila C_6-C_{14} supradescrito; o grupo N-alquilcarbamoíla representa o grupo carbamoíla tendo o grupo alquila C_1-C_6 substituído supradescrito no átomo de nitrogênio; o grupo N,N-dialquilcarbamoíla representa o grupo carbamoíla tendo dois dos grupos alquila C_1-C_6 supradescritos substituídos no átomo de nitrogênio; o grupo alcoxicarbonila representa o grupo que consiste no grupo alcóxi C_1-C_6 e grupo carbonila supradescritos; o grupo alcoxicarbonilalquila representa o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com o grupo alcoxicarbonila C_1-C_6, grupo halogenoalquila representa o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com 1 a 3 átomos de halogênio. Na descrição anterior, a posição de substituição não é particularmente limitada.

Com relação ao seguinte grupo:



(a)

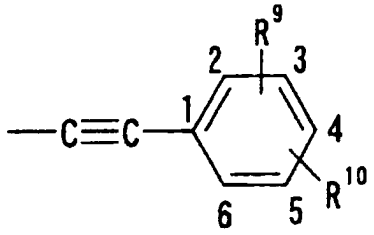
em que R^5, R^6, R^7 e R^8 têm o mesmo significado su-

pradefinido; números 1 a 6 indicam posições,

R^5 e R^6 são preferivelmente cada qual independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou grupo halogenoalquila. R^5 e R^6 são cada qual mais preferivelmente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou grupo alquila; neste caso, o átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, e o grupo alquila é preferivelmente um grupo metila. Além do mais, R^7 e R^8 são preferivelmente de maneira tal que um deles seja um átomo de hidrogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila, e é particularmente preferível que o outro seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro e um átomo de bromo, o grupo alquila é preferivelmente um grupo metila, e o grupo alquinila é de forma particularmente preferível um grupo etinila. Como grupos específicos representados pela fórmula anterior, um grupo cloroestirila, um grupo fluorestirila, um grupo bromoestirila, um grupo metilestirila, um grupo etinilestirila e similares podem ser mencionados como exemplos preferidos, e a posição nesses grupos na qual o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é substituído não é particularmente limitada, mas a posição 4 na fórmula anterior é particularmente preferida. Especificamente, um grupo 4-cloroestirila, um grupo 4-fluorestirila, um

grupo 4-bromoestirila, um 4-grupo metilestirila, um 4-etinilestirila grupo, um grupo (-flúor-4- cloroestirila, um grupo α-flúor-4- fluorestirila, um grupo α-flúor-4-bromoestirila e similares podem ser mencionados como grupos preferidos.

No grupo seguinte:



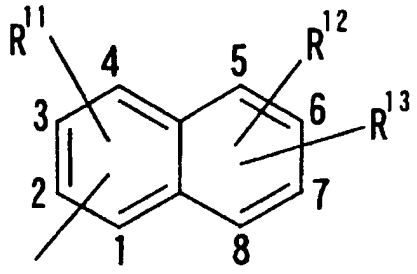
(b)

em que R^9 e R^{10} têm o mesmo significado supradefinido; e os números 1 a 6 indicam posições,

R^9 e R^{10} são preferivelmente cada qual independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Além do mais é preferível que R^9 seja um átomo de hidrogênio, e R^{10} seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, o grupo alquila é preferivelmente um grupo metila, e o grupo alquinila é de forma particularmente preferível um grupo etinila. Como grupos específicos representados pela fórmula anterior, um grupo clorofeniletinila, um grupo fluorfeniletinila, um grupo bromofeniletinila, um grupo metilfeniletinila, um grupo etinilfeniletinila e similares podem ser mencionados como exemplos preferidos, e a posição na fórmula anterior na qual o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é substituído não é particularmente limi-

tada, mas a posição 4 na fórmula anterior é particularmente preferida. Especificamente, um grupo 4- clorofeniletinila, um 4-grupo fluorfeniletinila, um grupo 4- bromofeniletinila, um grupo 4- metilfeniletinila, um grupo 4- etinilfeniletinila e similares podem ser mencionados como grupos preferidos.

No grupo seguinte:



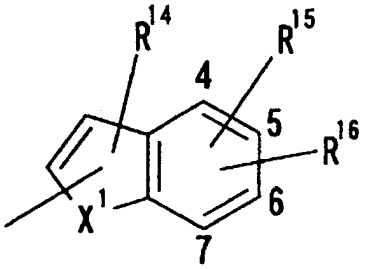
(c)

em que R^{11}, R^{12} e R^{13} têm o mesmo significado supradefinido; e os números 1 a 8 indicam posições,

R^{11}, R^{12} e R^{13} são preferivelmente cada qual independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila. R^{11} é preferivelmente um átomo de hidrogênio, grupo alquila, um átomo de halogênio ou grupo hidróxi, e de forma particularmente preferível um átomo de hidrogênio. R^{12} e R^{13} são preferivelmente de maneira tal que um deles seja um átomo de hidrogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila, e é particularmente preferível que o outro seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste

caso, o átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, o grupo alquila é preferivelmente um grupo metila, e o grupo alquinila é preferivelmente um grupo etinila. O grupo naftila anterior é preferivelmente um grupo 2-naftila, em vez de um grupo 1-naftila, e no caso de ser um grupo 2-naftila, a posição na qual o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é substituído não é particularmente limitada, mas a posição 6 ou posição 7 na fórmula anterior é preferida, com a posição 6 sendo acima de tudo preferida. Além do mais é mais preferível que o grupo naftila seja substituído com um átomo de cloro, um átomo de flúor, um átomo de bromo, grupo alquinila ou similares, e de forma particularmente preferível com um átomo de cloro, um átomo de flúor, um átomo de bromo, um grupo alquinila ou similares. Especificamente, um grupo 6-cloro-2-naftila, um grupo 6-flúor-2-naftila, um grupo 6-bromo-2-naftila, um grupo 6-etinil-2-naftila, um grupo 7-cloro-2-naftila, um grupo 7-flúor-2-naftila, um grupo 7-bromo-2-naftila, um grupo 7-etinil-2-naftila e similares podem ser mencionados como exemplos preferidos.

No grupo seguinte:



(d)

em que X^1, R^{14}, R^{15} e R^{16} têm o mesmo significado supradefinido; e os números 4 a 7 indicam posições,

X^1 é preferivelmente NH, NOH, N, O ou S, e mais preferivelmente NH, O ou S. R^{14} é preferivelmente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo acila, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla ou um grupo alquila, e R^{15} e R^{16} são preferivelmente cada qual independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila. R^{15} e R^{16} são preferivelmente de maneira tal que um deles seja um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, preferivelmente um átomo de flúor ou um átomo de cloro, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila, e é particularmente preferível que o outro seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, o grupo alquila é preferivelmente um grupo metila, e o grupo alquinila é preferivelmente um grupo etinila. A posição na qual o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é substituído não é particularmente limitada, mas a posição 4, posição 5 ou posição 6 na fórmula anterior é preferida.

Como grupos específicos representados pela fórmula anterior, exemplos preferidos podem incluir um grupo 5-cloroindolila, um grupo 5-fluorindolila, um grupo 5-bromo-

indolila, um grupo 5-etinilindolila, um grupo 5-metilindolila, um grupo 5-cloro-4-fluorindolila, um grupo 5-cloro-3-fluorindolila, um grupo 5-flúor-3-cloroindolila, um grupo 5-etinil-3-fluorindolila, um grupo 5-cloro-3-(N,N-dimetilcarbamoil) indolila, um grupo 5- flúor-3- (N,N-dimetilcarbamoil) indolila, um grupo 5-cloro-3-formilimidolila, um grupo 5-flúor-3-formilindolila, um grupo 6-cloroindolila, um grupo 6-fluorindolila, um 6- grupo bromoindolila, um grupo 6-etinilindolila, um grupo 6-metilindolila, um grupo 5-clorobenzotienila, um grupo 5-fluorbenzotienila, um grupo 5-bromobenzotienila, um grupo 5-etinilbenzotienila, um grupo 5-metilbenzotienila, um grupo 5-cloro-4-fluorbenzotienila, um grupo 6-clorobenzotienila, um grupo 6-fluorbenzotienila, um grupo 6-bromobenzotienila, um grupo 6-etinilbenzotienila, um grupo 6-metilbenzotienila, um grupo 5-clorobenzofurila, um grupo 5-fluorbenzofurila, um grupo 5-bromobenzofurila, um grupo 5-etinilbenzofurila, um grupo 5-metilbenzofurila, um grupo 5-cloro-4-fluorbenzofurila, um grupo 6-clorobenzofurila, um grupo 6-fluorbenzofurila, um grupo 6-bromobenzofurila, um grupo 6-etinilbenzofurila, um grupo 6-metilbenzofurila ou similares.

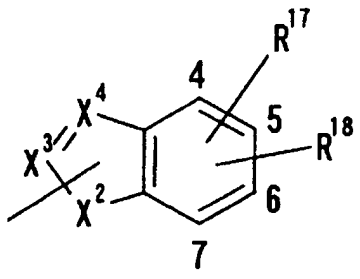
A posição na qual estes substituintes são anexados ao T^1 não é particularmente limitada, mas exemplos preferidos podem incluir a posição 2 ou posição 3 na fórmula anterior (d) é preferida. Especificamente, um grupo 5-cloroindol-2-ila, um grupo 5-fluorindol-2-ila, um grupo 5-bromoindol-2-ila, um grupo 5-etinilindol-2-ila, um grupo 5-metilindol-2-ila, um grupo 5-cloro-4-fluorindol-2-ila, um grupo 5-cloro-

3-fluorindol-2-ila, um grupo 3-bromo-5-cloroindol-2-ila, um grupo 3-cloro-5-fluorindol-2-ila, um grupo 3-bromo-5-fluorindol-2-ila, um grupo 5-bromo-3-cloroindol-2-ila, um grupo 5-bromo-3-fluorindol-2-ila, um grupo 5-cloro-3-formilindol-2-ila, um grupo 5-flúor-3-formilindol-2-ila, um grupo 5-bromo-3-formilindol-2-ila, um grupo 5-etinil-3-formilindol-2-ila, um grupo 5-cloro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ila, um grupo 5-flúor-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ila, um grupo 5-bromo-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ila, um grupo 5-etinil-3-(N,N-dimetilcarbamoil) indol-2-ila, um grupo 6-cloroindol-2-ila, um grupo 6-fluorindol-2-ila, um grupo 6-bromoindol-2-ila, um grupo 6-etinilindol-2-ila, um grupo 6-metilindol-2-ila, um grupo 5-cloroindol-3-ila, um grupo 5-fluorindol-3-ila, um grupo 5-bromoindol-3-ila, um grupo 5-etinilindol-3-ila, um grupo 5-metilindol-3-ila, um grupo 5-cloro-4-fluorindol-3-ila, um grupo 6-cloroindol-3-ila, um grupo 6-fluorindol-3-ila, um grupo 6-bromoindol-3-ila, um grupo 6-etinilindol-3-ila, um grupo 6-metilindol-3-ila, um grupo 5-clorobenzotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorbenzotiofen-2-ila, um grupo 5-bromobenzotiofen-2-ila, um grupo 5-etinilbenzotiofen-2-ila, um grupo 5-metilbenzotiofen-2-ila, um grupo 5-cloro-4-fluorbenzotiofen-2-ila, um grupo 6-clorobenzotiofen-2-ila, um grupo 6-fluorbenzotiofen-2-ila, um grupo 6-bromobenzotiofen-2-ila, um grupo 6-etinilbenzotiofen-2-ila, um grupo 6-metilbenzotiofen-2-ila, um grupo 5-clorobenzotiofen-3-ila, um grupo 5-fluorbenzotiofen-3-ila, um grupo 5-bromobenzotiofen-3-ila, um grupo 5-etinilbenzotiofen-3-ila, um grupo 5-metilbenzotiofen-3-ila, um 5-cloro-4-fluorbenzotiofen-

3-ila grupo, um grupo 6-clorobenzotiofen-3-ila, um grupo 6-fluorbenzotiofen-3-ila, um grupo 6-bromobenzotiofen-3-ila, um grupo 6-etinilbenzotiofen-3-ila, um grupo 6-metilbenzotiofen-3-ila, um grupo 5-clorobenzofuran-2-ila, um grupo 5-fluorbenzofuran-2-ila, um grupo 5-bromobenzofuran-2-ila, um grupo 5-etinilbenzofuran-2-ila grupo, um grupo 5-metilbenzofuran-2-ila, um grupo 5-cloro-4-fluorbenzofuran-2-ila, um grupo 6-clorobenzofuran-2-ila, um grupo 6-fluorbenzofuran-2-ila, um grupo 6-bromobenzofuran-2-ila, um grupo 6-etinilbenzofuran-2-ila, um grupo 6-metilbenzofuran-2-ila, um grupo 5-clorobenzofuran-3-ila, um grupo 5-fluorbenzofuran-3-ila, um grupo 5-bromobenzofuran-3-ila, um grupo 5-etinilbenzofuran-3-ila, um grupo 5-metilbenzofuran-3-ila, um grupo 5-cloro-4-fluorbenzofuran-3-ila, um grupo 6-clorobenzofuran-3-ila, um grupo 6-fluorbenzofuran-3-ila, um grupo 6-bromobenzofuran-3-ila, um grupo 6-etinilbenzofuran-3-ila, um grupo 6-metilbenzofuran-3-ila ou similares; e particularmente preferido é um grupo 5-cloroindol-2-ila, um grupo 5-fluorindol-2-ila, um grupo 5-bromoindol-2-ila, um grupo 5-etinilindol-2-ila, um grupo 5-metilindol-2-ila, um grupo 5-cloro-4-fluorindol-2-ila, um grupo 6-cloroindol-2-ila, um grupo 6-fluorindol-2-ila, um grupo 6-bromoindol-2-ila, um grupo 6-etinilindol-2-ila, um grupo 6-metilindol-2-ila, um grupo 5-cloro-3-fluorindol-2-ila, um grupo 3-bromo-5-cloroindol-2-ila, um grupo 3-cloro-5-fluorindol-2-ila, um grupo 3-bromo-5-fluorindol-2-ila, um grupo 5-bromo-3-cloroindol-2-ila, um grupo 5-bromo-3-fluorindol-2-ila, um grupo 5-cloro-3-formilindol-2-ila, um grupo 5-flúor-3-formilindol-2-ila,

um grupo 5-bromo-3-formilindol-2-ila, um grupo 5-etinil-3-formilindol-2-ila, um grupo 5-cloro-3-(N,N-dimetilcarbamoil) indol-2-ila, um grupo 5-flúor-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ila, um grupo 5-bromo-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ila, um grupo 5-etinil-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ila, um grupo 5-clorobenzotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorbenzotiofen-2-ila, um grupo 5-bromobenzotiofen-2-ila, um grupo 5-etinilbenzotiofen-2-ila, um grupo 5-metilbenzotiofen-2-ila, um grupo 5-cloro-4-fluorbenzotiofen-2-ila, um grupo 6-clorobenzotiofen-2-ila, um grupo 6-fluorbenzotiofen-2-ila, um grupo 6- bromobenzotiofen-2-ila, um grupo 6-etinilbenzotiofen-2-ila grupo, um grupo 6-metilbenzotiofen-2-ila, um grupo 5-clorobenzofuran-2-ila, um grupo 5-fluorbenzofuran-2-ila, um grupo 5-bromobenzofuran-2-ila, um grupo 5-etinilbenzofuran-2-ila, um grupo 5-metilbenzofuran-2-ila, um grupo 5-cloro-4-fluorbenzofuran-2-ila, um grupo 6-clorobenzofuran-2-ila, um grupo 6-fluorbenzofuran-2-ila, um grupo 6-bromobenzofuran-2-ila, um grupo 6-etinilbenzofuran-2-ila, ou um grupo 6-metilbenzofuran-2-ila.

No grupo seguinte:



(e)

em que X^2, X^3, X^4, R^{17} e R^{18} têm o mesmo significado

supradefinido; e os números 4 a 7 indicam posições,

X^2 é preferivelmente NH, O ou S; e X^3 e X^4 são preferivelmente de maneira tal que qualquer um deles seja CH ou C, e é particularmente preferível que um deles seja C. R^{17} e R^{18} são preferivelmente cada qual independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila. R^{17} e R^{18} são preferivelmente de maneira tal que um deles seja um átomo de hidrogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila, e é particularmente preferível que o outro seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, o grupo alquila é preferivelmente um grupo metila, e o grupo alquinila é preferivelmente um grupo etinila. A posição na qual o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é substituído não é particularmente limitada, mas a posição 5 ou posição 6 na fórmula anterior é preferida.

Como grupos específicos representados pela fórmula anterior, exemplos preferidos podem incluir um grupo 5-cloroindazolila, um grupo 5-fluorindazolila, um grupo 5-bromoindazolila, um grupo 5-etinilindazolila, um grupo 6-cloroindazolila, um grupo 6-fluorindazolila, um grupo 6-bromoindazolila, um grupo 6-etinilindazolila, um grupo 5-clorobenzimidazolila, um grupo 5-fluorbenzimidazolila, um

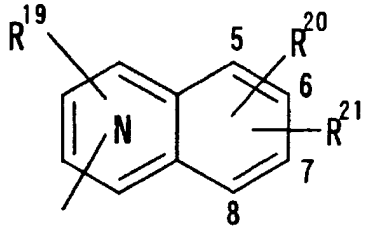
grupo 5-bromobenzimidazolila, um grupo 5-etinilbenzimidazolila, um grupo 6-clorobenzimidazolila, um grupo 6-fluorbenzimidazolila, um grupo 6-bromobenzimidazolila, um grupo 6-etinilbenzimidazolila, um grupo 5-clorobenzotiazolila, um grupo 5-fluorbenzotiazolila, um grupo 5-bromobenzotiazolila, um grupo 5-etinilbenzotiazolila, um grupo 6-clorobenzotiazolila, um grupo 6-fluorbenzotiazolila, um grupo 6-bromobenzotiazolila, um grupo 6-etinilbenzotiazolila, um grupo 5-clorobenzoxazolila, um grupo 5-fluorbenzoxazolila, um grupo 5-bromobenzoxazolila, um grupo 5-etinilbenzoxazolila, um grupo 6-clorobenzoxazolila, um grupo 6-fluorbenzoxazolila, um grupo 6-bromobenzoxazolila, um grupo 6-etinilbenzoxazolila, um grupo 5-clorobenzisotiazolila, um grupo 5-fluorbenzisotiazolila, um grupo 5-bromobenzisotiazolila, um grupo 5-etinilbenzisotiazolila, um grupo 6-clorobenzisotiazolila, um grupo 6-fluorbenzisotiazolila, um grupo 6-bromobenzisotiazolila, um grupo 6-etinilbenzisotiazolila, um grupo 5-clorobenzisoxazolila, um grupo 5-fluorbenzisoxazolila, um grupo 5-bromobenzisoxazolila, um grupo 5-etinilbenzisoxazolila, um grupo 6-clorobenzisoxazolila, um grupo 6-fluorbenzisoxazolila, um grupo 6-bromobenzisoxazolila, um grupo 6-etinilbenzisoxazolila ou similares.

A posição na qual estes substituintes são anexados ao T^1 não é particularmente limitada, mas mais preferido é um grupo 5-cloroindazol-3-ila, um grupo 5-fluorindazol-3-ila, um grupo 5-bromoindazol-3-ila, um grupo 5-etinilindazol-3-ila, um grupo 6-cloroindazol-3-ila, um grupo 6-fluorindazol-3-ila, um grupo 6-bromoindazol-3-ila, um grupo

6-etinilindazol-3-ila, um grupo 5-clorobenzimidazol-2-ila, um grupo 5-fluorbenzimidazol-2-ila, um grupo 5-bromobenzimidazol-2-ila, um grupo 5-etinilbenzimidazol-2-ila, um grupo 6-clorobenzimidazol-2-ila, um grupo 6-fluorbenzimidazol-2-ila, um grupo 6-bromobenzimidazol-2-ila, um grupo 6-etinilbenzimidazol-2-ila, um grupo 5-clorobenzotiazol-2-ila, um grupo 5-fluorbenzotiazol-2-ila, um grupo 5-bromobenzotiazol-2-ila, um grupo 5-etinilbenzotiazol-2-ila, um grupo 6-clorobenzotiazol-2-ila, um grupo 6-fluorbenzotiazol-2-ila, um grupo 6-bromobenzotiazol-2-ila, um grupo 6-etinilbenzotiazol-2-ila, um grupo 5-clorobenzoxazol-2-ila, um 5-fluorbenzoxazol-2-ila grupo, um 5-bromobenzoxazol-2-ila grupo, um 5-etinilbenzoxazol-2-ila grupo, um 6-clorobenzoxazol-2-ila, um grupo 6-fluorbenzoxazol-2-ila grupo, um grupo 6-bromobenzoxazol-2-ila, um grupo 6-etinilbenzoxazol-2-ila, um grupo 5-clorobenzisotiazol-3-ila, um grupo 5-fluorbenzisotiazol-3-ila, um grupo 5-bromobenzisotiazol-3-ila, um grupo 5-etinilbenzisotiazol-3-ila, um grupo 6-clorobenzisotiazol-3-ila, um grupo 6-fluorbenzisotiazol-3-ila, um grupo 6-bromobenzisotiazol-3-ila, um grupo 6-etinilbenzisotiazol-3-ila, um grupo 5-clorobenzisoxazol-3-ila, um grupo 5-fluorbenzisoxazol-3-ila, um grupo 5-bromobenzisoxazol-3-ila, um grupo 5-etinilbenzisoxazol-3-ila, um grupo 6-clorobenzisoxazol-3-ila, um grupo 6-fluorbenzisoxazol-3-ila, um grupo 6-bromobenzisoxazol-3-ila, ou um grupo 6-etinilbenzisoxazol-3-ila; e particularmente preferido é um grupo 5-clorobenzimidazol-2-ila, um grupo 5-fluorbenzimidazol-2-ila, um grupo 5-bromobenzimidazol-2-ila, um grupo 5-etinilbenzimidazol-2-

ila, um grupo 6-clorobenzimidazol-2-ila, um grupo 6-fluorbenzimidazol-2-ila, um grupo 6-bromobenzimidazol-2-ila, um grupo 6-etinilbenzimidazol-2-ila, um grupo 5-clorobenzotiazol-2-ila, um grupo 5- fluorbenzotiazol -2- ila, um grupo 5-bromobenzotiazol-2-ila, um grupo 5-etinilbenzotiazol-2-ila, um grupo 6-clorobenzotiazol-2-ila, um grupo 6-fluorbenzotiazol-2-ila, um grupo 6-bromobenzotiazol-2-ila, um grupo 6-etinilbenzotiazol-2-ila, um grupo 5-clorobenzoxazol-2-ila, um grupo 5-fluorbenzoxazol-2-ila, um grupo 5-bromobenzoxazol-2-ila, um grupo 5-etinilbenzoxazol-2-ila, um grupo 6-clorobenzoxazol-2-ila, um grupo 6-fluorbenzoxazol-2-ila, um grupo 6-bromobenzoxazol-2-ila, ou um grupo 6-etinilbenzoxazol-2-ila, com um grupo 5-clorobenzimidazol-2-ila, um grupo 5-fluorbenzimidazol-2-ila, um grupo 5-bromobenzimidazol-2-ila ou um grupo 5-etinilbenzimidazol-2-ila sendo ainda mais preferido entre si.

No grupo seguinte:



(f)

em que N indica que um ou dois átomos de carbono do anel substituído com R^{19} foram substituídos com um átomo de nitrogênio; R^{19}, R^{20} e R^{21} têm o mesmo significado supradefinido; e os números 5 a 8 indicam posições,

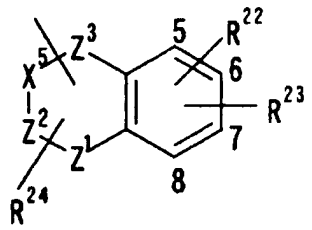
R^{19}, R^{20} e R^{21} são preferivelmente cada qual inde-

pendentemente um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila. R^{19} é de forma particularmente preferível um átomo de hidrogênio, e R^{20} e R^{21} são preferivelmente de maneira tal que um deles seja um átomo de hidrogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila, e inter alia é particularmente preferível que o outro seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, o grupo alquila é preferivelmente um grupo metila, e o grupo alquinila é preferivelmente um grupo etinila. A posição na qual o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é substituído não é particularmente limitada, mas a posição 6 ou posição 7 na fórmula anterior é preferida.

Como grupos específicos representados pela fórmula anterior, um grupo quinolinila é incluído, um grupo isoquinolinila e grupo cinolinila, e preferido é um 6- grupo cloroquinolinila, um grupo 6-fluorquinolinila, um grupo 6-bromoquinolinila, um grupo 6-etinilquinolinila, um grupo 6-cloroisoquinolinila, um grupo 6-fluorisoquinolinila, um grupo 6-bromoisoquinolinila, um grupo 6-etinilisoquinolinila, um grupo 7-cloroisoquinolinila, um grupo 7-fluorisoquinolinila, um grupo 7-bromoisoquinolinila, um grupo 7-etinilisoquinolinila, um grupo 7-clorocinolinila, um grupo 7-fluorcino-

linila, um grupo 7-bromocinolinila, um grupo 7-etinilcinolinila e similares. Particularmente preferido é um grupo 6-cloroquinolin-2-ila, um grupo 6-fluorquinolin-2-ila, um grupo 6-bromoquinolin-2-ila, um grupo 6-etinilquinolin-2-ila, um grupo 6-cloroquinolin-3-ila, um grupo 6-fluorquinolin-3-ila, um grupo 6-bromoquinolin-3-ila, um grupo 6-etinilquinolin-3-ila, um grupo 7-cloroquinolin-2-ila, um grupo 7-fluorquinolin-2-ila, um grupo 7-bromoquinolin-2-ila, um grupo 7-etinilquinolin-2-ila, um grupo 7-cloroquinolin-3-ila, um grupo 7-fluorquinolin-3-ila, um grupo 7-bromoquinolin-3-ila, um grupo 7-etinilquinolin-3-ila, um grupo 6-cloroisoquinolin-3-ila, um grupo 6-fluorisoquinolin-3-ila, um grupo 6-bromoisoquinolin-3-ila, um grupo 6-etinilisoquinolin-3-ila, um grupo 7-cloroisoquinolin-3-ila, um grupo 7-fluorisoquinolin-3-ila, um grupo 7-bromoisoquinolin-3-ila, um grupo 7-etinilisoquinolin-3-ila, um grupo 7-clorocinolin-3-ila, um grupo 7-fluorcinolin-3-ila, um grupo 7-bromocinolin-3-ila, um grupo 7-etinilcinolin-3-ila e similares. Entre eles, ainda mais preferido é um grupo 6-cloroquinolin-2-ila, um grupo 6-fluorquinolin-2-ila, um grupo 6-bromoquinolin-2-ila, um grupo 6-etinilquinolin-2-ila, um grupo 7-cloroquinolin-3-ila, um grupo 7-fluorquinolin-3-ila, um grupo 7-bromoquinolin-3-ila, um grupo 7-etinilquinolin-3-ila, um grupo 7-cloroisoquinolin-3-ila, um grupo 7-fluorisoquinolin-3-ila, um grupo 7-bromoisoquinolin-3-ila, um grupo 7-etinilisoquinolin-3-ila, um grupo 7-clorocinolin-3-ila, um grupo 7-fluorcinolin-3-ila, um grupo 7-bromocinolin-3-ila, e um grupo 7-etinilcinolin-3-ila.

No grupo seguinte:



(g)

em que os números 5 a 8 indicam posições; X^5 representa CH_2, CH, N ou NH; Z^1 representa N, NH ou O; Z^2 representa CH_2, CH, C ou N; Z^3 representa CH_2, CH, S, SO_2 ou C=O; X^5-Z^2 indica que X^5 e Z^2 são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples ou uma ligação dupla; e R^{22}, R^{23} e R^{24} têm o mesmo significado supradefinido,

R^{22} e R^{23} são preferivelmente cada qual independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila. R^{22} e R^{23} são preferivelmente de maneira tal que um deles seja um átomo de hidrogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila, e inter alia é particularmente preferível que o outro seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, o grupo alquila é preferivelmente um grupo metila, e o grupo alquinila é preferivelmente um grupo etinila. A posição na qual o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é substituído não é particularmente limitada, mas a posição 6 ou posição 7 na fórmula anterior é

preferida. R^{24} é preferivelmente um átomo de hidrogênio ou grupo alquila, com o grupo alquila sendo preferivelmente um grupo metila. R^{24} é de forma particularmente preferível um átomo de hidrogênio.

Como grupos específicos representados pela fórmula anterior estão incluídos um grupo 4-oxodiidroquinolinila, um grupo tetraidroquinolinila, um grupo 4-oxodiidroquinazolin-2-ila, um grupo 4-oxotetraidrocinolinila, um grupo 4-oxobenzopiranila, um grupo 4-oxobenzotiadiazinila, um grupo 1,1-dióxi-4-oxobenzotiadiazinila, um grupo benzoxadiazinila e similares. Como grupos mais específicos estão incluídos um grupo 6-cloro-4-oxodiidroquinolinila, um grupo 6-flúor-4-oxodiidroquinolinila, um grupo 6-bromo-4-oxodiidroquinolinila, um grupo 6-etinil-4-oxodiidroquinolinila, um grupo 7-cloro-4-oxodiidroquinolinila, um grupo 7-flúor-4-oxodiidroquinolinila, um grupo 7-bromo-4-oxodiidroquinolinila, um grupo 7-etinil-4-oxodiidroquinolinila, um grupo 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinazolinila, um grupo 6-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinazolinila, um grupo 6-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinazolinila, um grupo 6-etinil 4-oxo-1,4-diidroquinazolinila, um grupo 7-cloro-4-oxo -1,4-diidroquinazolinila, um grupo 7-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinazolinila, um grupo 7-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinazolinila, um grupo 7-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinazolinila, um grupo 6-cloro -1,2,3,4- tetraidroquinolinila, um grupo 6- flúor-1,2,3,4- tetraidroquinolinila, um grupo 6- bromo -1,2,3,4-tetraidroquinolinila, um grupo 6-etinil-1,2,3,4-tetraidroquinolinila, um grupo 7-cloro-1,2,3,4-tetraidroquinolinila, um grupo 7-flúor-1,2,3,4-tetraidroquinolinila, um grupo 7-

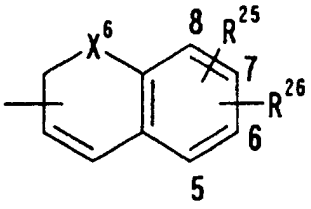
bromo -1,2,3,4- tetraidroquinolinila, um grupo 7- etinil-1,2,3,4- tetraidroquinolinila, um grupo 6- cloro -1,2,3,4-tetraidro -4- oxocinolinila, um grupo 6- flúor -1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolinila, um grupo 6-bromo-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolinila, um grupo 6- etinil -1,2,3,4- tetraidro-4-oxocinolinila, um grupo 7-cloro-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolinila, um grupo 7-flúor-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolinila, um grupo 7-bromo-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolinila, um grupo 7-etinil-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolinila, um grupo 6-cloro -4H-4-oxobenzopiranila, um grupo 6-flúor-4H-4-oxobenzopiranila, um grupo 6- bromo-4H-4-oxobenzopiranila, um grupo 6-etinil-4H-4-oxobenzopiranila, um grupo 7-cloro-4H-4-oxobenzopiranila, um grupo 7-flúor-4H-4-oxobenzopiranila, um grupo 7-bromo-4H-4-oxobenzopiranila, um grupo 7-etinil-4H-4-oxobenzopiranila, um grupo 6-cloro-1,1-dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, um grupo 6-flúor-1,1-dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, um grupo 6-bromo -1,1- dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, um grupo 6-etinil -1,1- dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, um grupo 7-cloro -1,1- dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, um grupo 7-flúor-1,1-dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, um grupo 7-bromo-1,1-dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, um grupo 7-etinil-1,1-dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, um grupo 6-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, um grupo 6-flúor-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, um grupo 6- bromo -2H-1,2,4-benzoxadiazinila, um grupo 6-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, um grupo 7-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, um grupo 7-flúor-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, um grupo 7-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazinila, um grupo 7-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazinila e similares.

Particularmente preferido é um grupo 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 6-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 6-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 6-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 7-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 7-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 7-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 7-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 6-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 6-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 6-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 7-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 7-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 7-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 7-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 6-cloro-1,2,3,4-tetraidroquinolin-2-ila, um grupo 6-flúor-1,2,3,4-tetraidroquinolin-2-ila, um grupo 6-bromo-1,2,3,4-tetraidroquinolin-2-ila, um grupo 6-etinil-1,2,3,4-tetraidroquinolin-2-ila, um grupo 6-cloro-1,2,3,4-tetraidro-4-oxocinolin-2-ila, um grupo 6- flúor-1,2,3,4- tetraidro-4-oxocinolin -2-ila, um grupo 6- bromo-1,2,3,4- tetraidro-4-oxocinolin -2-ila, um grupo 6- etinil-1,2,3,4- tetraidro-4-oxocinolin -2-ila, um grupo 7- cloro-1,2,3,4- tetraidro-4-oxocinolin -2-ila, um grupo 7- flúor-1,2,3,4- tetraidro-4-oxocinolin -2-ila, um grupo 7- bromo-1,2,3,4- tetraidro-4-oxocinolin-2 -ila, um grupo 7- etinil-1,2,3,4- tetraidro-4-oxocinolin-2- ila, um grupo 6-cloro-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, um grupo 6-flúor-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, um grupo 6-bromo-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, um grupo

6- etinil -4H-4-oxobenzopiran-2-ila, um grupo 7-cloro-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, um grupo 7-flúor-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, um grupo 7-bromo-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, um grupo 7-etinil-4H-4-oxobenzopiran-2-ila, um grupo 6-cloro-1,1-dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, um grupo 6-flúor-1,1-dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, um grupo 6-bromo-1,1-dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, um grupo 6-etinil-1,1-dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, um grupo 7-cloro-1,1-dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, um grupo 7-flúor-1,1-dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, um grupo 7-bromo-1,1-dióxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ila, um grupo 7-etinil-1,1-dióxi-2H-1,2,4- benzotiadiazin-3-ila, um grupo 6-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, um grupo 6-flúor-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, um grupo 6-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, um grupo 6-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, um grupo 7-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, um grupo 7-flúor-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, um grupo 7-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila, um grupo 7-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ila e similares.

Entre eles, ainda mais preferido é um grupo 6-cloro -4-oxo -1,4-diidroquinolin -2-ila, um grupo 6-flúor-4-oxo -1,4- diidroquinolin-2-ila, um grupo 6-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 6-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 6-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 6-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, e um grupo 6-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila.

No grupo seguinte:



(h)

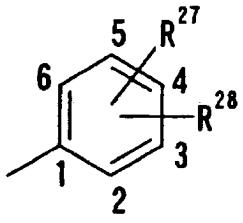
em que X^6 representa O ou S; R^{25} e R^{26} têm o mesmo significado supradefinido; e os números 5 a 8 indicam posições,

X^6 é preferivelmente O, e R^{25} e R^{26} são preferivelmente cada qual independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila. R^{25} e R^{26} são preferivelmente de maneira tal que um deles seja um átomo de hidrogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila, e inter alia é particularmente preferível que o outro seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, o grupo alquila é preferivelmente um grupo metila, e o grupo alquinila é preferivelmente um grupo etinila. A posição na qual o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é substituído não é particularmente limitada, mas a posição 6 ou posição 7 na fórmula anterior é preferida.

Como grupos específicos, um grupo 6-cloro-2H-cromen-3-ila, um grupo 6-flúor-2H-cromen-3-ila, um grupo 6-

bromo-2H-cromen-3-ila, um grupo 6-etinil-2H-cromen-3-ila, um grupo 7-cloro-2H-cromen-3-ila, um grupo 7-flúor-2H-cromen-3-ila, um grupo 7-bromo-2H-cromen-3-ila, e um grupo 7-etinil-2H-cromen-3-ila pode ser incluído. Um grupo 7-cloro-2H-cromen-3-ila, um grupo 7-flúor-2H-cromen-3-ila, um grupo 7-bromo-2H-cromen-3-ila, e um grupo 7-etinil-2H-cromen-3-ila são particularmente preferidos.

No grupo seguinte:



(i)

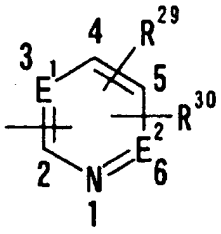
em que R^{27} e R^{28} têm o mesmo significado supradefinido; e os números 1 a 6 indicam posições,

R^{27} e R^{28} são preferivelmente de maneira tal que um deles seja um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, grupo nitro, grupo amino, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila ou um N,N-dialquilcarbamoíla grupo, e inter alia é particularmente preferível que o outro seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, o grupo alquila é preferivelmente um grupo metila, e o grupo alquinila é de forma particularmente preferível um grupo etinila.

Como grupos específicos representados pela fórmula anterior, grupo fenila, um grupo clorofenila, um grupo fluorfenila, um grupo bromofenila, um grupo metilfenila, um grupo etinilfenila, um grupo clorofluorfenila, e similares podem ser mencionados como exemplos preferidos. A posição nesses grupos na qual o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é substituído não é particularmente limitada, mas no caso de substituir com um substituinte, a posição 3 e posição 4 na fórmula anterior são particularmente preferidas, e no caso de substituir com dois substituintes, uma combinação da posição 4 e a posição 2 ou posição 3 é particularmente preferida.

Especificamente, exemplos preferidos podem incluir grupo fenila, um grupo 4-clorofenila, um grupo 4-fluorfenila, um grupo 4-bromofenila, um grupo 4-metilfenila, um grupo 4-etinilfenila, um grupo 3-clorofenila, um grupo 3-fluorfenila, um grupo 3-bromofenila, um grupo 3-etinilfenila, um grupo 3-cloro-4-fluorfenila, um grupo 4-cloro-3-fluorfenila, um grupo 4-cloro-2-fluorfenila, um grupo 2-cloro-4-fluorfenila, um grupo 4-bromo-2-fluorfenila, um grupo 2-bromo-4-fluorfenila, um grupo 2, 4-diclorofenila, um grupo 2, 4-difluorfenila, um grupo 2, 4-dibromofenila, um grupo 4-cloro-3-metilfenila, um grupo 4-flúor-3-metilfenila, um grupo 4-bromo-3-metilfenila, um grupo 4-cloro-2-metilfenila, um grupo 4-flúor-2-metilfenila, um grupo 4-bromo-2-metilfenila, um 3,4-diclorofenila grupo, um grupo 3,4-difluorfenila, e um grupo 3,4-dibromofenila.

No grupo seguinte:



em que E^1, E^2, R^{29} e R^{30} têm o mesmo significado supradefinido; e os números 1 a 6 indicam posições,

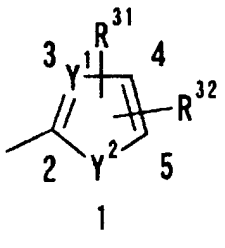
R^{29} e R^{30} são preferivelmente de maneira tal que um deles seja um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila, e inter alia é particularmente preferível que o outro seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, o grupo alquila é um grupo metila, e o grupo alquinila é de forma particularmente preferível um grupo etinila. Como grupos específicos representados pela fórmula anterior, grupo piridila, um grupo pirimidila, grupo piridazinila e similares podem ser incluídos. A posição na qual o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é substituído na fórmula não é particularmente limitada, mas se a anexação ao grupo T^1 for na posição 2 da fórmula anterior, a posição 4 e posição 5 na fórmula anterior são particularmente preferidas.

Especificamente, exemplos preferidos podem incluir um grupo 2-piridila, um grupo 3-piridila, um grupo 4-

piridila, um grupo 4-cloro-2-piridila, um grupo 4-flúor-2-piridila, um grupo 4-bromo-2-piridila, um grupo 4-metil-2-piridila, um grupo 4-etinil-2-piridila, um grupo 4-cloro-3-piridila, um grupo 4-flúor-3-piridila, um grupo 4-bromo-3-piridila, um grupo 4-metil-3-piridila, um grupo 4-etinil-3-piridila, um grupo 5-cloro-2-piridila, um grupo 5-flúor-2-piridila, um grupo 5-bromo-2-piridila, um 5-metil-grupo 2-piridila, um 5-etinil-grupo 2-piridila, um grupo 4-cloro-5-flúor-2-piridila, um grupo 5-cloro-4-flúor-2-piridila, um grupo 5-cloro-3-piridila, um grupo 5-cloro-3-piridila, um grupo 5-bromo-3-piridila, um grupo 5-metil-3-piridila, um grupo 5-etinil-3-piridila, um grupo 5-cloro-2-pirimidila, um grupo 5-flúor-2-pirimidila, um grupo 5-bromo-2-pirimidila, um grupo 5-etinil-2-pirimidila, um grupo 4-cloro-3-piridazinila, um grupo 4-flúor-3-piridazinila, um grupo 4-bromo-3-piridazinila, um grupo 4-etinil-3-piridazinila, um grupo 6-cloro-3-piridazinila, um grupo 6-flúor-3-piridazinila, um grupo 6-bromo-3-piridazinila, um grupo 6-etinil-3-piridazinila e similares. Em particular, exemplos preferido é um grupo 2-piridila, um grupo 3-piridila, um grupo 4-piridila, um grupo 4-cloro-2-piridila, um grupo 4-flúor-2-piridila, um grupo 4-bromo-2-piridila, um grupo 4-metil-2-piridila, um grupo 4-etinil-2-piridila, um grupo 4-cloro-3-piridila, um grupo 4-flúor-3-piridila, um grupo 4-bromo-3-piridila, um grupo 4-metil-3-piridila, um grupo 4-etinil-3-piridila, um grupo 5-cloro-2-piridila, um grupo 5-flúor-2-piridila, um grupo 5-bromo-2-piridila, um grupo 5-metil-2-piridila, um grupo 5-etinil-2-piridila, um grupo 4-cloro-5-

flúor-2-piridila, um grupo 5-cloro-4-flúor-2-piridila, um grupo 5-cloro-3-piridila, um grupo 5-cloro-3-piridila, um grupo 5-bromo-3-piridila, um grupo 5-metil-3-piridila, um grupo 5-etinil-3-piridila, um grupo 6-cloro-3-piridazinila, um grupo 6-flúor-3-piridazinila, um grupo 6-bromo-3-piridazinila, um grupo 6-etinil-3-piridazinila, um grupo 4-cloro-3-piridazinila, um grupo 4-flúor-3-piridazinila, um grupo 4-bromo-3-piridazinila, e um grupo 4-etinil-3-piridazinila. Entre eles, mais preferido é um grupo 2-piridila, um grupo 3-piridila, um grupo 4-piridila, um grupo 5-cloro-2-piridila, um grupo 5-flúor-2-piridila, um grupo 5-bromo-2-piridila, um grupo 5-metil-2-piridila, um grupo 5-etinil-2-piridila, um grupo 5-cloro-4-flúor-2-piridila, um grupo 4-cloro-5-flúor-2-piridila, um grupo 4-cloro-3-piridazinila, um grupo 4-flúor-3-piridazinila, um grupo 4-bromo-3-piridazinila, e um grupo 4-etinil-3-piridazinila.

Além do mais, no grupo seguinte:



(k)

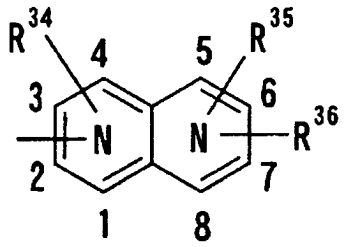
em que Y^1, Y^2, R^{31} e R^{32} têm o mesmo significado supradefinido; e os números 1 a 5 indicam posições,

R^{31} e R^{32} são preferivelmente de maneira tal que um deles seja um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um

átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila, e inter alia é particularmente preferível que o outro seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. Neste caso, o átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, o grupo alquila é preferivelmente um grupo metila, e o grupo alquinila é de forma particularmente preferível um grupo etinila. Como grupos específicos representados pela fórmula anterior, grupo tienila, grupo pirrolila, grupo furila, grupo oxazolila, grupo tiazolila e similares podem ser incluído, e a posição na qual o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é substituído na fórmula não é particularmente limitada, mas a posição 4 e posição 5 na fórmula anterior são particularmente preferidos. Especificamente estão incluídos um grupo 4-cloro-2-tienila, um grupo 4-flúor-2-tienila, um grupo 4-bromo-2-tienila, um grupo 4-metil-2-tienila, um grupo 4-etinil-2-tienila, um grupo 4-cloro-2-pirrolila, um grupo 4-flúor-2-pirrolila, um grupo 4-bromo-2-pirrolila, um grupo 4-metil-2-pirrolila, um grupo 4-etinil-2-pirrolila, um grupo 4-cloro-2-furila, um grupo 4-flúor-2-furila, um grupo 4-bromo-2-furila, um grupo 4-metil-2-furila, um grupo 4-etinil-2-furila, um grupo 5-cloro-2-tienila, um grupo 5-flúor-2-tienila, um grupo 5-bromo-2-tienila, um grupo 5-metil-2-tienila, grupo 5-etinil-2-tienila, um grupo 5-cloro-2-tiazolila, um grupo 5-flúor-2-tiazolila, um grupo 5-bromo-2-tiazolila, um grupo 5-metil-2-tiazolila, um grupo 5-etinil-2-tiazolila, um grupo 5-cloro-

2-oxazolila, um grupo 5-flúor-2-oxazolila, um grupo 5-bromo-2-oxazolila, um grupo 5-metil-2-oxazolila, um grupo 5-etinil-2-oxazolila, e similares. Em particular, um grupo 5-cloro-2-tienila, um grupo 5-flúor-2-tienila, um grupo 5-bromo-2-tienila, um grupo 5-metil-2-tienila, um grupo 5-etinil-2-tienila, um grupo 5-cloro-2-tiazolila um, um grupo 5-flúor-2-tiazolila, um grupo 5-bromo-2-tiazolila, um grupo 5-metil-2-tiazolila, e um grupo 5-etinil-2-tiazolila são preferidos.

Além do mais, no grupo seguinte:



(1)

em que os números 1 a 8 indicam posições; cada N indica que qualquer um do átomos de carbono de 1 a 4 e qualquer um do átomos de carbono 5 a 8 foram respectivamente substituídos com um átomo de nitrogênio; e R^{34} a R^{36} têm o mesmo significado supradefinido,

A posição de cada um dos átomos de nitrogênio pode ser qualquer posição. R^{34} é preferivelmente um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, R^{35} e R^{36} são preferivelmente de maneira tal que um deles seja um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e o outro seja um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo

halogenoalquila, e inter alia é particularmente preferível que o outro seja um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila. O átomo de halogênio é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, o grupo alquila é preferivelmente um grupo metila, e o grupo alquinila é de forma particularmente preferível um grupo etinila.

A posição na qual o átomo de halogênio, grupo alquila ou grupo alquinila é substituído não deve ser particularmente limitada, mas como grupos específicos representados pela fórmula anterior estão incluídos um grupo 6-cloro-1,5-naftiridin-2-ila, um grupo 6-flúor-1,5-naftiridin-2-ila, um grupo 6-bromo-1,5-naftiridin-2-ila, um grupo 6-etinil-1,5-naftiridin-2-ila, um grupo 7-cloro-1,5-naftiridin-2-ila, um grupo 7-flúor-1,5-naftiridin-2-ila, um grupo 7-bromo-1,5-naftiridin-2-ila, um grupo 7-etinil-1,5-naftiridin-2-ila, um grupo 6-cloro-1,5-naftiridin-3-ila, um grupo 6-flúor-1,5-naftiridin-3-ila, um grupo 6-bromo-1,5-naftiridin-3-ila, um grupo 6-etinil-1,5-naftiridin-3-ila, um grupo 7-cloro-1,5-naftiridin-3-ila, um grupo 7-flúor-1,5-naftiridin-3-ila, um grupo 7-bromo-1,5-naftiridin-3-ila, um grupo 7-etinil-1,5-naftiridin-3-ila, um grupo 6-cloro-1,7-naftiridin-2-ila, um grupo 6-flúor-1,7-naftiridin-2-ila, um grupo 6-bromo-1,7-naftiridin-2-ila, um grupo 6-etinil-1,7-naftiridin-2-ila, um grupo 6-cloro-1,7-naftiridin-3-ila, um grupo 6-flúor-1,7-naftiridin-3-ila, um grupo 6-bromo-1,7-naftiridin-3-ila, um grupo 6-etinil-1,7-naftiridin-3-ila, um grupo 6-cloro-1,8-naftiridin-2-ila, um grupo 6-flúor-1,8-naftiridin-2-ila, um

grupo 6-bromo-1,8-naftiridin-2-ila, um grupo 6-etinil-1,8-naftiridin-2-ila, um grupo 7-cloro-1,8-naftiridin-2-ila, um grupo 7-flúor-1,8-naftiridin-2-ila, um grupo 7-bromo-1,8-naftiridin-2-ila, um grupo 7-etinil-1,8-naftiridin-2-ila, um grupo 6-cloro-1,8-naftiridin-3-ila, um grupo 6-flúor-1,8-naftiridin-3-ila, um grupo 6-bromo-1,8-naftiridin-3-ila, um grupo 6-etinil-1,8-naftiridin-3-ila, um grupo 7-cloro-1,8-naftiridin-3-ila, um grupo 7-flúor-1,8-naftiridin-3-ila, um grupo 7-bromo-1,8-naftiridin-3-ila, um grupo 7-etinil-1,8-naftiridin-3-ila, um grupo 6-cloro-2,5-naftiridin-3-ila, um grupo grupo 6-flúor-2,5-naftiridin-3-ila, um grupo 6-bromo-2,5-naftiridin-3-ila, um grupo 6-etinil-2,5-naftiridin-3-ila, um grupo 7-cloro-2,5-naftiridin-3-ila, um grupo 7-flúor-2,5-naftiridin-3-ila, um grupo 7-bromo-2,5-naftiridin-3-ila, um grupo 7-etinil-2,5-naftiridin-3-ila, um grupo 7-cloro-2,6-naftiridin-3-ila, um grupo 7-flúor-2,6-naftiridin-3-ila, um grupo 7-bromo-2,6-naftiridin-3-ila, um grupo 7-etinil-2,8-naftiridin-3-ila, um grupo 6-cloro-2,8-naftiridin-3-ila, um grupo 6-flúor-2,8-naftiridin-3-ila, um grupo 6-bromo-2,8-naftiridin-3-ila, um grupo 6-etinil-2,8-naftiridin-3-ila, um grupo 7-cloro-2,8-naftiridin-3-ila, um grupo 7-flúor-2,8-naftiridin-3-ila, um grupo 7-bromo-2,8-naftiridin-3-ila, um grupo 7-etinil-2,8-naftiridin-3-ila.

Particularmente exemplos preferidos destes incluem um grupo 7-cloro-2,5-naftiridin-3-ila, um grupo 7-flúor-2,5-naftiridin-3-ila, um grupo 7-bromo-2,5-naftiridin-3-ila, um grupo 7-etinil-2,5-naftiridin-3-ila, e similares.

Além dos 12 grupos (a) a (l) descritos anterior-

mente, um grupo tienopirrolila que pode ser substituído é também preferido. O grupo tienopirrolila pode ser substituído com 1 a 3 substituintes, e exemplos preferidos dos substituintes incluem um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila,um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino e um grupo alcoxicarbonilalquila. Entre eles, exemplos preferidos podem incluir grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila e um grupo halogenoalquila são preferidos. Especificamente, um grupo 2-clorotieno[2,3-b] pirrol-5-ila, um grupo 2-fluorotieno[2,3-b]pirrol-5-ila, um grupo 2-bromotieno [2,3-b] pirrol-5-ila e um grupo 2-etiniltieno[2,3-b]pirrol-5-ila.

[Grupo Q^1]

De acordo com a presente invenção, Q^1 significa um grupo de hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros saturado ou insaturado, que pode ser substituído, um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros saturado ou insaturado, que pode ser substituído, um grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado que pode ser substituído, ou grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado que pode ser substituído.

O grupo de hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros

saturado ou insaturado, pode incluir um grupo ciclopentila, um grupo ciclopentenila, um grupo cicloexila, um grupo cicloexenila, grupo fenila, e similares, e um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila e grupo fenila são preferidos, com um grupo fenila sendo mais preferido.

O grupo heterocíclico de 5 a 7 membros saturado ou insaturado, representa o grupo monovalente derivado de um anel heterocíclico tendo pelo menos um heteroátomo selecionado de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio, e seus exemplos podem incluir um grupo furila, um grupo pirrolila, um grupo tienila, um pirazolila grupo, um grupo imidazolila, um grupo pirazolinila, oxazolila grupo, um grupo oxazolinila, um grupo tiazolila, um grupo tiazolinila, um grupo tiadiazolila, um grupo furazanila, um grupo piranila, grupo piridila, um grupo pirimidila, grupo piridazinila, um grupo pirrolidinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo oxazinila, um grupo oxadiazinila, um grupo morfolinila, um grupo tiazinila, um grupo tiadiazinila, um grupo tiomorfolinila, grupo tetrazolila, um grupo triazolila, um grupo triazinila, um grupo azepinila, um grupo diazepinila e um grupo triazepinila. Entre estes, preferido é um grupo tienila, um grupo pirazolila, um grupo imidazolila, grupo oxazolila, grupo tiazolila, um grupo tiadiazolila, um grupo furazanila, grupo piridila, um grupo pirimidila, grupo piridazinila, um grupo pirrolidinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo morfolinila, um grupo tiadiazinila e um grupo triazolila. Um grupo tienila, um grupo tiazolila, um grupo pirazolila, um grupo

imidazolila, um grupo piridila, um grupo pirimidila, um grupo piridazinila, um grupo pirrolidinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila e um grupo morfolinila são mais preferidos. Entre estes grupos heterocíclicos, um grupo heterocíclico contendo nitrogênio também pode ser convertido em um N-óxido.

O grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, o mesmo grupo do grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado descrito na definição de Q^4 na fórmula geral (1). Seus exemplos específicos incluem um grupo indenila, um grupo indanila, um grupo naftila, um grupo tetraidronaftila, um grupo antrila, um grupo fenantrila e similares, e um grupo indenila, um grupo indanila, um grupo naftila e um grupo tetraidronaftila são preferidos.

O grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, o mesmo grupo do grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado descrito na definição de Q^4 na fórmula geral (1). Seus exemplos específicos incluem um grupo benzofurila, um grupo isobenzofurila, um grupo benzotienila, um grupo indolila, um grupo indolinila, um grupo isoindolila, um grupo isoindolinila, um grupo indazolila, um grupo quinolila, um grupo diidroquinolila, um grupo 4-oxo-diidroquinolila (diidroquinolin-4-ona), um grupo tetraidroquinolila, um grupo isoquinolila, um grupo tetraidroisoquinolila, um grupo cromenila, um grupo cromanila, um grupo isocromanila, um grupo 4H-4-oxobenzopiranila, um grupo 3,4-diidro-4H-4-oxobenzo pirani-

la, um grupo 4H-quinolidinila, um grupo quinazolinila, um grupo diidroquinazolinila, um grupo tetraidroquinazolinila, um grupo quinoxalinila, um grupo tetraidroquinoxalinila, um grupo cinolinila, um grupo tetraidrocinolinila, um grupo indolidinila, um grupo tetraidroindolidinila, um grupo benzotiazolila, um grupo tetraidrobenzotiazolila, um grupo benzoxazolila, um grupo benzisotiazolila, um grupo benzisooxazolila, um grupo benzimidazolila, um grupo naftilidinila, um grupo tetraidronaftilidinila, um grupo tienopiridila, um grupo tetraidrotienopiridila, um grupo tiazolpiridila, um grupo tetraidrotiazolpiridila, um grupo tiazolpiridazinila, um grupo tetraidrotiazolpiridazinila, um grupo pirrolpiridila, um grupo diidropirrolpiridila, um grupo tetraidropirrolpiridila, um grupo pirrolpirimidinila, um grupo diidropirrolpirimidinila, um grupo piridoquinazolinila, um grupo diidropiridoquinazolinila, um grupo piridopirimidinila, um grupo tetraidropiridopirimidinila, um grupo piranotiazolila, um grupo diidropiranotiazolila, um furopiridila grupo, um grupo tetraidrofuropiridila, um grupo oxazolpiridila, um grupo tetraidrooxazolpiridila, um grupo oxazolpiridazinila, um grupo tetraidrooxazolpiridazinila, um grupo pirroltiazolila, um grupo diidropirroltiazolila, um grupo pirroloxazolila, um grupo diidropirroloxazolila, um grupo tienopirrolila, um grupo tiazolpirimidinila, um grupo diidrotiazolpirimidinila, um grupo 4-oxotetraidrocinolinila, um grupo 1,2,4-benzotiadiazinila, um grupo 1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila, um grupo 1,2,4-benzoxadiazinila, um grupo ciclopentapiranila, um grupo tienofuranila, um grupo furanopiranila, um grupo

piridoxazinila, um grupo pirazoloxazolila, um grupo imidazotiazolila, um grupo imidazopiridila, um grupo tetraidroimidazopiridila, um grupo pirazinopiridazinila, um grupo benzisoquinolila, um grupo furocinolila, um grupo pirazoltiazolpiridazinila, um grupo tetraidropirazoltiazolpiridazinila, um grupo hexaidrotiazolpiridazinopiridazinila, um grupo imidazoriazinila, um grupo oxazolpiridila, um grupo benzoxepinila, um grupo benzazepinila, um grupo etraidrobenzazepinila, um grupo benzodiazepinila, um grupo benzotriazepinila, um grupo tienoazepinila, um grupo tetraidrotienoazepinila, um grupo tienodiazepinila, um grupo tienotriazepinila, um grupo tiazolazepinila, um grupo tetraidrotiazolazepinila, um grupo 4,5,6,7-tetraidro-5,6-tetrametilenotiazolpiridazinila, um grupo 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetraidrotiazolpiridazinila, e similares. Entre estes, preferido é um grupo benzotiazolila, um grupo tetraidrobenzotiazolila, um grupo tienopiridila, um grupo naftilidinila, um grupo tetraidronaftilidinila, um grupo tetraidrotienopiridila, um grupo tienopirrolila, um grupo tiazolpiridila, um grupo tetraidrotiazolpiridila, um grupo tiazolpiridazinila, um grupo tetraidrotiazolpiridazinila, um grupo pirrolpirimidinila, um grupo diidropirrolpirimidinila, um grupo piranotiazolila, um grupo diidropiranotiazolila, um furopiridila grupo, um grupo tetraidrofuropiridila, um grupo oxazolpiridila, um grupo tetraidrooxazolpiridila, um grupo pirrolpiridila, um grupo diidropirrolpiridila, um grupo tetraidropirrolpiridila, um grupo oxazolpiridazinila, um grupo tetraidrooxazolpiridazinila, um grupo pirroltiazolila, um grupo diidropirroltiazolila, um grupo

pirroloxazolila, um grupo diidropirroloxazolila, um grupo tiazolpirimidinila, um diidrotiazolpirimidinila grupo, um grupo benzazepinila, um grupo etraidrobenzazepinila, um grupo tiazolazepinila, um grupo tetraidrotiazolazepinila, um grupo tienoazepinila, um grupo tetraidrotienoazepinila, um grupo 4,5,6,7-tetraidro-5,6-tetrametilenotiazolpiridazinila e um grupo 5,6-trimetileno 4,5,6,7-tetraidrotiazolpiridazinila. Particularmente preferido é um grupo tetraidrobenzotiazolila, um grupo tetraidronaftilidinila, um grupo tetraidrotienopiridila, um grupo tetraidrotiazolpiridila, um grupo tetraidrotiazolpiridazinila, um grupo diidropirrolpirimidinila, um grupo diidropiranotiazolila, um grupo tetraidrooxazolpiridila, um grupo pirrolpiridila, um grupo diidropirroltiazolila, um grupo 4,5,6,7- tetraidro -5,6- tetrametilenotiazolpiridazinila e um grupo 5,6- trimetileno -4,5,6,7-tetraidrotiazolpiridazinila.

Não há limitação particular no tipo de condensação do grupo heterocíclico fundido. Por exemplo, tienopiridina pode ser qualquer de tieno[2,3-b] piridina, tieno[2,3-c] piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[3,2-c]piridina, tieno [3,4-b]piridina e tieno[3,4-c]piridina, e tieno[2,3-c] piridina e tieno[3,2-c]piridina são preferidos. O grupo tienopirrolila pode ser qualquer dos grupos tieno[2,3-b]pirrolila e tieno[3,2-b]pirrolila. Tiazolpiridina pode ser qualquer de tiazol[4,5-b]piridina, tiazol[4,5-c]piridina, tiazol[5,4-b]piridina, tiazol[5,4-c]piridina, tiazol[3,4-a]piridina e tiazol[3,2-a]piridina, e tiazol[4,5-c]piridina e tiazol[5,4-c]piridina são preferidos. Tiazolpiridazina pode ser qual-

quer de tiazol[4,5-c]piridazina, tiazol[4,5-d]piridazina, tiazol[5,4-c]piridazina, tiazol[3,2-b]piridazina, e tiazol [4,5-d]piridazina é preferido. Pirrolopiridina pode ser qualquer de pirrol [2,3-b]piridina, pirrol [2,3-c]piridina, pirrol[3,2-b]piridina, pirrol[3,2-c]piridina, pirrol[3,4-b]piridina e pirrol[3,4-c]piridina, e pirrol[2,3-c]piridina e pirrol[3,2-c]piridina são preferidos. Pirrolopirimidina pode ser qualquer de pirrol[3,4-d]pirimidina, pirrol[3,2-d] pirimidina e pirrol[2,3-d]pirimidina, e pirrol[3,4-d] pirimidina são preferidos. Piridopirimidina pode ser qualquer de pirido[2,3-d]pirimidina, pirido [3,2-d] pirimidina, pirido [3,4-d] pirimidina, pirido [4,3-d]pirimidina, pirido[1,2-c] pirimidina e pirido[1,2-um]pirimidina, e pirido[3,4-d] pirimidina e pirido[4,3-d]pirimidina são preferidos. Piranotiazol pode ser qualquer de pirano[2,3-d]tiazol, pirano[4,3-d]tiazol, pirano[3,4-d]tiazol e pirano[3,2-d]tiazol, e pirano[4,3-d]tiazol e pirano[3,4-d]tiazol são preferidos. Furopiridina pode ser qualquer de furo[2,3-b]piridina, furo[2,3-c]piridina, furo[3,2-b]piridina, furo[3,2-c]piridina, furo [3,4-b] piridina e furo[3,4-c]piridina, e furo[2,3-c] piridina e furo[3,2-c]piridina são preferidos. Oxazolpiridina pode ser qualquer de oxazol[4,5-b]piridina, oxazol[4,5-c] piridina, oxazol[5,4-b]piridina, oxazol[5,4-c]piridina, oxazol[3,4-a]piridina e oxazol[3,2-a]piridina, e oxazol[4,5-c] piridina e oxazol[5,4-c]piridina são preferidos. Oxazolpiridazina pode ser qualquer de oxazol[4,5-c]piridazina, oxazol[4,5-d]piridazina, oxazol[5,4-c]piridazina e oxazol[3,4-b]piridazina, e oxazol[4,5-d]piridazina são preferidos. Pir-

rolotiazol pode ser qualquer de pirrol[2,1-b]tiazol, pirrol[1,2-c]tiazol, pirrol[2,3-d]tiazol, pirrol[3,2-d]tiazol e pirrol[3,4-d]tiazol, e pirrol[3,4-d]tiazol são preferidos. Pirrolooxazol pode ser qualquer de pirrol[2,1-b]oxazol, pirrol[1,2-c]oxazol, pirrol[2,3-d]oxazol, pirrol[3,2-d] oxazol e pirrol[3,4-d]oxazol, e pirrol[3,4-d]oxazol são preferidos. Benzazepina pode ser qualquer de 1H-1-benzazepina, 1H-2-benzazepina e 1H-3-benzazepina, e 1H-3-benzazepina são preferidos. Tiazol[4,5-c]azepina pode ser qualquer de 4H-tiazol[4,5-c]azepina, 4H-tiazol[4,5-d]azepina e 4H-tiazol [5,4-c]azepina, e 4H-tiazol[4,5-d]azepina são preferidos. Tieno[2,3-c]azepina pode ser qualquer de 4H-tieno[2,3-d] azepina e 4H-tieno[3,2-c]azepina, e 4H-tieno[2,3-d]azepina são preferidos.

Além do mais, entre estes grupos heterocíclicos, um grupo heterocíclico contendo nitrogênio pode ser convertido em um N-óxido. Além disso, a posição na qual os substituintes supradescritos são anexados ao Q^2 não é particularmente limitada.

O grupo hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros saturado ou insaturado, o grupo heterocíclico de 5 a 7 membros saturado ou insaturado, o grupo hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, ou o grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, pode ser substituído com 1 a 3 substituintes. Exemplos dos substituintes incluem um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, tais como um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo, um grupo halo-

genoalquila substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, um grupo amino, um grupo ciano, um grupo amidino, um grupo hidroxiamidino, um grupo alquila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (daqui em diante referido como grupo alquila C_1-C_6, que significa a forma de cadeia reta ramificada ou cíclica; por exemplo, um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada, tal como um grupo metila, um grupo etila, um grupo isopropila ou um grupo terc-butila, e um grupo cicloalquila C_3-C_6, tal como um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila ou um grupo 1-metilciclopropila), um grupo cicloalquil C_3-C_6 alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo ciclopropilmetila, etc.), um grupo hidróxi - alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo hidroxietila, um grupo 1,1-dimetil-2-hidroxietila, etc.), um grupo alcóxi C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metóxi, um grupo etóxi, etc.), um grupo alcóxi C_1-C_6 alquila -C_1-C_6, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila C_2-C_6 (por exemplo, um grupo carboximetila, etc.), um grupo alcoxicarbonil C_2-C_6 alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metoxicarbonilmetila, um grupo terc-butoxicarbonilmetila, etc.), um grupo amidino substituído com um grupo alcoxicarbonila C_2-C_6, um grupo alquenila C_2-C_6 (por exemplo, um grupo vinila, um grupo alila, etc.), um grupo alquinila C_2-C_6 (por exemplo, um grupo etinila, um grupo propinila, etc.), um grupo alcoxicarbonila C_2-C_6 (por exemplo, um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, um grupo, terc-butoxicarbonila etc.), um grupo amino alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo aminometila, um grupo aminoetila, etc.), um grupo alquilamino C_1-C_6

alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo N-metilaminometila, um grupo N-etilaminometila, etc.), um grupo di(alquil C_1-C_6) amino- alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo N,N-dimetilamino metila, um grupo N,N-dietilaminometila, um grupo N-etil-N-metilaminoetila, etc.), um grupo alcoxicarbonilamino C_2-C_6 alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metoxicarbonila aminoetila, um grupo terc-butoxicarbonilaminoetila, etc.), um grupo alcanoíla C_1-C_6 (por exemplo, um grupo formila, um grupo etila, um grupo metilpropionila, um grupo ciclopentanocarbonila, etc.), um grupo alcanoilamino C_1-C_6 - alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo acetilaminometila, etc.), um grupo alquilsulfonila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metanossulfonila, etc.), um grupo alquilsulfonilaminoC_1-C_6-alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metanossulfonilaminometila, etc.), um grupo carbamoíla, um grupo alquilcarbamoíla C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metilcarbamoíla, um grupo etilcarbamoíla, um grupo isopropilcarbamoíla, um grupo terc-butilcarbamoíla, etc.), um grupo N,N-di(alquil C_1-C_6)carbamoíla (por exemplo, um grupo dimetilcarbamoíla, um grupo dietilcarbamoíla, um grupo metiletilcarbamoíla, etc.), um grupo alquilamino C_1-C_6 (por exemplo, um grupo N-metilamino, um grupo N- etilamino, etc.), um grupo di(alquil C_1-C_6)amino (por exemplo, um grupo N,N- dimetilamino, um grupo N,N-di etilamino, um grupo N-etil-N-metilamino, etc.), um grupo aminossulfonila, um grupo arilsulfonila (por exemplo, um grupo fenilsulfonila, etc.), um grupo arilcarbonila que pode ser substituído com um átomo de halogênio ou similares (um grupo benzoíla, um grupo 4-flúor-benzoíla, etc.), um grupo alcoxicarbonil C_2-C_6 (alquil

C_1-C_6)amino- alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metoxicarbonil(metil)aminometila, um grupo terc-butoxicarbonil (metil)amino metila, etc.), um grupo alquilsulfonil C_1-C_6 - alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metilsulfonilmetila, etc.), um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros contendo um ou dois dos mesmos ou de diferentes átomos de nitrogênio, oxigênio ou de enxofre (por exemplo, um grupo pirrolidinila, um grupo piperidinila, um grupo piperazinila, um grupo morfolinila, um grupo piridila, um grupo pirimidinila, um grupo tetraidropiranila, etc.), o grupo heterocíclico de 5 a 6 membros supramencionado - grupo alquila C_1-C_4 (por exemplo, um grupo morfolinilmetila, etc.), o grupo heterocíclico de 5 a 6 membros supramencionado - grupo carbonila (por exemplo, um grupo pirrolidinilcarbonila, etc.), o grupo heterocíclico de 5 a 6 membros supramencionado - grupo amino- alquila C_1-C_4 (por exemplo, um grupo N-(oxazol-2-il)amino metila, etc.), o grupo heterocíclico de 5 a 6 membros supramencionado - grupo amino (por exemplo, um grupo piridilamino, etc.), o grupo heterocíclico de 5 a 6 membros supramencionado - grupo óxi (por exemplo, um 4-grupo piridiniloxi, um grupo (1-metiliminopiperidin-4-il)óxi, etc.), um grupo heterocíclico de 3 a 6 membros - grupo carbonil-alquila C_1-C_4 (por exemplo, um grupo 4,4-dioxotiomorfolin-1-il)carbonil metila, etc.), o grupo heterocíclico de 5 a 6 membros supramencionado - grupo (alquil C_1-C_6)amino-alquila C_1-C_4 (por exemplo, um grupo N-(4,5-diidro-1,3-oxazol-2-il)- N-metilaminometila, etc.) e grupo oxo.

Exemplos específicos de Q^1 incluem um grupo de hi-

drocarboneto cíclico de 5 a 6 membros, tal como um grupo 2-aminossulfonilfenila; um grupo heterocíclico bicíclico, tal como um grupo 5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-ila, um grupo 4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-ila, um grupo 5-ciclopropil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c] piridin-2-ila, um grupo 5-carboximetil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridin-2-ila, um grupo 5-butil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridin-2-ila, um grupo 5- (4-piridil)-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c] piridin-2-ila, um grupo 5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[4,5-c]piridin-2-ila, um grupo 6-metil-4,5,6,7-tetraidrotieno[2,3-c]piridin-2-ila, um grupo 5-metil-4,5,6,7-tetraidrooxazol [5,4-c] piridin-2-ila, um grupo 5-metil-4,6-diidro-5H-pirrol [3,4-d] tiazol-2-ila, um grupo 5,7-diidro-6-metilpirrol [3,4-d] pirimidin-2-ila, um grupo 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[4,5-d]piridazin-2-ila, um grupo 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetraidrooxazol[4,5-d]piridazin-2-ila, um grupo 5-dimetilamino-4,5,6,7-tetraidrobenzo[d]tiazol-2-ila, um grupo 5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-ila, ou um grupo 6, 7-diidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ila; um grupo piridila, tal como um grupo 4-piridila ou um grupo 2-piridila; um grupo diidroxazolila, tal como um grupo 4,5-diidroxazol-2-ila; ou um grupo tipo heterocíclico de 5 a 6 membros, tal como um grupo 4-[N-(4,5-diidroxazol-2-il)-N-metilaminometil]tiofen-2-ila, um grupo 4-[N-(4,5-diidroxazol-2-il)-N-metilaminometil]-3-clorotiofen-2-ila, um grupo 5-(N-metilaminometil)tiazol-2-ila, um grupo 5-(N-metilaminometil) tiofen-2-ila, um grupo 5-(N,N-dimetilaminometil)tiazol-2-ila, um grupo 5-(N,N-dimetilaminometil)tiofen-2-ila ou um

grupo 5-(N,N-dimetilaminometil)piridin-2-ila. Entretanto, esses exemplos não são de qualquer maneira para limitar Q^1.

[Grupo Q^2]

O grupo Q^2 significa uma ligação simples, um grupo alquileno de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquenileno de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo alquinileno de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo de hidrocarboneto de 5 a 6 membros cíclico, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, ou grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído.

Com relação ao grupo Q^2, o grupo alquileno de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono pode incluir um grupo metileno, um grupo etileno, um grupo trimetileno, um grupo propileno, um grupo tetrametileno, um grupo pentametileno, um grupo hexametileno, e similares.

O grupo alquenileno de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono pode incluir um grupo vinileno, um grupo propenileno, um grupo butenileno, um grupo pentenileno, e similares. Além disso, a posição de ligação dupla não é particularmente limitada.

O grupo alquinileno de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono pode incluir um grupo etinile-

no, um grupo propinileno, um grupo butinileno, um grupo pentinileno, um grupo hexinileno, e similares. Além disso, a posição de ligação tripla não é particularmente limitada.

O grupo de hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros saturado ou insaturado divalente significa um grupo divalente derivado do hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros saturado ou insaturado descrito na definição de Q^4 na fórmula geral (1), e seus exemplos específicos incluem um grupo cicloexileno, um grupo cicloexenileno, um grupo fenileno, e similares, com um grupo cicloexileno e um grupo fenileno sendo preferidos.

O grupo divalente heterocíclico de 5 a 7 membros saturado ou insaturado significa um grupo divalente derivado do anel heterocíclico de 5 a 7 membros saturado ou insaturado descrito na definição de Q^4 na fórmula geral (1), e seus exemplos específicos incluem grupos divalentes derivados de furano, pirrol, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, oxazolidina, tiazol, tiadiazol, furazano, pirano, piridina, pirimidina, piridazina, pirrolidina, piperazina, piperidina, oxazina, oxadiazina, morfolina, tiazina, tiadiazina, tiomorfolina, tetrazol, triazol, triazina, azepina, diazepina, triazepina e similares. Entre eles, grupos divalentes derivados de pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, tiadiazol, furazano, piridina, pirimidina, piridazina, pirrolidina, piperazina, piperidina, triazol, triazina, azepina, diazepina e triazepina podem ser mencionados como exemplos preferidos.

O grupo divalente de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado significa um gru-

po divalente derivado do hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, descrito na definição de Q^4 na fórmula geral (1), e seus exemplos específicos incluem grupos divalentes derivados de indeno, indano, naftaleno, tetraidronaftaleno, antraceno, fenantreno, e similares. Grupos divalentes derivados de indano e naftaleno podem ser mencionados como exemplos preferidos.

O grupo divalente heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado significa um grupo divalente derivado do anel heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, descrito na definição de Q^4 na fórmula geral (1). Seus exemplos específicos incluem grupos divalentes derivados de benzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol, indazol, quinolina, tetraidroquinolina, isoquinolina, tetraidroisoquinolina, quinazolina, diidroquinazolina, tetraidroquinazolina, quinoxalina, tetraidroquinoxalina, cinolina, tetraidrocinolina, indolizina, tetraidroindolizina, benzotiazol, tetraidrobenzotiazol, naftiridina, tetraidronaftiridina, tienopiridina, tetraidrotienopiridina, tiazolpiridina, tetraidrotiazolpiridina, tiazolpiridazina, tetraidrotiazolpiridazina, pirrolpiridina, diidropirrolpiridina, tetraidropirrolpiridina, pirrolpirimidina, diidropirrolpirimidina, diidropiridoquinazolina, piranotiazol, diidropiranotiazol, furopiridina, tetraidrofuropiridina, oxazolpiridina, tetraidroxazolpiridina, oxazolpiridazina, tetraidroxazolpiridazina, pirroltiazol, diidropirroltiazol, pirroloxazol, diidropirroloxazol, benzazepina, e similares. Grupos divalentes derivados de benzofurano, benzotiofeno,

indol, indazol, quinolina, isoquinolina, tetraidroisoquinolina, benzotiazol, naftiridina, tienopiridina, tiazolpiridina, tetraidrotiazolpiridina, tiazolpiridazina, pirrolpiridina, tetraidropirrolpiridina, piridopirimidina, piranotiazol, diidropiranotiazol, furopiridina, oxazolpiridina, oxazolpiridazina, pirroltiazol, diidropirroltiazol, pirroloxazol e diidropirroloxazol podem ser mencionados como exemplos preferidos.

Não há limitação particular no tipo de condensação para o grupo tipo heterocíclico fundido supradescrito. Por exemplo, naftiridina pode ser qualquer de 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- e 2,7-naftiridinas; tienopiridina pode ser qualquer de tieno[2,3-b]piridina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[3,2-c]piridina, tieno[3,4-b] piridina e tieno[3,4-c]piridina; tiazolpiridina pode ser qualquer de tiazol[4,5-b]piridina, tiazol[4,5-c]piridina, tiazol[5,4-b]piridina, tiazol[5,4-c]piridina, tiazol[3,4-a] piridina e tiazol[3,2-a]piridina; tiazolpiridazina pode ser qualquer de tiazol[4,5-c]piridazina, tiazol[4,5-d] piridazina, tiazol[5,4-c]piridazina e tiazol[3,2-b]piridazina; pirrolpiridina pode ser qualquer de pirrol[2,3-b]piridina, pirrol[2,3-c]piridina, pirrol[3,2-b]piridina, pirrol[3,2-c] piridina, pirrol[3,4-b]piridina e pirrol[3,4-c]piridina; pirrolpirimidina pode ser qualquer de pirrol[3,4-d]pirimidina, pirrol[3,2-d]pirimidina e pirrol[2,3-d]pirimidina; piridopirimidina pode ser qualquer de pirido[2,3-d]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina e pirido[3,4-d]pirimidina; piranotiazol pode ser qualquer de pirano[2,3-d]tiazol, pirano[4,3-d] tia-

zol, pirano[3,4-d]tiazol e pirano[3,2-d]tiazol; furopiridina pode ser qualquer de furo[2,3-b]piridina, furo[2,3-c] piridina, furo[3,2-b]piridina, furo[3,2-c]piridina, furo[3,4-b] piridina e furo [3,4-c] piridina; oxazolpiridina pode ser qualquer de oxazol[4,5-b]piridina, oxazol[4,5-c]piridina, oxazol[5,4-b]piridina, oxazol[5,4-c]piridina, oxazol[3,4-a] piridina e oxazol[3,2-a]piridina; oxazolpiridazina pode ser qualquer de oxazol[4,5-c]piridazina, oxazol[4,5-d] piridazina, oxazol[5,4-c]piridazina e oxazol[3,4-b]piridazina; pirroltiazol pode ser qualquer de pirrol[2,1-b]tiazol, pirrol[1,2-c]tiazol, pirrol[3,2-d]tiazol e pirrol[3,4-d]tiazol; e pirroloxazol pode ser qualquer de pirrol[2,1-b]oxazol, pirrol[1,2-c]oxazol, pirrol[2,3-d]oxazol, pirrol[3,2-d] oxazol e pirrol[3,4-d]oxazol. Formas fundidas sem ser as descritas anteriormente são também permitidas.

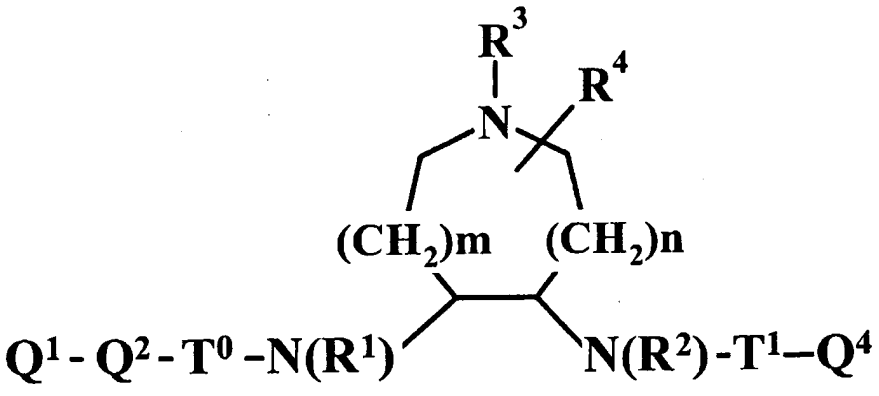
O grupo hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros saturado ou insaturado divalente, o grupo heterocíclico de 5 a 7 membros saturado ou insaturado divalente, o grupo hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado divalente, e o grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado divalente, podem ser respectivamente substituídos com 1 a 3 substituintes. Exemplos dos substituintes incluem um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, tal como um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo, um grupo halogenoalquila substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, um grupo amino, um grupo ciano, um grupo aminoalquila, um grupo amidino, um grupo hidroxiamidino, um grupo alquila de cadeia reta, rami-

ficada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo metila, um grupo etila, etc.), um grupo alcóxi de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo metóxi, um grupo etóxi, etc.), um grupo amidino substituído com grupo alcoxicarbonila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 2 a 7 átomos de carbono (por exemplo, um grupo metoxicarbonilamidino, um grupo etoxicarbonilamidino, etc.), um grupo alquenila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 2 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo vinila, um grupo alila, etc.), um grupo alquinila de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo etinila, um grupo propinila, etc.), um grupo alcoxicarbonila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 2 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, etc.), e um grupo carbamoíla.

Entre os grupos para Q^2 descritos anteriormente, uma ligação simples, um grupo de hidrocarboneto de 5 a 6 membros cíclico, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, e grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído são preferidos. Entre eles, uma ligação simples, um grupo de hidrocarboneto de 5 a 6 membros cíclico saturado ou insaturado divalente, e um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros, saturado ou insaturado divalente são mais preferidos.

Além disso, quando o grupo Q^1 é um grupo de hidro-

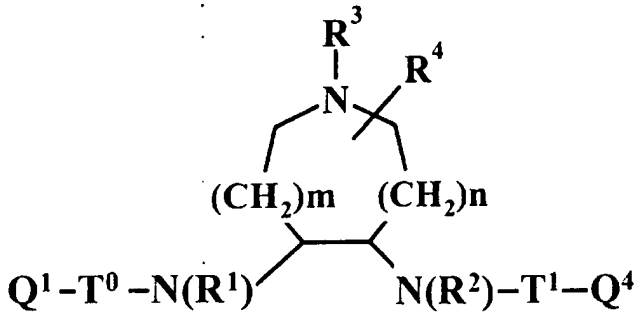
carboneto fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado que pode ser substituído ou grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado que pode ser substituído, o grupo Q^2 é preferivelmente uma ligação simples. Aqui, com relação à combinação descrita anteriormente, no caso em que Q^2 é uma ligação simples implica que a fórmula geral (1):



(1)

em que R^1, R^2, R^3, R^4, Q^1, Q^2, Q^4, m, n, T^0 e T^1 têm o mesmo significado supradefinido,

é da fórmula geral seguinte (1'):



(1')

em que Q^1 representa o grupo hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico supramencionado, ou grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico; e R^1, R^2, R^3, R^4,

Q^4, m, n, T^0 e T^1 têm o mesmo significado supradefinido.

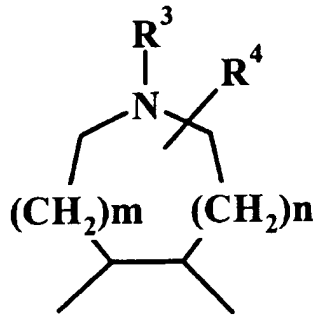
Ainda mais preferivelmente, o grupo Q^1 é um grupo tienopiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotienopiridila que pode ser substituído, um grupo naftilidinila que pode ser substituído, um grupo tetraidronaftilidinila que pode ser substituído, um grupo tiazolpiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotiazolpiridila que pode ser substituído, um grupo tiazolpiridazinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotiazolpiridazinila que pode ser substituído, um grupo piranotiazolila que pode ser substituído, um grupo diidropiranotiazolila que pode ser substituído, um furopiridila grupo que pode ser substituído, um grupo tetraidrofuropiridila que pode ser substituído, um grupo oxazolpiridila que pode ser substituído, um tetraidroxazolpiridila grupo que pode ser substituído, um grupo pirrolpiridila que pode ser substituído, um grupo diidropirrolpiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidropirrolpiridila que pode ser substituído, um grupo pirrolpirimidinila que pode ser substituído, um grupo diidropirrolpirimidinila que pode ser substituído, um grupo oxazolpiridazinila que pode ser substituído, um grupo tetraidroxazolpiridazinila que pode ser substituído, um grupo pirroltiazolila que pode ser substituído, um grupo diidropirroltiazolila que pode ser substituído, um grupo pirroloxazolila que pode ser substituído, um grupo diidropirroloxazolila que pode ser substituído, um grupo benzotiazolila que pode ser substituído, um grupo tetraidrobenzotiazolila que pode ser substituído, um grupo tiazolpirimidinila que pode ser substituído, um

grupo diidrotiazolpirimidinila que pode ser substituído, um grupo benzazepinila que pode ser substituído, um grupo etraidrobenzazepinila que pode ser substituído, um grupo tiazolazepinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotiazolazepinila que pode ser substituído, um grupo tienoazepinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotienoazepinila que pode ser substituído, um grupo 4,5,6,7-tetraidro-5,6-tetrametilenotiazolpiridazinila que pode ser substituído, ou um grupo 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetraidrotiazolpiridazinila que pode ser substituído, enquanto o grupo Q^2 é uma ligação simples.

Além do mais, quando o grupo Q^1 é um grupo de hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros saturado ou insaturado que pode ser grupo heterocíclico substituído ou um substituído saturado ou insaturado de 5 a 7 membros, o grupo Q^2 é preferivelmente um grupo de hidrocarboneto de 5 a 6 membros cíclico, saturado ou insaturado divalente que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros, saturado ou insaturado divalente que pode ser substituído. Como o grupo Q^1-Q^2-, exemplos preferidos são um grupo 4-(4-piridil) fenila, um grupo 4-(2-piridil)fenila, um grupo 5-(4-piridil) tiazolila, um grupo 1-(4-piridil)piperidila, um grupo 4-(4-piridil)piperidila, um grupo 4-hidróxi-1-(4-piridil) piperidin-4-ila, um grupo bifenila, um grupo 4-(2-aminossulfonilfenil) fenila, um grupo 4-(2-amidinofenil)fenila, um grupo 4-(2-metilsulfonilfenil)fenila, um grupo 4-(2-aminometilfenil) fenila, um grupo 4-(2-carbamoilfenil)fenila, um grupo 4-(2-imidazolil)fenila, um grupo 4-(1-metil-2-imidazolil)fenila,

um grupo 4-(2, 3, 4,5-tetraidropirimidin-2-il)fenila, um grupo 4-(1-metil-2, 3, 4,5-tetraidropirimidin-2-il)fenila, um grupo 4-(5-tetrazolil)fenila, um grupo 1-(4-piridil) piperidin-4-ila, um grupo 3-(4-piperidil)isoxazolin-5-ila, um grupo 3-(4-amidinofenil)isoxazolin-5-ila, um grupo 3-(4-piperidil)isoxazolidin-5-ila, um grupo 3-(4-amidinofenil) isoxazolidin-5-ila, um grupo 2-(4-piperidil)-1,3,4-tiadiazol-5-ila, um grupo 2-(4-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-ila, um grupo 4-(4-piperidil)piperidin-1-ila, um grupo 4-(4-piperidil) piperazin-1-ila, um grupo 4-(4-piperazinil)piperazin-1-ila, um grupo 1-(4-pirimidinil)piperidin-1-ila, um grupo 1-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-4-ila, um grupo 1-(4-pirimidinil) pirrolidin-3-ila, um grupo 1-(4-metilpirimidin-6-il) piperazin-4-ila, um grupo 1-(2-metilpirimidin-4-il)pirrolidin-4-ila, um grupo 1-(6-cloropirimidin-4-il)piperidin-4-ila, um grupo 5-(4-clorofenil)tiofen-2-ila, um grupo 2-(4-clorofenil) tiazol-4-ila, um grupo 3-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-ila, um grupo 4-(4-pirimidinil)fenila, um grupo 4-(4-imidazolil) fenila, um 5-(piridin-4-il)pirimidin-2-ila grupo, um grupo 2'-[(dimetilamino)metil][1,1'-bifenil]-4-ila, um grupo 4-[2-(hidroximetila)piridin-4-il]fenila, um grupo 4-[2-(aminometil) piridin-4-il]fenila, um grupo 2'-(aminosulfonil)[1,1'-bifenil]-4-ila, um grupo 4-(3-oxomorfolin-4-il)fenila, um grupo 4-(3-oxomorfolin-4-il)fenila, e similares.

Uma descrição detalhada será dada para o grupo seguinte:



em que R^3 e R^4 são substituídos em um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio no anel, e cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um átomo de halogênio, um grupo halogenoalquila, um grupo ciano, um grupo cianoalquila, um grupo amino, um grupo aminoalquila, um grupo N-alquilaminoalquila, um grupo N,N-dialquilaminoalquila, um grupo acila, um grupo acilalquila, um grupo acilamino que pode ser substituído, um grupo alcoxiimino, um grupo hidroxiimino, um grupo acilaminoalquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, grupo hidroxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alcoxicarbonilalquila, um grupo alcoxicarbonilalquilamino, um grupo carboxialquilamino, um grupo alcoxicarbonilamino, um grupo alcoxicarbonilaminoalquila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N-alquenilcarbamoíla, um grupo N-alquenilcarbamoilalquila, um grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoíla, um grupo N- alquenil -N-alquilcarbamoilalquila, um grupo N-alcoxicarbamoíla, um grupo N-alquil N-alcoxicarbamoíla, um

grupo N-alcoxicarbamoilalquila, um grupo N-alquil-N-alcoxicarbamoilalquila, um grupo carbazoíla que pode ser substituído com 1 a 3 grupos alquila, um grupo alquilsulfonila que pode ser substituído com um átomo de halogênio, um grupo alquilsulfonilalquila, um grupo carbonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo carbamoilalquila, um grupo N-alquilcarbamoilalquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilalquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo carbamoiloxialquila, um grupo N-alquilcarbamoiloxialquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoiloxialquila, um grupo carbonilalquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo carboniloxialquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo arila, um grupo aralquila, um grupo heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo alquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo arilsulfonilamino, um grupo alquilsulfonilaminoalquila, um grupo arilsulfonilaminoalquila, um grupo alquilsulfonilaminocarbonila, um grupo arilsulfonilaminocarbonila, um grupo alquilsulfonilaminocarbonilalquila, um grupo arilsulfonilaminocarbonilalquila, um grupo oxo, um grupo carbamoilóxi, um grupo aralquilóxi, um grupo carboxialquilóxi, um grupo alcoxicarbonilalquilóxi, um grupo aciloxi, um grupo aciloxialquila, um grupo arilsulfonila, um grupo alcoxicarbonilalquilsulfonila, um grupo carboxialquilsulfonila, um grupo alcoxicarbonilacila, um grupo alcoxialquiloxicarbonila, um grupo hidroxiacila, um grupo alcoxiacila,

um grupo halogenoacila, um grupo carboxiacila, um grupo aminoacila, um grupo aciloxiacila, um grupo aciloxialquilsulfonila, um grupo hidroxialquilsulfonila, um grupo alcoxialquilsulfonila, um grupo sulfonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo N-alquilaminosulfonila, um grupo N,N-dialquilaminosulfonila, um grupo óxi heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo N-alquilaminoacila, um grupo N,N-dialquilaminoacila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilacila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilsulfonila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo alquilsulfonilacila, um grupo N-arilcarbamoíla, um grupo N-carbamoíla heterocíclico de 3 a 6 membros, um grupo N-alquil-N-arilcarbamoíla, um grupo N-alquil-N-carbamoíla, de 3 a 6 membros heterocíclico um grupo N-arilcarbamoilalquila, um grupo carbamoilalquila heterocíclico de N- 3 a 6 membros, um grupo N-alquil-N-arilcarbamoilalquila, um grupo carbamoilalquila heterocíclico de N-alquil-N 3 a 6 membros, um grupo N-alquilaminooxalila, um grupo N,N-dialquilaminooxalila, um grupo aminocarbotioíla, um grupo N-alquilaminocarbotioíla, um grupo N,N-dialquilaminocarbotioíla, um grupo alcoxialquil(tiocarbonila), um grupo alquiltioalquila ou grupo N-acil-N-alquilaminoalquila, ou alternativamente, R^3 e R^4 são unidos para representar um grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono, um grupo alquenileno tendo 2 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenodióxi tendo 1 a 5 átomos de carbono, ou grupo carbonildióxi; e

m e n cada qual representa um número inteiro de 0 a 3.

Cada um de m e n são mais preferivelmente 0 ou 1. Além do mais é particularmente preferível se m for 0 e n for 1.

Os substituintes R^3 e R^4 descritos anteriormente serão explicados com detalhe. O átomo de halogênio significa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, ou um átomo de iodo. O grupo alquila inclui um grupo de cadeia reta ramificada ou alquila C_1-C_6 cíclica (por exemplo, um grupo metila, um grupo ciclopropila, um grupo isobutila, etc.); e o grupo halogenoalquila inclui um grupo alquila da forma descrita anteriormente, que foi substituído com 1 a 3 átomos de halogênio (por exemplo, um grupo clorometila, um grupo 1-bromoetila, um grupo trifluormetila, etc.). O grupo cianoalquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo ciano (por exemplo, um grupo cianometila, um grupo 1-cianoetila, etc.). O grupo alquenila inclui um grupo de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono e uma ligação dupla (por exemplo, um grupo vinila, um grupo alila, etc.). O grupo alquinila inclui um grupo de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono e uma ligação tripla (por exemplo, um grupo etinila, um grupo propinila, etc.). O grupo acila inclui um grupo alcanoíla C_1-C_6 (por exemplo, um grupo formila, um grupo acetila, um grupo isobutirila, etc.); um grupo aroíla C_7-C_{15}, tal como um grupo benzoíla ou um grupo naftoíla; e um grupo arilalcanoíla no qual um grupo alcanoíla C_1-

C_6 é substituído com um grupo arila C_6-C_{14} (por exemplo, um grupo fenilacetila, etc.). O grupo acilalquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo acila (por exemplo, um grupo acetilmetila, etc.). O grupo alcóxi inclui um grupo de cadeia reta ramificada ou alcóxi C_1-C_6 cíclica (por exemplo, um grupo metóxi, um grupo ciclopropóxi, um grupo isopropóxi, etc.). O grupo alcoxialquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo alcóxi C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo metoximetila, um grupo etoximetila, etc.). O grupo hidroxialquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo hidróxi (por exemplo, um grupo hidroximetila, um grupo 1-hidroxietila, etc.). O grupo carboxialquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo carbóxi (por exemplo, um grupo carboximetila, um grupo 1-carboxietila, etc.). O grupo alcoxicarbonila inclui um grupo composto do grupo alcóxi C_1-C_6 da forma descrita anteriormente e grupo carbonila (por exemplo, um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, etc.). O grupo alcoxicarbonilalquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo alcoxicarbonila (por exemplo, um grupo metoxicarboniletila, um grupo etoxicarboniletila, um grupo isopropoxicarbonila, etc.). O grupo carbamoilalquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com grupo carbamoíla (por exemplo, um grupo carbamoil-

metila, um grupo carbamoiletila).

O grupo heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído significa um grupo heterocíclico de 3 a 6 membros saturado ou insaturado, que pode conter de 1 a 3 heteroátomos (um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, etc.), o grupo heterocíclico pode ser substituído com um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo amino, um grupo alquila C_1-C_6, um grupo oxo, um grupo halogenoalquila, ou similares. O grupo heterocíclico de 3 a 6 membros inclui um grupo pirrolila, um grupo tienila, um grupo pirazolila, um grupo imidazolila, um grupo pirazolinila, um grupo oxazolila, um grupo oxazolinila, um oxadiazolila grupo, um grupo oxazolidinila, um grupo tiazolila, um grupo tiazolinila, um grupo tiadiazolila, um grupo furazanila, um grupo piranila, um grupo piridila, um grupo pirimidila, um grupo piridazinila, um grupo pirrolidinila, um grupo piperazinila, um grupo piperidinila, um grupo oxazinila, um grupo oxadiazinila, um grupo morfolinila, um grupo tiazinila, um grupo tiadiazinila, um tiatriazinila grupo, um grupo tiomorfolinila, um grupo tetrazolila, um grupo triazolila, um grupo tiatriazolila e um grupo triazinila. Especificamente, um grupo tiazolila, um grupo 4,5-diidrotiazolila, um grupo oxazolila, um grupo 4,5-diidrooxazolila, um grupo 5-metiloxazolila, um grupo imidazolila, um grupo pirrolidinila, um grupo 3-hidroxipirrolidinila, um grupo piperidila, um grupo piperazinila, um grupo morfolinila, um grupo tiomorfolinila, um grupo 1,1-dioxotiomorfolinila, um grupo tetraidropiranila, um grupo piridila, um grupo 1,2,4-oxadiazolila,

um grupo 3-metil-1,2,4-oxadiazolila, um grupo 5-metil-1,2,4-oxadiazolila, um grupo 1,3,4-oxadiazolila, um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazolila, um grupo 5-(trifluormetil)-1,3,4-oxadiazolila, um grupo 1,3- oxazolila, um grupo 1,3,4- tiadiazolila, um grupo 5-metil-1,3,4- tiadiazolila, um grupo 1,2,3,4-tiatriazolila, um grupo 1,3-oxazolidinila, e similares podem ser mencionados.

O grupo alquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído pode incluir grupo alquila substituído com grupo heterocíclico de 3 a 6 membros da forma descrita anteriormente, que pode ser substituído (por exemplo, um grupo tiazolilametila, um grupo 4,5-diidrotiazolilametila, um grupo morfolinilmetila, um grupo 1,1- dioxotiomorfolinilmetila, etc.). O grupo arila inclui aqueles tendo 6 a 14 átomos de carbono, tal como grupo fenila ou grupo naftila, e o grupo arila pode ser substituído com 1 a 3 grupos selecionados de um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, um grupo alcanoíla C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquenila C_2-C_6 da forma descrita anteriormente, um grupo alquinila C_2-C_6 da forma descrita anteriormente, um grupo halogenoalquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, um grupo alcóxi C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, um grupo carbóxi, um grupo carbamoíla, um grupo alcoxicarbonila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, e similares. O grupo aralquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo arila C_6-C_{14} da forma descrita anteriormente

(por exemplo, um grupo benzila, um grupo fenetila, etc.). Com relação à descrição anterior, a posição de substituição não é particularmente limitada.

O grupo acilamino que pode ser substituído inclui, além disso to grupo amino da forma descrita anteriormente, que foi substituído com o grupo acila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo formilamino, um grupo acetilamino, etc.), um grupo acila substituído com um ou mais de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alcóxi C_1-C_6, um grupo amino, um grupo N-alquilamino C_1-C_6, um grupo N,N-di-alquilaminoC_1-C_6, um grupo carbóxi, um grupo alcoxicarbonila C_2-C_6 e similares (por exemplo, um grupo 2-metoxiacetilamino, um grupo 3-aminopropionilamino, etc.). O grupo acilaminoalquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com o grupo acilamino C_1-C_6 (por exemplo, um grupo formilaminometila, um grupo acetilaminometila, etc.). O grupo aminoalquila inclui o grupo alquila C_1-C_6 substituído com um grupo amino (por exemplo, um grupo aminometila, um grupo 1-aminoetila, etc.). O grupo N-alquilaminoalquila inclui um grupo amino-alquila C_1-C_6 substituído no átomo de nitrogênio com um grupo alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo N-metilaminometila, um grupo N-metilaminoetila, etc.). O grupo N,N-dialquilaminoalquila inclui um grupo amino- alquila C_1-C_6 substituído no átomo de nitrogênio com dois grupos alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo N,N-dimetilaminometila, um grupo N-etil-N-metilaminoetila, etc.). O grupo N-alquenilcarbamoíla inclui um grupo carbamoíla substituído com um grupo alquenila C_2-C_6 de cadeia reta ou ramificada

(por exemplo, um grupo alilcarbamoíla, etc.). O grupo N-alquenilcarbamoilalquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 substituído com o grupo N- alquenilcarbamoíla C_2-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo alilcarbamoiletila, etc.). O grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoíla inclui o grupo N-alquenilcarbamoíla C_2-C_6 substituído no átomo de nitrogênio com um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, um grupo N-alil-N-metilcarbamoíla, etc.). O grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoilalquila inclui o grupo N-C_2-C_6 alquenilcarbamoilalquila substituído no átomo de nitrogênio com um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, um grupo N-alil-N-metilcarbamoilmetila, etc.). O grupo N-alcoxicarbamoíla inclui um grupo carbamoíla substituído com um grupo de cadeia reta ou ramificada alcóxi C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metoxicarbamoíla, etc.). O grupo N-alcoxicarbamoilalquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada substituído com o grupo alcoxicarbamoíla N-C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo metoxicarbamoilmetila, etc.). O grupo N-alquil-N-alcoxicarbamoíla inclui um grupo carbamoíla substituído com um grupo alcóxi C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada e um grupo alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo N-etil-N-metoxicarbamoíla, etc.). O grupo N-alquil-N-alcoxicarbamoilalquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada substituído com um grupo alquil N-C_1-C_6 - alcoxicarbamoíla N-C_1-C_6 (por exemplo, um grupo N-etil-N-metoxicarbamoilmetila, etc.). O grupo carbazoíla que pode ser substituído com 1 a 3 grupos alquila inclui um grupo

carbazoíla, bem como grupo carbazoíla substituído com 1 a 3 grupos alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, um grupo 1-metilcarbazoíla, um grupo 1,2-dimetilcarbazoíla, etc.). O grupo alquilsulfonila que pode ser substituído com um átomo de halogênio inclui um grupo composto de um grupo alquila C_1-C_6 cadeia reta ramificada ou cíclica que pode ser substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, e grupo sulfonila (por exemplo, um grupo metanossulfonila, um grupo trifluormetanossulfonila, etc.). O grupo alquilsulfonilalquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada substituído com o grupo alquilsulfonila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo metanossulfonilmetila, etc.). O grupo alcoxiimino inclui um grupo alcoxiimino C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metoxiimino, um grupo etoxiimino, etc.).

O grupo alcoxicarbonilalquilamino inclui um grupo amino substituído com um grupo alcoxicarbonilalquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo metoxicarbonilmetilamino, um grupo etoxicarbonilpropilamino, etc.). O grupo carboxialquilamino inclui um grupo amino substituído com um grupo carbóxi- alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo carboximetilamino, um grupo carboxietilamino, etc.). O grupo alcoxicarbonilamino inclui um grupo amino substituído com um grupo alcoxicarbonila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo metoxicarbonilamino, um grupo terc-butoxicarbonilamino, etc.). O grupo alcoxicarbonilaminoalquila inclui o grupo alquila da forma descrita anteriormente

que foi substituído com um grupo alcoxicarbonilamino C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo metoxicarbonilaminometila, um grupo terc-butoxicarbonilaaminoetila, etc.). O grupo N-alquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, representa o grupo carbamoíla substituído com um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ramificada ou cíclica que pode ser substituído com um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo N-alquilamino C_1-C_6, um grupo amidino, um átomo de halogênio, um grupo carbóxi, um grupo ciano, um grupo carbamoíla, um grupo alcóxi C_1-C_6, um grupo alcanoíla C_1-C_6, um grupo alcanoilamino C_1-C_6, um grupo alquilsulfonilamino C_1-C_6 ou similares, incluindo, por exemplo, um grupo N-metilcarbamoíla, um grupo N-etilcarbamoíla, um grupo N-isopropilcarbamoíla, um grupo N-ciclopropilcarbamoíla, um N-(2-hidroxietil)carbamoíla grupo, um grupo N-(2-fluoretil)carbamoíla, um grupo N-(2-cianoetil) carbamoíla, um grupo N-(2-metoxietil)carbamoíla, um grupo N-carboximetilcarbamoíla, um grupo N-(2-aminoetil)carbamoíla, um grupo N-(2-amidinoetil)carbamoíla, e similares. O grupo N,N-dialquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, representa o grupo carbamoíla substituído com dois grupos alquila C_1-C_6 de cadeia reta ramificada ou cíclica que pode ser substituído com um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo N-alquilamino C_1-C_6, um grupo amidino, um átomo de halogênio, um grupo carbóxi, um grupo ciano, um grupo carbamoíla, um grupo alcóxi C_1-C_6, um grupo alcanoíla C_1-C_6, um grupo alcanoilamino C_1-C_6, um grupo alquilsulfonilamino C_1-C_6 ou similares, incluindo, por exemplo, um grupo N,N-

dimetilcarbamoíla, um grupo N,N-dietilcarbamoíla, um grupo N-etil-N-metilcarbamoíla, um grupo N-isopropil-N- metilcarbamoíla, um grupo N-(2-hidroxietil)-N- metilcarbamoíla, um grupo N,N-bis(2-hidroxietil)carbamoíla, um grupo N,N-bis(2-fluoretil)carbamoíla, um grupo N-(2-cianoetil)-N- metilcarbamoíla, um grupo N-(2-metóxi etil)-N- metilcarbamoíla, um grupo N-carboximetil-N- metilcarbamoíla, um grupo N,N-bis(2-aminoetil)carbamoíla, e similares. O grupo N-alquilcarbamoilalquila que pode ter um substituinte no grupo alquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada substituído com o grupo N-alquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila (por exemplo, um grupo N-metilcarbamoilmetila, um grupo N-(2-hidroxietil) carbamoilmetila, etc.). O grupo N,N-dialquilcarbamoilalquila que pode ter um substituinte no grupo alquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada substituído com o grupo N,N-dialquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo N,N-dimetilcarbamoilmetila, um grupo N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoilmetila, etc.). O grupo carbonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído inclui um grupo composto de um grupo heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser o substituinte substituído da forma descrita anteriormente e um grupo carbonila (por exemplo, um grupo aziridinilcarbonila, um grupo azetidinilcarbonila, um grupo 3-hidroxiazetidinilcarbonila, um grupo 3-metoxiazetidinilcarbonila, um grupo pirrolidinilcarbonila, um grupo 3-hidróxi pirrolidinilcarbonila, um grupo 3-fluorpirrolidinilcarbonila, um grupo piperidilcarbo-

nila, um grupo piperazinilcarbonila, um grupo morfolinilcarbonila, um grupo tiomorfolinilcarbonila, um grupo 1,1-dioxotiomorfolinilcarbonila, um grupo tetraidropiranilcarbonila, um grupo piridilacarbonila, um grupo furoíla, um grupo tiofencarbonila, etc.). O grupo carbonilalquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído inclui o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo carbonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser o substituinte substituído da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo azetidinilcarbonilmetila, um grupo pirrolidinilcarboniletila, etc.).

O grupo carboniloxialquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído inclui o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo carbonilóxi heterocíclico de 3 a 6 membros composto do grupo carbonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído e um átomo de oxigênio (por exemplo, um grupo piperidinilcarboniloxietila, um grupo morfolinilcarboniloximetila, etc.). O grupo carbamoiloxialquila inclui o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo carbamoilóxi composto de um grupo carbamoíla e um átomo de oxigênio (por exemplo, um grupo carbamoiloximetila, um grupo carbamoiloxietila, etc.). O grupo N-alquilcarbamoiloxialquila inclui o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo N-alquilcarbamoilóxi composto do grupo N-alquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila C_1-C_6 e um átomo de oxigênio (por exemplo, um grupo N-

metilcarbamoiloximetila, um grupo N-metilcarbamoiloxietila, etc.). O grupo N,N-dialquilcarbamoiloxialquila inclui o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo N,N-dialquilcarbamoilóxi composto do grupo N,N-dialquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila C_1-C_6, e um átomo de oxigênio (por exemplo, um grupo N,N-dimetilcarbamoiloximetila, um grupo N-etil-N-metilcarbamoiloxietila, etc.). O grupo alquilsulfonilamino inclui um grupo amino substituído com um grupo alquilsulfonila tendo o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo metilsulfonilamino, um grupo isopropilsulfonilamino, etc.). O grupo arilsulfonilamino inclui um grupo amino substituído com um grupo arilsulfonila tendo o grupo arila da forma descrita anteriormente (por exemplo, grupo fenilsulfonilamino, grupo naftilsulfonilamino, etc.). O grupo alquilsulfonilaminoalquila inclui o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo alquilsulfonilamino C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo metilsulfonilaminometila, um grupo metilsulfonilaminoetila, etc.). O grupo arilsulfonilaminoalquila inclui o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo arilsulfonilamino da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo fenilsulfonilaminometila, um grupo naftilsulfonilaminoetila, etc.). O grupo alquilsulfonilaminocarbonila inclui um grupo composto do grupo alquilsulfonilamino C_1-C_6 da forma descrita anteriormente e grupo carbonila (por exemplo, um grupo metilsulfonilaminocarbonila, um grupo

isopropilsulfonilaminocarbonila, etc.). O grupo arilsulfonilaminocarbonila inclui um grupo composto do grupo arilsulfonilamino da forma descrita anteriormente e grupo carbonila (por exemplo, um grupo fenilsulfonilaminocarbonila, um grupo naftilsulfonilaminocarbonila, etc.). O grupo alquilsulfonilaminocarbonilalquila inclui o grupo alquila C_1-C_6 substituído com o grupo alquilsulfonilaminocarbonila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metilsulfonilaminocarbonilmetila, um grupo isopropilsulfonilaminocarbonilmetila, etc.).

O grupo arilsulfonilaminocarbonilalquila inclui o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com o grupo arilsulfonilaminocarbonila da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo fenilsulfonilaminocarbonilmetila, um grupo naftilsulfonilaminocarbonilmetila, etc.). O grupo alcoxicarbonilalquilóxi inclui o grupo alcóxi C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com o grupo alcoxicarbonila da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo metoxicarbonilmetilóxi, etc.). O grupo aciloxi significa um grupo composto de um grupo acila da forma descrita anteriormente e um átomo de oxigênio (por exemplo, um grupo formilóxi, um grupo acetilóxi, etc.). O grupo aciloxialquila inclui o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com o grupo aciloxi da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo formiloximetila, um grupo acetiloximetila, etc.). O grupo aralquilóxi inclui o grupo alcóxi C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com o grupo arila da forma descrita anteriormente (por exemplo, um

grupo benziloxi, um grupo naftilametóxi, etc.). O grupo carboxialquilóxi inclui o grupo alcóxi da forma descrita anteriormente, que foi substituído com grupo carbóxi (por exemplo, um grupo carboximetóxi, um grupo carboxietóxi, etc.).

O grupo arilsulfonila inclui um grupo arilsulfonila C_6-C_{14} (por exemplo, um grupo fenilsulfonila, um grupo naftilsulfonila etc.). O grupo alcoxicarbonilalquilsulfonila inclui um grupo composto do grupo alcoxicarbonilalquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente e grupo sulfonila (por exemplo, um grupo metoxicarboniletilsulfonila, um grupo etoxicarboniletilsulfonila, etc.). O grupo carboxialquilsulfonila inclui um grupo composto do grupo carboxialquila da forma descrita anteriormente e um grupo sulfonila (por exemplo, um grupo carboximetilsulfonila, um grupo carboxietilsulfonila, etc.). O grupo alcoxicarbonilacila inclui um grupo composto do grupo alcoxicarbonilalquila da forma descrita anteriormente e grupo carbonila (por exemplo, um grupo metoxicarbonilmetilcarbonila, um grupo etoxicarbonilmetilcarbonila, etc.). O grupo alcoxialquiloxocarbonila inclui o grupo alcoxicarbonila da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo alcóxi C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo metoximetiloxicarbonila, um grupo metoxietiloxicarbonila, etc.). O grupo hidroxiacila inclui o grupo acila (incluindo alcanoíla e aroíla C_1-C_6) da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo hidróxi (por exemplo, um grupo glicoloíla, um grupo lactoíla, um grupo benziloíla, etc.). O grupo alcoxiacila inclui o grupo acila da forma descrita anteriormente, que

foi substituído com um grupo alcóxi C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo metoxiacetila, um grupo etoxiacetila, etc.). O grupo halogenoacila inclui um grupo composto do grupo halogenoalquila da forma descrita anteriormente e grupo carbonila (por exemplo, um grupo clorometilcarbonila, um grupo trifluormetilcarbonila, etc.). O grupo carboxiacila inclui o grupo acila da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um grupo carbóxi (por exemplo, um grupo carboxiacetila, um grupo 2-carboxipropionila, etc.). O grupo aminoacila inclui o grupo acila da forma descrita anteriormente (incluindo alcanoíla C_1-C_6 e aroíla), que foi substituído com um grupo amino (por exemplo, um grupo aminometilcarbonila, um grupo 1-aminoetilcarbonila, etc.). O grupo aciloxiacila inclui um grupo composto do grupo aciloxialquila da forma descrita anteriormente e grupo carbonila (por exemplo, um grupo formiloximetilcarbonila, um grupo acetiloximetilcarbonila, etc.).

O grupo aciloxialquilsulfonila inclui um grupo composto do grupo aciloxialquila da forma descrita anteriormente e grupo sulfonila (por exemplo, um grupo formiloximetilsulfonila, um grupo acetiloximetilsulfonila, etc.). O grupo hidroxialquilsulfonila inclui um grupo composto do grupo hidroxialquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente e grupo sulfonila (por exemplo, um grupo hidroximetilsulfonila, um grupo 1-hidroxietilsulfonila, etc.). O grupo alcoxialquilsulfonila inclui um grupo composto do grupo alcoxialquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente e grupo sulfonila (por exemplo, um grupo metoximetilsulfonila, um grupo

etoxietilsulfonila, etc.). O grupo N-alquilaminossulfonila inclui um grupo composto do grupo alquilamino N-C_1-C_6 da forma descrita anteriormente e grupo sulfonila (por exemplo, um grupo N-metilaminossulfonila, etc.). O grupo N,N-dialquilaminossulfonila inclui um grupo composto do grupo N,N-di(alquil C_1-C_6) amino da forma descrita anteriormente e grupo sulfonila (por exemplo, um grupo N,N-dimetilaminossulfonila, etc.). O grupo sulfonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído inclui um grupo composto de um anel heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído da forma descrita anteriormente e grupo sulfonila (por exemplo, um grupo aziridinilsulfonila, um grupo azetidinilsulfonila, um grupo pirrolidinilsulfonila, um grupo piperidinilsulfonila, um grupo piperazinilsulfonila, um grupo morfolinilsulfonila, um grupo tetraidropiranilsulfonila, etc.). O grupo óxi heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído inclui um grupo composto do anel heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído da forma descrita anteriormente e um átomo de oxigênio (por exemplo, um grupo tetraidrofuraniloxi, etc.). O grupo N-alquilaminoacila inclui o grupo aminoacila da forma descrita anteriormente, que foi substituído no átomo de nitrogênio com um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo N-metilaminoacetila, um grupo N-etilaminoacetila, etc.). O grupo N,N-dialquilaminoacila inclui o grupo aminoacila da forma descrita anteriormente, que foi substituído no átomo de nitrogênio com dois grupos alquila C_1-C_6 descritos anteriormente (por exemplo, um grupo N,N-dimetilaminoacetila, um

grupo N- etil -N- metilaminoacetila, etc.). O grupo N,N-dialquilcarbamoilacila que pode ter um substituinte no grupo alquila inclui o grupo acila da forma descrita anteriormente, que foi substituído no grupo alquila C_1-C_6 com o grupo N,N-dialquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo N,N-dimetilcarbamoilacetila, um grupo N,N-dietilcarbamoilacetila, um grupo N-etil-N-metilcarbamoilacetila, etc.). O grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilsulfonila que pode ter um substituinte no grupo alquila inclui um grupo composto do grupo N,N-dialquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente e grupo sulfonila (por exemplo, um grupo N,N-dimetilcarbamoilmetilsulfonila, um grupo N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoilmetilsulfonila, etc.). O grupo alquilsulfonilacila inclui um grupo acila substituído com um grupo alquilsulfonila tendo o grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo metilsulfonilacetila, um grupo isopropilsulfonilacetila, etc.).

O grupo N-arilcarbamoíla inclui um grupo carbamoíla substituído com o grupo arila da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo fenilcarbamoíla, um grupo naftilacarbamoíla, etc.). O grupo carbamoíla heterocíclico de N-3 a 6 membros inclui um grupo carbamoíla substituído com o grupo heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo piridilcarbamoíla, um grupo tienilcarbamoíla, etc.). O grupo N-alquil-N-arilcarbamoíla inclui o grupo N-arilcarbamoíla da forma descrita anteriormente, que foi substituído no átomo

de nitrogênio com um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, um grupo N-metil-N-fenilcarbamoíla, etc.). O grupo N-alquil-carbamoíla heterocíclico de N-3 a 6 membros inclui o grupo carbamoíla heterocíclico de N-3 a 6 membros da forma descrita anteriormente, que foi substituído no átomo de nitrogênio com um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, um grupo N-metil-N-tienilcarbamoíla, etc.). O N-grupo arilcarbamoilalquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada substituído com o grupo N-arilcarbamoíla da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo fenilcarbamoilmetila, etc.). O grupo carbamoilalquila heterocíclico de N-3 a 6 membros inclui um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada substituído com o grupo carbamoíla heterocíclico de N-3 a 6 membros da forma descrita anteriormente (por exemplo, um grupo piridilcarbamoilmetila, etc.). O grupo N-alquil-N-arilcarbamoilalquila inclui o grupo N-arilcarbamoilalquila da forma descrita anteriormente, que foi substituído no átomo de nitrogênio com um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, um grupo N-metil-N-fenilcarbamoilmetila, etc.). O grupo carbamoilalquila heterocíclico N-alquil-N-3 a 6 membros inclui o grupo carbamoilalquila heterocíclico de N-3 a 6 membros da forma descrita anteriormente, que foi substituído no átomo de nitrogênio com um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, um grupo N-metil-N-tienilcarbamoilmetila, etc.). O grupo N-alquilaminooxalila inclui um grupo alquilaminooxalila C_1-C_6 substituído no átomo de nitrogênio do grupo aminoo-

xalila com um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, um grupo N-metilaminooxalila, etc.). O grupo N,N-dialquilaminooxalila inclui um grupo N,N-di(alquil C_1-C_6)aminooxalila substituído no átomo de nitrogênio do grupo aminooxalila com um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, um grupo N,N-dimetilaminooxalila, um grupo N-etil-N-metilaminooxalila, etc.).

O grupo aminocarbotioíla é um grupo representado por $-C(=S)-NH_2$, enquanto o grupo N-alquilaminocarbotioíla representa um grupo aminotiocarbonila substituído com um grupo alquila da forma descrita anteriormente, e incluindo, por exemplo, um grupo (metilamino)carbotioíla, um grupo (etilamino)carbotioíla e similares. O grupo N,N- dialquilaminocarbotioíla representa um grupo aminotiocarbonila substituído com dois grupos alquila descritos anteriormente, e incluindo, por exemplo, um grupo (dimetilamino)carbotioíla, um grupo (dietilamino)carbotioíla, um grupo (etilmetilamino)carbotioíla, e similares. O grupo alquiltioalquila inclui um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia reta ramificada ou cíclica substituído com um grupo alquiltio C_1-C_6 de cadeia reta ramificada ou cíclica (por exemplo, um grupo metiltiometila, um grupo 1-metiltioetila, etc.). O grupo N-acil-N-alquilaminoalquila inclui um grupo amino-alquila C_1-C_6 substituído no átomo de nitrogênio com um grupo alquila C_1-C_6 e grupo acila (por exemplo, um grupo N-acetil-N-metilaminometila, etc.). O grupo alcoxialquila (tiocarbonil) representa o grupo composto do grupo alcoxialquila da forma descrita anteriormente e grupo tiocarbonila, e incluindo, por exemplo, um

grupo 2- etoxietanotioila, e similares.

O grupo alquileno significa um grupo alquileno de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 5 átomos de carbono, e incluindo, por exemplo, um grupo metileno, um grupo etileno, um grupo propileno e similares. O grupo alquenileno é um grupo alquenileno tendo 2 a 5 átomos de carbono e uma ligação dupla, e incluindo, por exemplo, um grupo vinileno, um grupo propenileno e similares. O grupo alquilenodióxi inclui aqueles tendo 1 a 5 átomos de carbono, tal como um grupo metilenedióxi, um grupo etilenedióxi ou um grupo propilenodióxi. O grupo carbonildióxi é um grupo representado por -O-C(=O)-O-. Com relação à descrição anterior, a posição de substituição não é particularmente limitada.

Entre os substituintes representados por R^3 e R^4, preferidos são um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo aminoalquila, um grupo N-alquilaminoalquila, um grupo N,N-dialquilaminoalquila, um grupo acila, um grupo acilalquila, um grupo acilaminoalquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, grupo hidroxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alcoxicarbonilalquila, um grupo alcoxicarbonilamino, um grupo alcoxicarbonilaminoalquila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N-alquenilcarbamoíla, um grupo N-alquenilcarbamoilalquila, um grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoíla, um grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoilalquila,

um grupo N-alcoxicarbamoíla, um grupo N-alquil N-alcoxicarbamoíla, um grupo N-alcoxicarbamoilalquila, um grupo N-alquil-N-alcoxicarbamoilalquila, um grupo carbazoíla que pode ser substituído com 1 a 3 grupos alquila, um grupo alquilsulfonila que pode ser substituído com um átomo de halogênio, um grupo alquilsulfonilalquila, um grupo carbonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo carboniloxialquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo carbamoilalquila, um grupo carbamoiloxialquila, um grupo N-alquilcarbamoiloxialquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoiloxialquila, um grupo N-alquilcarbamoilalquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilalquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo alquilsulfonilaminoalquila, um grupo oxo, um grupo aciloxialquila, um grupo arilsulfonila, um grupo alcoxicarbonilalquilsulfonila, um grupo carboxialquilsulfonila, um grupo alcoxicarbonilacila, um grupo carboxiacila, um grupo alcoxialquiloxicarbonila, um grupo halogenoacila, um grupo N,N-dialquilaminoacila, um grupo aciloxiacila, um grupo hidroxiacila, um grupo alcoxiacila, um grupo alcoxialquilsulfonila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilacila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilsulfonila, um grupo alquilsulfonilacila, um grupo N-alquilaminosulfonila, um grupo N,N-dialquilaminosulfonila, um grupo N-alquilaminooxalila, um grupo N,N-dialquilaminooxalila, um grupo aminocarbotioíla, um grupo N-alquilaminocarbotioíla, um grupo N,N-dialquilaminocarbotioíla,

e grupo alcoxialquil(tiocarbonila). Alternativamente, um grupo alquileno, um grupo alquenileno, um alquileneóxi grupo, um grupo carbonildióxi e similares formados de R^3 e R^4 que são unidos uns nos outros são preferíveis.

É preferível para R^3 e R^4 que R^4 seja um átomo de hidrogênio ou grupo oxo, e R^3 seja um substituinte listado anteriormente como um grupo preferido. Neste caso, um grupo mais preferido para R^3 inclui um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo N-alquilaminoalquila, um grupo N,N-dialquilaminoalquila, um grupo acila, um grupo acilaminoalquila, um grupo alcoxialquila, grupo hidroxialquila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alcoxicarbonilalquila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N-alquenilcarbamoíla, um grupo N-alquenilcarbamoilalquila, um grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoíla, um grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoilalquila, um grupo N-alcoxicarbamoíla, um grupo N-alquil N-alcoxicarbamoíla, um grupo N-alquil-N-alcoxicarbamoilalquila, um grupo carbazoíla que pode ser substituído com 1 a 3 grupos alquila, um grupo alquilsulfonila que pode ser substituído com um átomo de halogênio, um grupo alquilsulfonilalquila, um grupo carbonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo carboniloxialquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo carbamoilalquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoiloxi-

alquila, um grupo N-alquilcarbamoilalquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilalquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo alquilsulfonilaminoalquila, um grupo aciloxi, um grupo arilsulfonila, um grupo alcoxicarbonilalquilsulfonila, um grupo carboxialquilsulfonila, um grupo alcoxicarbonilacila, um grupo carboxiacila, um grupo alcoxialquiloxicarbonila, um grupo halogenoacila, um grupo N,N-dialquilaminoacila, um grupo aciloxiacila, um grupo hidroxiacila, um grupo alcoxiacila, um grupo alcoxialquilsulfonila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilacila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilsulfonila, um grupo alquilsulfonilacila, um grupo N-alquilaminosulfonila, um grupo N,N-dialquilaminosulfonila, um grupo N-alquilaminooxalila, um grupo N,N-dialquilaminooxalila, um grupo aminocarbotioíla, um grupo N-alquilaminocarbotioíla, um grupo N,N-dialquilaminocarbotioíla, um grupo alcoxialquil (tiocarbonila) e similares.

Além disso, entre estes grupos, um grupo particularmente preferido para R^3 pode incluir um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo acila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo N-alquilcarbamoíla que pode ser substituído, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla que pode ser substituído, grupo alquilsulfonila que pode ser substituído com um átomo de halogênio, um grupo heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo N-alquilaminosulfonila, um grupo N,N-dialquilaminosulfonila, um grupo N-alquilaminooxalila, um grupo N,N-dialquilamino-

oxalila e similares.

Exemplos de substituintes preferidos específicos para R^3 e R^4 podem incluir um átomo de hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila, um grupo isopropila, um grupo N,N-dimetilaminometila, um grupo N,N-dimetilaminoetila, um grupo N,N-dietilaminometila, um grupo acetilaminometila, um grupo acetilaminoetila, um grupo metoximetila, um grupo metoxietila, um grupo hidroximetila, um grupo 2-hidróxi etila, um grupo 1-hidróxi-1-metiletila, um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, um grupo isopropoxicarbonila, um grupo metoxicarbonilamino, um grupo etoxicarbonilamino, um grupo N-alilcarbamoíla, um grupo N- alilcarbamoilmetila, um grupo N-alil-N-metilcarbamoíla, um grupo N-alil-N-metilcarbamoilmetila, um grupo N-metóxi-N-metilcarbamoíla, um grupo N,N-dimetilcarbazoíla, um grupo N, N, N'-trimetilcarbazoíla, um grupo metanossulfonila, um grupo trifluormetanossulfonila, um grupo fenilsulfonila, um grupo metanossulfonilmetila, um grupo etanesulfonilmetila, um grupo N-metilcarbamoíla, um grupo N-etilcarbamoíla, um grupo N-propilcarbamoíla, um grupo N-isopropilcarbamoíla, um grupo N-terc-butilcarbamoíla, um grupo N-ciclopropilcarbamoíla, um grupo N-ciclopropilmetilcarbamoíla, um grupo N- (1-etoxicarbonilciclopropil) carbamoíla, um grupo N-(2-hidroxietil)carbamoíla, um grupo N-(2-fluoretil)carbamoíla, um grupo N-(2-metoxietil) carbamoíla, um grupo N-(carboximetila)carbamoíla, um grupo N-(2-aminoetil)carbamoíla, um grupo N-(2-amidinoetil)carbamoíla, um grupo N,N-dimetilcarbamoíla, um grupo N,N-dietilcarbamoíla, um grupo N-etil-N-metilcarbamoíla, um grupo N-isopropil-N-

metilcarbamoíla, um grupo N-metil-N-propilcarbamoíla, um grupo N-(2-hidroxietil)-N- metilcarbamoíla, um grupo N-(2-fluoretil)-N-metilcarbamoíla, um grupo N,N-bis(2-hidroxietil) carbamoíla, um grupo N,N-bis(2-fluoretil)carbamoíla, um grupo N-(2-metoxietil)-N-metilcarbamoíla, um grupo N-carboximetil-N-metilcarbamoíla, um grupo N,N-bis(2-aminoetil) carbamoíla, um grupo azetidinilcarbonila, um grupo 3-metoxiazetidinocarbonila, um grupo 3-hidroxiazetidinocarbonila, um grupo pirrolidinilcarbonila, um grupo 3-hidroxipirrolidinocarbonila, um grupo 3-fluoropirrolidinocarbonila, um grupo 3,4-dimetoxipirrolidinocarbonila, um grupo piperidinilcarbonila, um grupo piperazinilcarbonila, um grupo morfolinilcarbonila, um grupo (tetraidropiran-4-il)carbonila, um grupo benzoíla, um grupo piridilacarbonila, um grupo tiazolila, um grupo 4,5-diidrotiazolila, um grupo oxazolila, um grupo 4,5-diidro oxazolila, um grupo 5-metil oxazolila, um grupo imidazolila, um grupo pirrolidinila, um grupo 3-hidroxi pirrolidinila, um grupo piperidila, um grupo piperazinila, um grupo morfolinila, um grupo tiomorfolinila, um grupo 1,1-dioxotiomorfolinila, um grupo tetraidropiranila, um grupo piridila, um grupo 1,2,4-oxadiazolila, um grupo 3-metil-1,2,4-oxadiazolila, um grupo 5-metil-1,2,4-oxadiazolila, um grupo 1,3,4-oxadiazolila, um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazolila, um grupo 5-(trifluormetil)-1,3,4-oxadiazolila, um grupo 1,3-oxazolila, um grupo 1,3,4-tiadiazolila, um grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazolila, um grupo 1,2,3,4-tiatriazolila, um grupo 1,3-oxazolidinila, um grupo N-metilcarbamoilmetila, um grupo N-metilcarbamoiletila, um grupo N-etilcarbamoilmetila,

um grupo N-(2-fluoretil)carbamoilmetila, um grupo N-(2-metoxietil)carbamoilmetila, um grupo N,N-dimetilcarbamoilmetila, um grupo N,N-dimetilcarbamoiletila, um grupo N-(2-fluoretil)-N-metilcarbamoilmetila, um grupo N-(2-metoxietil)-N-metilcarbamoilmetila, um grupo N,N-dimetilcarbamoiloximetila, um grupo 2-(N-etil-N-metilcarbamoiloxi)etila, um grupo metilsulfonilamino, um grupo etilsulfonilamino, um grupo metilsulfonilaminometila, um grupo metilsulfonilaminoetila, um grupo formila, um grupo acetila, um grupo propionila, um grupo isobutirila, um grupo 2-metóxi etoxicarbonila, um grupo trifluoracetila, um grupo N,N-dimetilaminoacetila, um grupo acetila, um hidroxigrupo N-etil-N-metilaminoacetila, um grupo 1,1-dimetil-2-hidroxietilcarbonila, um grupo metoxiacetila, um grupo 1,1-dimetil-2-metoxietilcarbonila, um grupo dimetilaminossulfonila, um grupo dietilaminossulfonila, um grupo dimetilaminooxalila, um grupo aminocarbotioíla, um grupo (dimetilamino)carbotioíla, um grupo 2-metoxietanetioila, e similares.

Da forma descrita anteriormente é preferível para R^3 e R^4 que R^4 seja um átomo de hidrogênio ou grupo oxo, e R^3 seja um substituinte específico da forma descrita anteriormente. É preferível se R^4 for um átomo de hidrogênio, e R^3 for um grupo alcanoíla tendo 1 a 6 átomos de carbono, de forma particularmente preferível um grupo formila. Entretanto, R^3 e R^4 não são para limitar de qualquer maneira esses substituintes específicos.

[Grupo T^0]

O grupo T^0 representa o grupo carbonila ou grupo

tiocarbonila, mas grupo carbonila é mais preferido.

[Grupo T^1]

O grupo T^1 representa o grupo carbonila, um grupo sulfonila, um grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')-, um grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')- (em que R' representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou grupo alcóxi), um grupo -C(=O)-A^1-N(R'')- (em que A^1 representa o grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono, que pode ser substituído; e R'' representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou grupo alcóxi), um grupo -C(=O)-NH-, um grupo -C(=S)-NH-, um grupo -C(=O)-NH-NH-, um grupo -C(=O)-A^2-C(=O)- (em que A^2 representa uma ligação simples ou grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono), um grupo -C(=O)-A^3-C(=O)-NH- (em que A^3 representa o grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono), um grupo -C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-, um grupo -C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)- (em que R^a representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou grupo alcanoíla; e R^b representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou grupo alcóxi), um grupo -C(=O)-N=N-, um grupo -C(=S)-N=N-, um grupo -C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)- (em que R^c representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alcanoíla, um grupo arila ou grupo aralquila; e R^d representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou grupo alcóxi), um grupo -C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)- (em que R^e e R^f cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alcanoíla, um grupo alquil(tiocarbonila); R^g representa um átomo de hidrogê-

nio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou grupo alcóxi), um grupo -C(=O)-NH-C(=O)-, um grupo -C(=S)-NH-C(=O)-, um grupo -C(=O)-NH-C(=S)-, um grupo -C(=S)-NH-C(=S)-, um grupo -C(=O)-NH-SO_2-, um grupo -SO_2-NH-, um grupo -C(=NCN)-NH-C(=O)-, um grupo -C(=S)-C(=O)- ou grupo tiocarbonila.

Entre os grupos descritos anteriormente, o grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono para A^1, A^2 e A^3 significa um grupo alquileno de cadeia reta ramificada ou cíclica tendo 1 a 5 átomos de carbono, e incluindo, por exemplo, um grupo metileno, um grupo etileno, um grupo propileno, um grupo ciclopropileno, um grupo 1,3-ciclopentileno e similares. Com relação a R', R'', R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f e R^g, o grupo alquila significa um grupo alquila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono, e incluindo, por exemplo, um grupo metila, um grupo etila e similares. O grupo alcóxi significa um grupo alcóxi de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono, e incluindo, por exemplo, um grupo metóxi, um grupo etóxi e similares.

Com relação a R^a, R^c, R^e e R^f, o grupo alcanoíla significa um grupo composto de um grupo alquila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono e grupo carbonila, e incluindo, por exemplo, um grupo acetila, um propionila grupo e similares.

Com relação a R^c, o grupo arila significa um grupo arila tendo 6 a 14 átomos de carbono, e incluindo, por exemplo, um grupo fenila, um grupo naftila e similares. O grupo aralquila significa um grupo alquila de cadeia reta, ramifi-

cada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono, que foi substituído com grupo arila tendo 6 a 14 átomos de carbono, e incluindo, por exemplo, um grupo benzila, um grupo fenetila e similares.

As o grupo T^1, um grupo carbonila, um grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')-, um grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')- e grupo -C(=O)-CH_2-N(R'')- são preferidos, e particularmente grupo carbonila, um grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')- e grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')- são preferidos.

[Grupo R^1 e grupo R^2]

R^1 e R^2 cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou grupo alcóxi, e são cada preferivelmente um átomo de hidrogênio ou grupo alquila, e mais preferivelmente um átomo de hidrogênio.

Com relação a R^1 e R^2, o grupo alquila significa um grupo alquila de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono, e incluindo, por exemplo, um grupo metila, um grupo etila e similares. O grupo alcóxi significa um grupo alcóxi de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono, e incluindo, por exemplo, um grupo metóxi, um grupo etóxi e similares. Com relação a R^1 e R^2 é preferível que os grupos sejam cada qual independentemente um átomo de hidrogênio ou grupo alquila, e é mais preferível que ambos sejam um átomo de hidrogênio.

De acordo com a presente invenção, combinações

preferidas dos grupos são como a seguir. Um composto no qual Q^1 é um grupo heterocíclico bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, que pode ser substituído, Q^2 é uma ligação simples, T^0 é um grupo carbonila, m é 0, n é 1, R^1 e R^2 são cada qual um átomo de hidrogênio, T^1 é um grupo carbonila, um grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')- ou grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')-, e Q^4 é um grupo representado pelo grupo (a), (d), (f), (i), (j) ou (k), são preferidos. Além do mais, um composto no qual Q^1 é um grupo heterocíclico bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, que pode ser substituído, Q^2 é uma ligação simples, T^0 é um grupo carbonila, m é 0, n é 1, R^1 e R^2 são cada qual um átomo de hidrogênio, T^1 é um grupo carbonila, Q^4 é um grupo representado pelo grupo (a), (d) ou (f), e um composto no qual Q^1 é um grupo heterocíclico bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, que pode ser substituído, Q^2 é uma ligação simples, T^0 é um grupo carbonila, m é 0, n é 1, R^1 e R^2 são cada qual um átomo de hidrogênio, T^1 é um grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')-, ou grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')-, Q^4 é um grupo representado pelo grupo (i), (j) ou (k), são mais preferidos. Entre a combinação descrita anteriormente, o caso no qual R^3 é um grupo formila, e R^4 é um átomo de hidrogênio é ainda mais preferido.

O composto representado pela fórmula geral (1) da presente invenção pode existir como uma mistura de estereoisômeros, ou isômeros óticos atribuídos à presença de átomos de carbono assimétricos. Estes estereoisômeros, isômeros

óticos e suas misturas estão todos incluídos na presente invenção.

O sal do composto representado pela fórmula geral (1) da presente invenção não é particularmente limitado, desde que o sal seja um sal farmaceuticamente aceitável, e seus exemplos específicos incluam sais de ácidos minerais, tais como cloridratos, bromidratos, iodidratos, fosfatos, nitratos e sulfatos; benzoatos; sais ácidos sulfônicos orgânicos, tais como metanossulfonatos, 2-hidroxietanossulfonatos e p-toluenossulfonatos; e carboxilatos orgânicos, tais como acetatos, propanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, tartrateos, maleatos, malatos e mandelatos. Além do mais, quando o composto representado pela fórmula geral (1) tem um grupo acídico, o sal pode ser um sal de um íon de metal alcalino ou um íon de metal alcalino terroso. O solvato não é particularmente limitado, desde que ele seja um solvato farmaceuticamente aceitável, e seus exemplos específicos incluam hidratos, etanolatos e similares. Também, no caso de haver um átomo de nitrogênio na fórmula geral (1), o composto pode existir na forma de N-óxido.

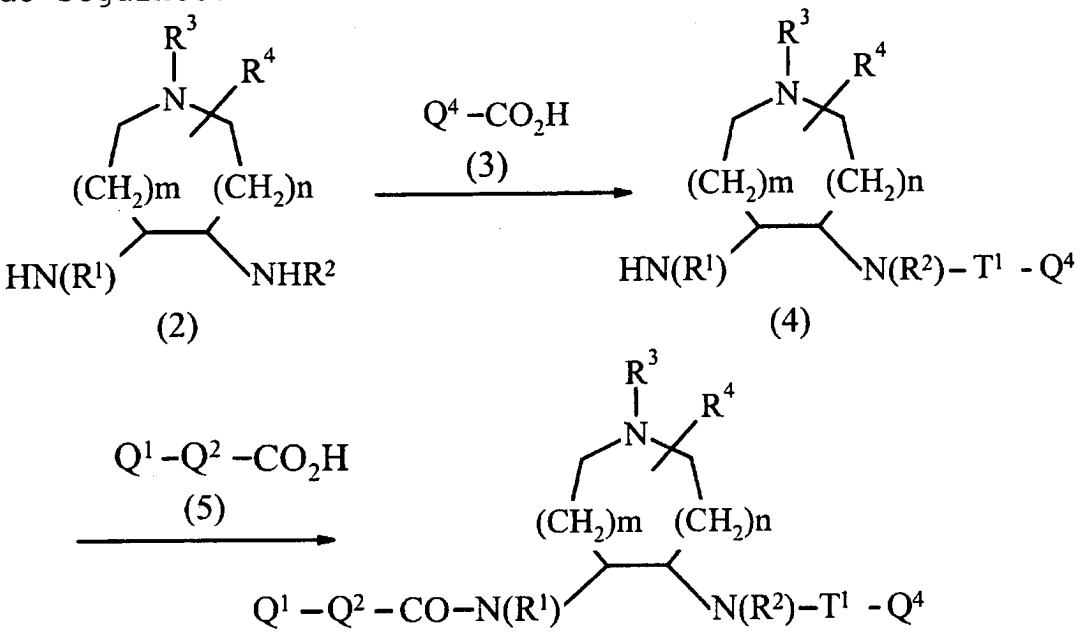
Como o composto de a presente invenção, os compostos, seus sais e similares apresentados nos exemplos seguintes, e os compostos seguintes, seus sais e similares são particularmente preferidos.

Daqui em diante, o método de produzir o derivado de triamina (1) da presente invenção será descrito.

[Método de produção 1]

O composto representado pela fórmula geral (1), um

sal deste, um solvato do composto ou o sal ou um N-óxido do composto ou o sal pode ser produzido por, por exemplo, o método seguinte:



(1)

em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, m e n têm o mesmo significado supradefinido; e T^1 representa o grupo carbonila.

O composto (1) da presente invenção pode ser produzido derivatizando um ácido carboxílico (3) em um anidrido ácido misturado, um haleto ácido ou um éster ativado, reagindo o derivado com um triamina (2) para produzir um composto (4), e reagindo o composto resultante (4) com um ácido carboxílico (5) nas mesmas condições.

Com relação às reações nos respectivos processos descritos anteriormente, reagentes ou condições da reação que são convencionalmente usados na síntese de peptídeo pode ser aplicado de forma correspondente. O anidrido ácido mis-

turado pode ser produzido por, por exemplo, reagindo um éster do ácido clorofórmico, tal como cloroformato de etila ou cloroformato de isobutila com um ácido carboxílico (3) na presença de uma base. O haleto ácido pode ser produzido tratando o ácido carboxílico (3) com um haleto ácido, tal como cloreto de tionila ou cloreto de oxalila. Existem vários ésteres ativados, mas éster ativado como esse pode ser produzido, por exemplo, reagindo um fenol, tal como p-nitrofenol, N-hidroxibenzotriazol ou N-hidroxisuccinimida, com o ácido carboxílico (3), usando um agente de condensação, tal como cloridrato de N, N'-dicicloexilcarbodiimida ou 1-etil-3-(3-dimetilaminoipropil)carbodiimida. Também, o éster ativado pode ainda ser produzido através de uma reação entre o ácido carboxílico (3) e trifluoracetato de pentafluorfenila ou similares, uma reação entre o ácido carboxílico (3) e 1-benzotriazoliloxitripirrolidinofosfonio hexafluorfosfito, uma reação entre o ácido carboxílico (3) e cianofosfonato de dietila (método Shioiri), uma reação entre o ácido carboxílico (3) e trifenilfosfina com 2, 2'-dipiridildissulfeto (método Mukaiyama), ou similares. Quando o anidrido ácido misturado, haleto ácido ou éster ativado do ácido carboxílico (3) assim obtido reage com uma triamina (2) na presença de uma base apropriada em um solvente inerte a -78 °C até 150 °C, o composto (4) pode ser produzido. Em seguida, o composto (1) da presente invenção pode ser produzido reagindo o composto obtido(4) com o anidrido ácido misturado, haleto ácido ou éster ativado de o ácido carboxílico (5) sob as mesmas condições. Os reagentes ou condições de reação usados na reação

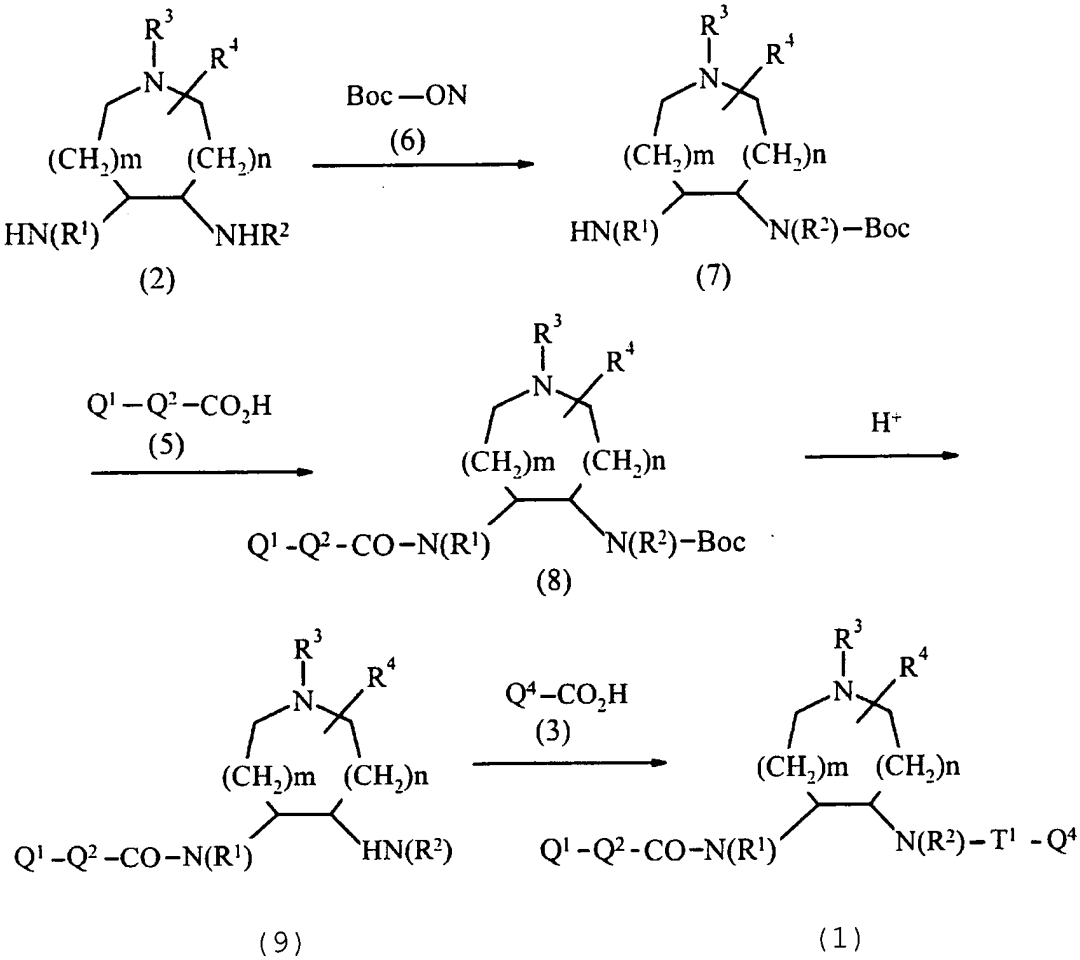
entre o composto (4) e o ácido carboxílico (5) são os mesmos dos reagentes ou condições de reação para a reação entre a triamina (2) e o ácido carboxílico (3).

Exemplos específicos da base usados nos respectivos processos descritos anteriormente podem incluir carbonatos, alcóxidos de metal alcalinos, hidróxidos de metal alcalino ou hidretos de metais alcalinos ou metais alcalinos terrosos, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, etóxido de sódio, potássio de butóxido, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidreto de sódio e hidreto de potássio; bases de metal orgânicos exemplificadas por um alquillítio, tal como n-butillítio, ou dialquilaminolítio, tal como lítio diisopropilamida; bases de metal orgânicos de bis(silil)amina, tal como lítio bis(trimetilsilil)amida; ou bases orgânicas, tais como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina e diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Exemplos do solventes inertes usados nesta reação incluem solventes de alquila halogenado, tais como diclorometano, clorofórmio e tetracloreto de carbono; solventes de éter, tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano e dioxano; solventes aromáticos, tais como benzeno e tolueno; e solventes de amida, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e N-metilpirrolidin-2-ona. Além desses solventes, solventes de sulfóxido, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano, solventes de cetona, tais como acetona e metil etil cetona, ou similares também podem ser usados nos mesmos casos.

[Método de produção 2]

O composto (1) da presente invenção também pode ser produzido pelo método seguinte:



em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, m e n têm o mesmo significado supradefinido; T^1 representa o grupo carbonila; Boc representa um grupo terc-butoxicarbonila; Boc-ON representa 2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetonitrila.

Da forma descrita anteriormente, o composto (1) da presente invenção pode ser produzido tratando uma triamina (2) com Boc-ON (6) para produzir um composto (7) no qual um do dois grupos amino é protegido com um grupo terc-butoxicarbonila, reagindo o composto resultante (7) com um

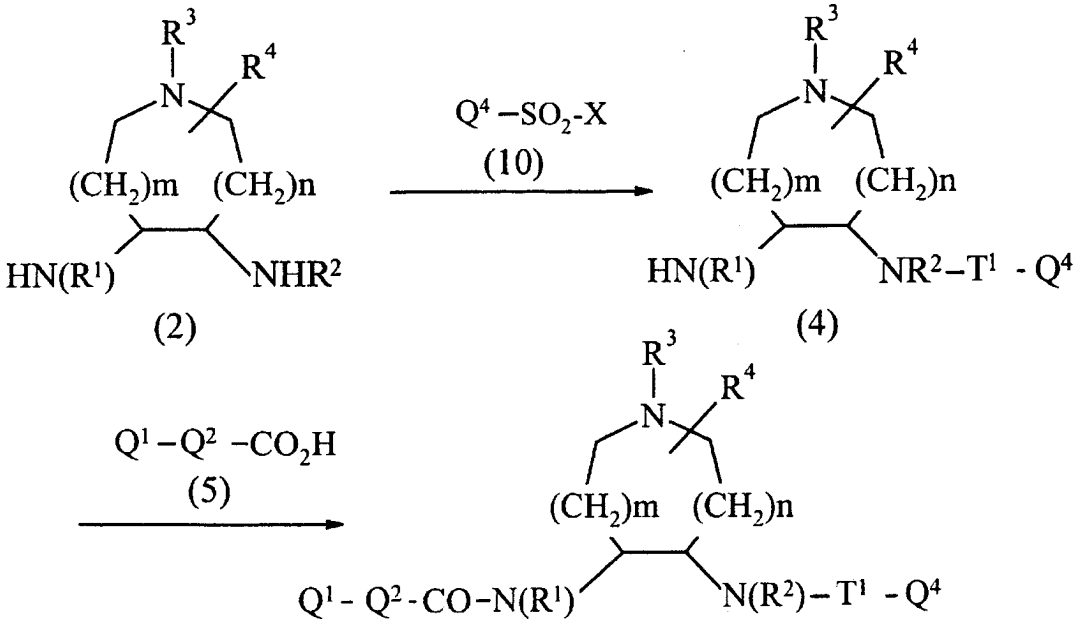
ácido carboxílico (5) para produzir um composto (8), subseqüentemente tratando o composto (8) com um ácido para obter um composto (9), e em seguida reagindo o composto (9) com o ácido carboxílico (3). O composto (7) pode ser produzido por uma reação em um solvente, tal como diclorometano na presença de trietilamina a -10 °C até 40 °C. O composto (8) pode ser produzido reagindo o composto (7) com o anidrido ácido misturado, haleto ácido ou éster ativado do ácido carboxílico (5) usando os reagentes ou condições de reação descritas no método de produção 1. O composto obtido(8) pode ser tratado com ácido trifluoracético ou similares a -20 °C até 70 °C para produzir uma amina (9). Na reação entre o amina resultante (9) e o ácido carboxílico (4), os mesmos reagentes ou condições descritos no método de produção 1 podem ser usados.

Entretanto, o grupo terc-butoxicarbonila do composto (7) pode ser substituído por outros grupos de proteção para grupo amino. Neste caso, o reagente (6) é também substituído por outros reagentes e é necessário usar condições de reação e similares em correspondência à substituição. Como os outros grupos de proteção para grupo amino, um grupo alcanoíla, tal como um grupo acetila; grupo alcoxicarbonila, tal como um grupo metoxicarbonila ou um grupo etoxicarbonila; um grupo arilmetoxicarbonila, tal como um grupo benziloxicarbonila, um grupo para-metoxibenziloxicarbonila ou um grupo para (ou orto)-nitrobenziloxicarbonila; um grupo arilmetila, tal como um grupo benzila ou um grupo trifenilmetila; um grupo aroíla, tal como um grupo benzoíla, e grupo

arilsulfonila, tal como um grupo 2, 4-dinitrobenzenossulfonila ou um grupo o-nitrobenzenossulfonila pode ser mencionado. Estes grupos de proteção podem ser selecionados de acordo com a natureza e similares do composto tendo grupo amino para ser protegido. Mediante clivagem de um grupo de proteção como esse, reagentes ou condições podem ser selecionados de acordo com o grupo de proteção.

[Método de produção 3]

O composto (1) da presente invenção pode ser produzido reagindo uma triamina (2) com um haleto ácido sulfônico (10), e em seguida condensando o produto com um ácido carboxílico (5).



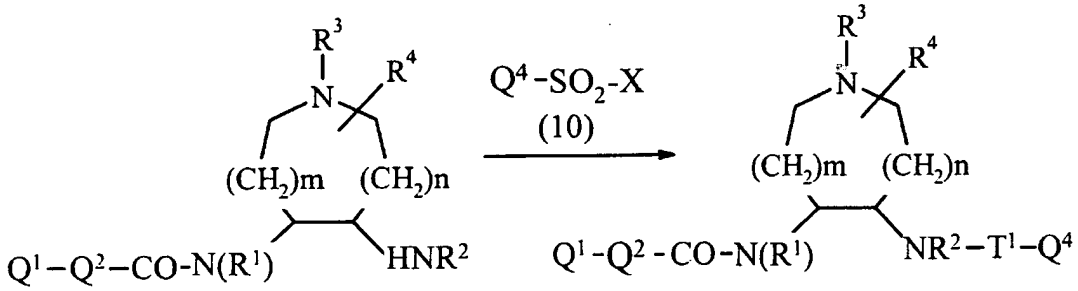
(1)

em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, m e n têm o mesmo significado supradefinido; T^1 representa o grupo sulfonila; e X representa um átomo de halogênio.

Um composto (4) pode ser produzido reagindo a tri-amina (2) com o haleto ácido sulfônico (10) em um solvente inerte na presença de uma base, tal como trietilamina a 10 °C até 30 °C. O solvente inerte ou base pode ser apropriadamente selecionado daqueles mencionados no método de produção 1, e usados. O composto (1) da presente invenção pode ser produzido condensando o composto resultante (4) com o ácido carboxílico (5) usando os reagentes ou condições descritos no método de produção 1. O haleto ácido sulfônico (10) pode ser sintetizado por um método conhecido (WO 96/10022, WO 00/09480) ou um método equivalente a este, na presença de uma base apropriada.

[Método de produção 4]

O composto (1) da presente invenção também pode ser produzido pelo método seguinte.



(9) (1)

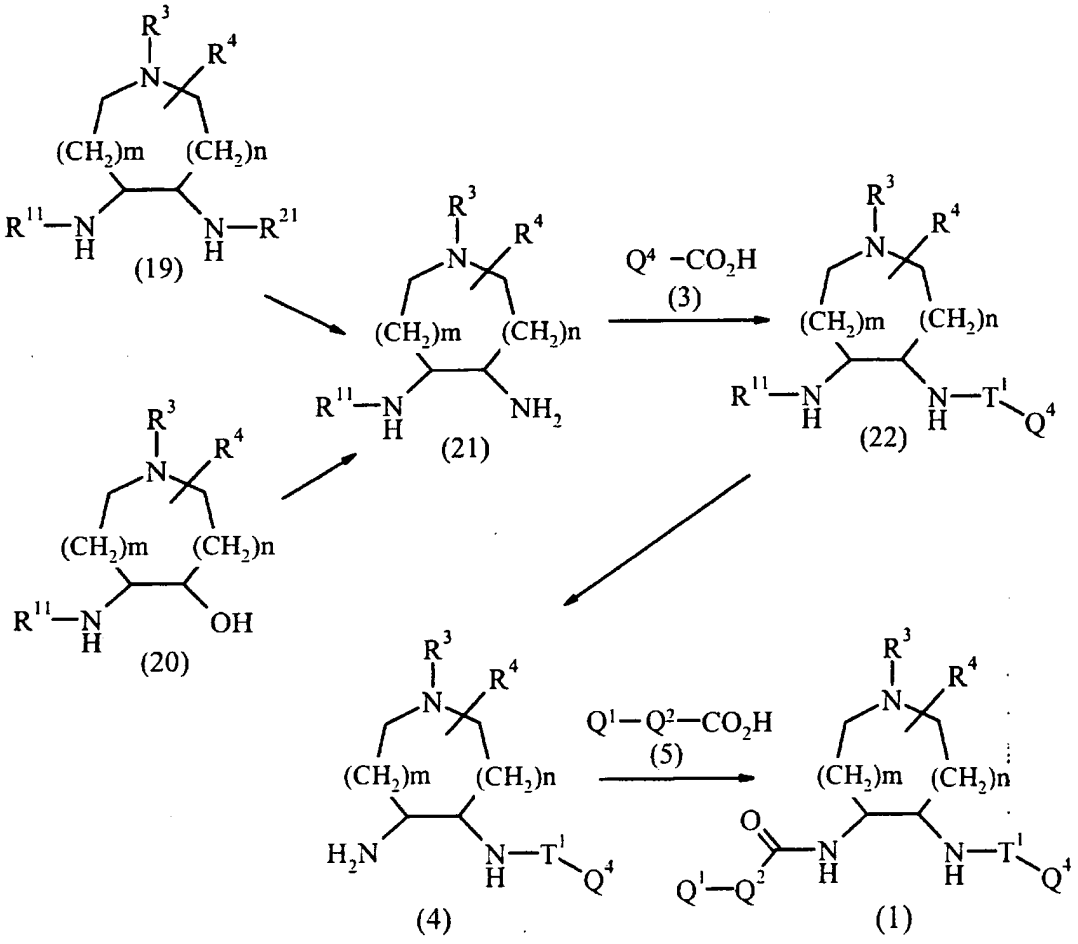
em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n e X têm o mesmo significado supradefinido.

Especificamente, o composto (1) pode ser produzido reagindo uma amina (9) com um haleto ácido sulfônico (10) em um solvente inerte na presença de uma base a -10° C até 30

°C. O solvente inerte ou base pode ser apropriadamente selecionado daqueles mencionados no método de produção 1, e usado.

[Método de produção 5]

O composto (1) da presente invenção também pode ser produzido pelo método seguinte.



em que Q^1, Q^2, Q^4, R^3, R^4, m e n têm o mesmo significado supradefinido; T^1 representa o grupo carbonila; e R^{11} e R^{21} cada representa um grupo de proteção para grupo amino.

Um composto (21) pode ser produzido removendo o grupo de proteção R^{21} de um composto (19) obtido protegendo

o grupo amino do composto (2). Aqui, os grupos de proteção para grupo amino representados por R^{11} e R^{21} normalmente não são particularmente limitados desde que eles sejam grupos usados na proteção de grupo amino, e como um exemplo representativo, grupos de proteção para grupo amino, tal como o grupo terc-butoxicarbonila descritos no método de produção 2 podem ser mencionados, mas neste caso, R^{11} e R^{21} necessitam ser grupos de proteção que podem ser removidos por métodos ou condições diferentes. Por exemplo, uma combinação de um grupo terc-butoxicarbonila para R^{11} e um grupo benziloxicarbonila para R^{21}, ou similares podem ser mencionados como uma combinação representativa. Estes grupos de proteção podem ser selecionados de acordo com a natureza e similares do composto tendo grupo amino a ser protegido, e mediante remoção destes grupos de proteção, reagentes ou condições podem ser selecionados de acordo com o grupo de proteção.

Além do mais, o composto (21) também pode ser produzido convertendo o grupo hidróxi de um derivado de aminoálcool (20) ao grupo amino. Como exemplos de preparação do derivado de aminoálcool (20), por exemplo, conversão de metionina para 1,1- dióxido de 3-hidróxi-4-aminotiopirano (Tetrahedron Lett., Vol. 37, p. 7457 (1996)), e similares são conhecidos.

Como o método de converter o grupo hidróxi do derivado de aminoálcool (20) ao grupo amino, pode-se mencionar um método de reagir o derivado de aminoálcool (20) com cloreto de metanossulfonila, cloreto de p-toluenosulfonila, anidrido de trifluormetanosulfônico ou similares, subseqüen-

temente reagindo o produto da reação com amônia, uma arilalquilamina primária, tal como benzilamina, p-metoxibenzilamina ou 2, 4-dimetoxibenzilamina, uma arilalquilamina secundária, tal como dibenzilamina, ou um hidroxilamina, tal como N-benzilidroxilamina ou N, O-dibenzilhidroxilamina, e remover o grupo benzila como necessário, para produzir uma triamina (21). Também, quando o derivado de aminoálcool (20) reage com ftalimida ou succinimida através de uma reação de tratando o derivado de aminoálcool (20) com trifenilfosfina e azodicarboxilato de etila (método Mukaiyama), e em seguida o produto da reação é tratado com hidrazina ou N-metilidrazina, o derivado de aminoálcool pode ser derivatizado para a triamina (21).

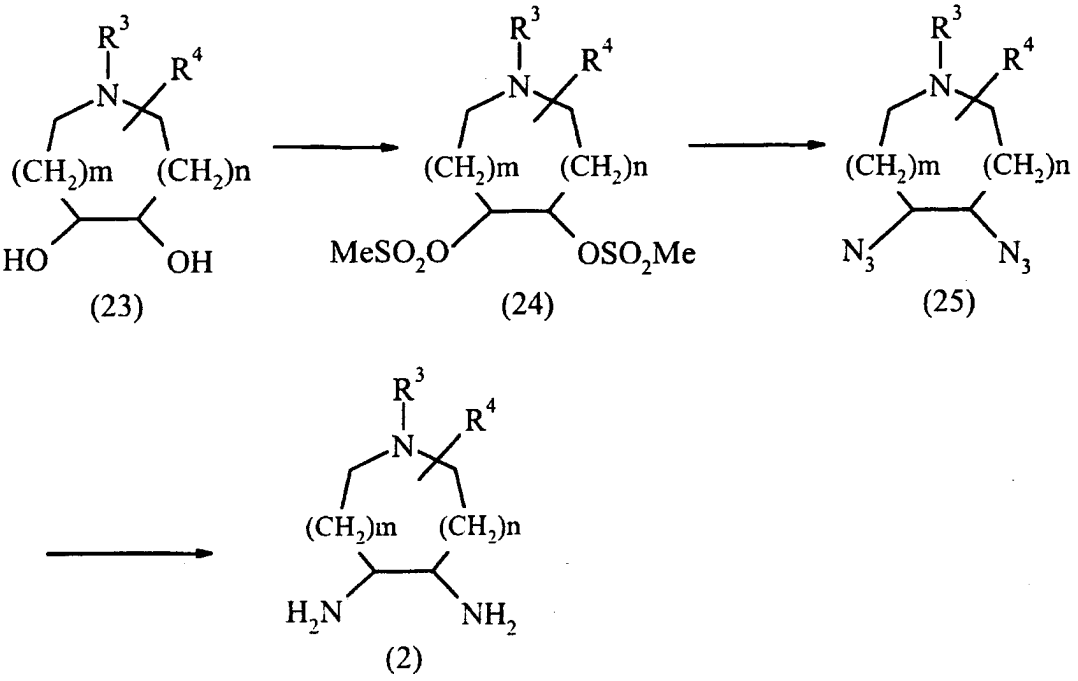
O composto (1) da presente invenção pode ser produzido reagindo a triamina obtida (21) com o ácido carboxílico (3) para produzir um composto (22), remover subseqüentemente o grupo de proteção R^{11a} obter o composto (4), e em seguida reagir o composto (4) com o ácido carboxílico (5). Na reação entre o composto (21) e ácido carboxílico (3) e a reação entre o composto (4) e ácido carboxílico (5), os mesmos reagentes ou condições de reação como os usados no método de produção 1 podem ser usados.

Da mesma forma, na reação entre o composto (21) e ácido carboxílico (3), se o ácido carboxílico (3) for substituído pelo haleto ácido sulfônico (10), um composto (1c) tendo grupo sulfonila para T^1 pode ser produzido.

[Método de produção 6]

Um método representativo de produzir o intermediá-

rio de produção (2) descrito no método de produção 1 será descrito.



em que R^3, R^4, m e n têm o mesmo significado supra-definido.

Como um exemplo de preparação para um derivado de diol (23), por exemplo, conversão de 1, 2, 3, 6-tetraidropiridina em 1-benziloxicarbonil-3,4-cis-diidroxi-pirrolidina (JP-A-7-138264), conversão de ácido L-tartárico em (R, R)-tetraidrofurandiol ou (R, R)-N-benzilpirrolidino-diol (Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 8, p. 1861 (1997)), e similares são conhecidos. Usando esses métodos conhecidos ou modificando os métodos para realizar opcionalmente a remoção de grupo de proteção ou conversão de grupo funcional, o derivado de diol (23) pode ser produzido.

O composto (24) pode ser produzido reagindo o derivado de diol (23) com cloreto de metanossulfonila na pre-

sença de uma base em um solvente inerte a uma temperatura sob resfriamento até a temperatura ambiente. O solvente inerte pode ser apropriadamente selecionado daqueles mencionados no método de produção 1, e usado, e particularmente solventes de alquila halogenado, tais como diclorometano e clorofórmio, e solventes de éter, tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano são preferidos. Como a base, bases orgânicas, tal como piridina, 2,6-lutidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina e diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) são preferidas.

Um derivado de azida (25) pode ser produzido reagindo o composto (24) com azida de sódio em um solvente apropriado a uma temperatura sob resfriamento até uma temperatura sob aquecimento. Como o solvente, solventes de amida, tais como N,N-dimetilformamida e N-metilpirrolidin-2-ona, solventes de álcool, tais como metanol e etanol, solventes de éter, tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano, solventes aromáticos, tais como benzeno e tolueno, solventes de alquila halogenado, tais como diclorometano e clorofórmio, dimetilsulfóxido, acetona, e similares são adequados. Os solventes supradescritos normalmente usados também pode ser usados como uma mistura com água.

Como o método de converter o derivado de azida (25) no composto (2), pode-se mencionar inúmeros métodos, incluindo um método de hidrogenar o derivado de azida usando um catalisador de paládio, um catalisador de níque Raney ou um catalisador de platina; uma reação usando um agente de redução, tal como hidreto de alumínio e lítio, boroidreto de

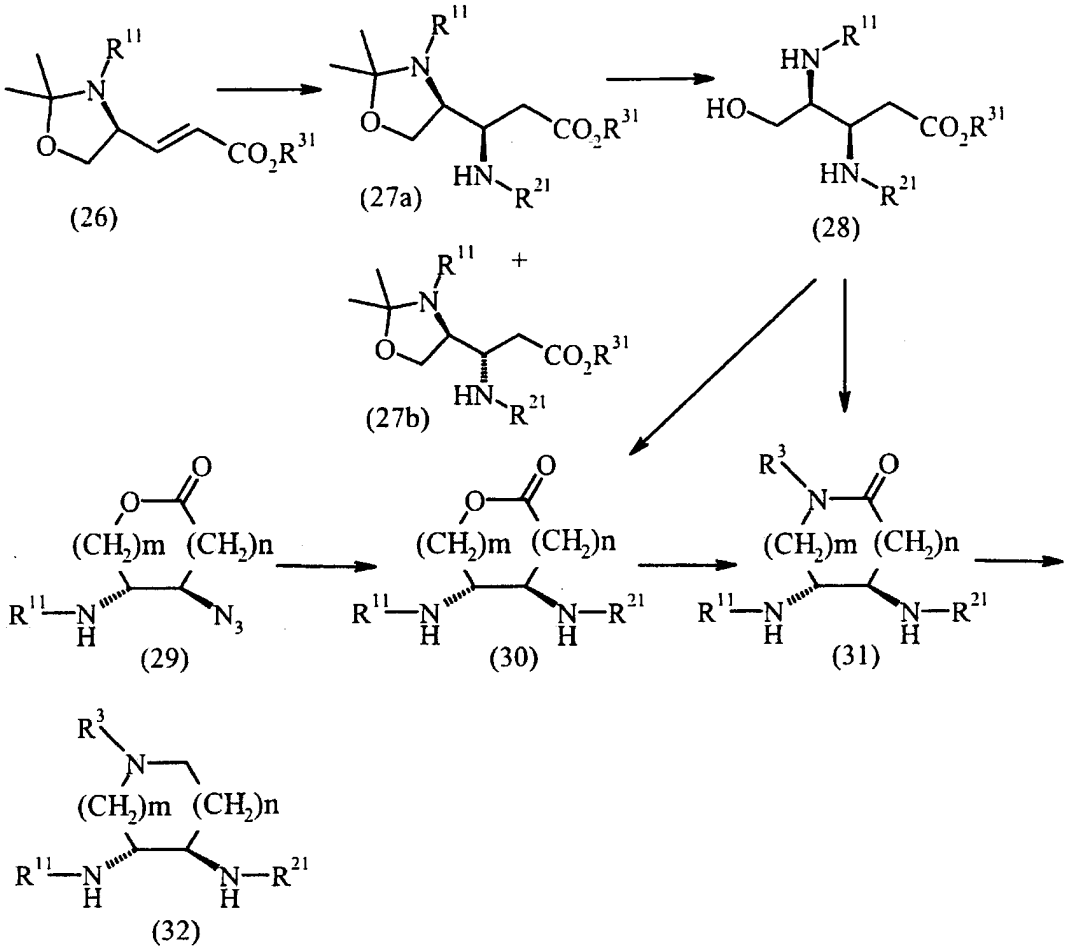
sódio; uma reação usando zinco na presença de cloreto de níquel ou cloreto de cobalto; uma reação usando trifenilfosfina; e similares, e os reagentes ou condições podem ser selecionados de acordo com a natureza e similares do composto, e usados. A pressão do hidrogênio pode ser maior que a pressão atmosférica anterior. Como o solvente, solventes de álcool, tais como metanol e etanol, solventes de éter, tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano, solventes de amida, tais como N,N-dimetilformamida e N-metilpirrolidin-2-ona, solventes de éster, tais como acetato de etila, ácido acético, ácido clorídrico, água, ou solvente destes misturado são adequados. A triamina (2) produzida pelo método da forma descrita anteriormente pode ser derivatizada no composto (1) da presente invenção de acordo com o método de produção 1, 2 ou 3 supradescrito.

Se o derivado de diol (23) for trans-3,4-diidroxitetraidrofurano ou trans-1-substituído-3,4-diidroxipirrolidina, existem isômeros oticamente ativos. Estes derivados de diol oticamente ativos (23) podem ser derivatizados em triamina oticamente ativa (2), que pode ser derivatizada adicionalmente em um composto oticamente ativo(1) da presente invenção de acordo com o método de produção 1, 2 ou 3.

[Método de produção 7]

Métodos representativos de produção com relação a compostos oticamente ativos (30), (31) e (32), que são incluídos no composto (19) descrito no método de produção 5, serão descritos. A conformação do carbono assimétrico mostrada no procedimento de produção seguinte é dada como um

exemplo.



em que m, n, R^3, R^{11} e R^{21} têm o mesmo significado supradefinido; e R^{31} representa um grupo de proteção para grupo carbóxi.

Um derivado de éster α, β-insaturado oticamente ativo (26) pode ser produzido pelos métodos descritos no documento (J. Org. Chem., Vol. 61, p. 581 (1996); J. Org. Chem., Vol. 57, p.6279 (1992); etc.), ou pela adaptação destes métodos. O derivado de éster α, β-insaturado oticamente ativo (26) e uma amina pode reagir em um solvente apropriado a uma temperatura sob resfriamento até uma temperatura sob aquecimento, para produzir diastereômeros (27a) e (27b). A

amina pode ser apropriadamente selecionada das descritas no método de produção 5 anterior, e usada. Como o solvente, um solvente orgânico que não reage com substratos, produtos ou reagentes, particularmente solventes de álcool, tais como metanol e etanol, e solventes de éter, tais como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano e 1,4-dioxano são preferidos. Além do mais, os diastereômeros (27a) e (27b) também podem ser produzidos adaptando o método descrito no documento (J. Org. Chem., Vol. 63, p. 7263 (1998)) para reagir o derivado de éster α, β-insaturado (26) com uma base orgânica metálica, tal como lítio N-benzil(trimetilsilil)amida. Uma vez que estes diastereômeros são separados, por exemplo, o diastereômero (27a) pode ser usado na reação subseqüente.

Quando o composto (27a) é tratado com um ácido em um solvente apropriado a uma temperatura sob resfriamento até uma temperatura sob aquecimento, um composto (28) é produzido. O ácido que pode ser usado inclui ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou um ácido de Lewis, tal como trifluoreto de boro, ácido trifluoracético, ácido p-toluenossulfônico, e similares. O solvente usado na reação inclui água, um solvente de álcool, tal como metanol ou etanol, e similares. Os solventes supradescritos também podem ser usados como uma mistura com água. Também, na reação presente, o grupo de proteção para grupo amino R^{11} e/ou R^{21} pode ser clivado. Neste caso, pode ser necessário para reagir o composto com um reagente de proteção apropriado para grupo amino, de acordo com a necessidade.

Quando o composto (28) é tratado com um ácido em

um solvente a uma temperatura sob resfriamento até uma temperatura sob aquecimento, um composto oticamente ativo(30) pode ser produzido. O ácido que pode ser usado pode ser apropriadamente selecionado dos ácidos descritos anteriormente, e particularmente ácidos de Lewis, tais como trifluoreto de boro, e ácido p-toluenossulfônico e similares são preferidos. Exemplos do solvente que pode ser usado na reação incluem solventes de éter, tais como 1,4-dioxano e tetraidrofurano, e solventes aromáticos, tais como benzeno e tolueno. Além do mais, o composto (30) também pode ser produzido a partir de um derivado de azida (29). Como um exemplo de preparação para um derivado de azida oticamente (29), por exemplo, conversão de ácido L-aspártico em (R, R)-(3S, 4S)-3-amino-4-azida-5-oxotetraidrofurano (Can. J. Chem., Vol. 71, p. 1407 (1993)), e similares são conhecidos. Usando esses métodos conhecidos ou adaptando os métodos para realizar a remoção de grupo de proteção ou conversão de grupo funcional como necessário, o derivado de azida oticamente ativo (29) pode ser produzido. O composto (30) pode ser produzido reduzindo o azida do derivado de azida (29) ao grupo amino, e em seguida reagindo o grupo amino com um reagente de proteção apropriado pra o grupo amino. Na redução de azida, os mesmos reagentes ou condições de reação como os descritos para o método de converter o derivado de azida (25) no composto (2) do método de produção 6 podem ser usados.

Um composto (31) pode ser produzido convertendo a fração do grupo hidróxi do composto (28) em grupo amino, e em seguida tratando o grupo amino com uma base. O método de

converter o grupo hidróxi do composto (28) em grupo amino pode ser realizado, por exemplo, de acordo com o método de produção 6 da forma descrita anteriormente. Alternativamente, o composto (31) pode ser produzido tratando o álcool derivado (28) com um agente oxidante, e em seguida aminando redutivamente o derivado de aldeído resultante. Como o agente oxidante que pode ser usado na reação, especificamente, clorocromato de piridínio (PCC), dicromato de piridínio (PDC), complexos de enxofre trióxido-piridina, e similares são preferidos. A amina inclui amônia, uma alquilamina primária, tal como metilamina ou etilamina, e uma arilalquilamina primária, tal como benzilamina, p-metoxibenzilamina ou 2, 4-dimetoxibenzilamina. Como o método para redução, um método de hidrogenação usando um catalisador de paládio, um catalisador de níque de Raney ou um catalisador de platina; um método usando um agente de redução, tal como boroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio ou cianoboroidreto de sódio, e outros métodos são disponíveis. Os reagentes ou condições podem ser selecionados de acordo com a natureza e similares do composto. Também, a base que pode ser usada no processo anterior pode ser apropriadamente selecionada das bases descritas no método de produção 1. O composto (31) pode ser produzido usando o composto (30) e uma amina, de acordo com métodos descritos no documento (Tetrahedron Lett., Vol. 41, p. 1141 (2000); Hetercycles, Vol. 53, p. 173 (2000)), ou adaptando os métodos. A amina que pode ser usada inclui amônia; uma alquilamina primária, tal como metilamina ou etilamina; uma arilalquilamina primária, tal como benzi-

lamina ou p-metoxibenzilamina; anilina, e similares.

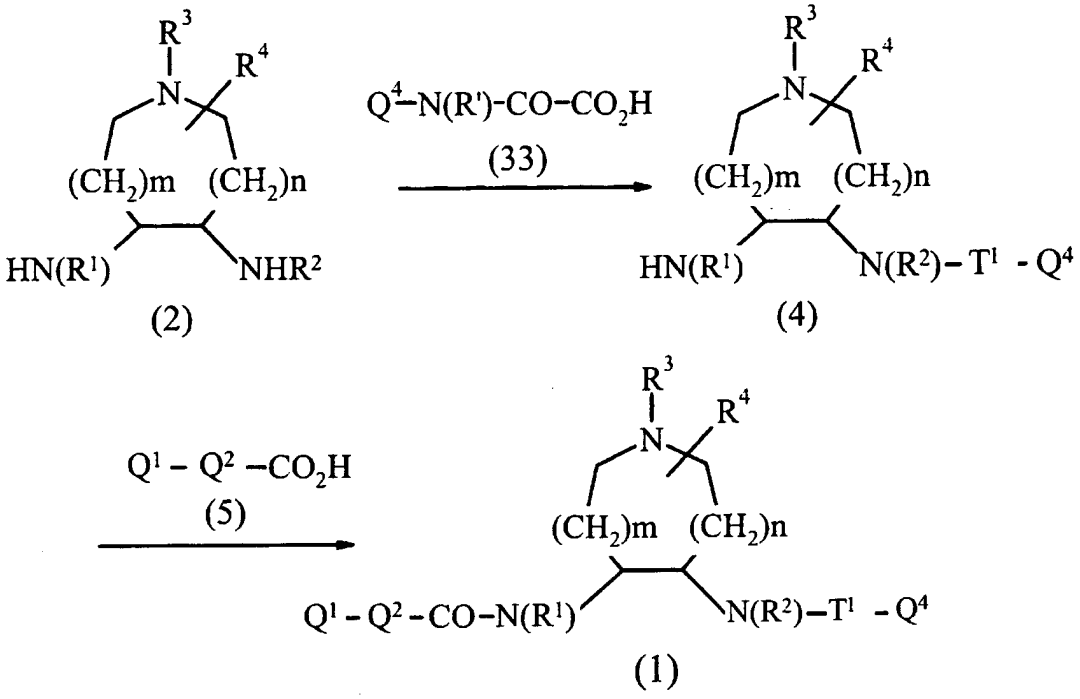
Um composto (32) pode ser produzido tratando o composto (31) com um agente de redução em um solvente a uma temperatura sob resfriamento até uma temperatura sob aquecimento. O agente de redução inclui complexos borano-tetraidrofurano, complexos borano- sulfeto de metila, e agentes de redução, tal como hidreto de alumínio e lítio, e os reagentes ou condições podem ser selecionados de acordo com a natureza e similares do composto. Como o solvente, um solvente orgânico que não reage com substratos, produtos ou reagentes, particularmente solventes de éter, tal como tetraidrofurano e 1,4-dioxano, são preferidos.

O compostos (30), (31) e (32) produzido pelos métodos supradescritos pode ser derivatizado no isômero oticamente ativo (1) do composto da presente invenção de acordo com o método de produção 5 da forma descrita anteriormente.

Os processos de produção anteriores são ilustrados para um dos isômeros oticamente ativos, mas isômeros oticamente ativos tendo diferentes configurações também podem ser produzidos por processos similar usando materiais de partida tendo diferentes configurações.

[Método de produção 8]

O composto (1) no qual T^1 é um grupo -CO-CO-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente), pode ser produzido através do procedimento seguinte.



em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n e R' têm o mesmo significado supradefinido; e T^1 representa -CO-CO-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente).

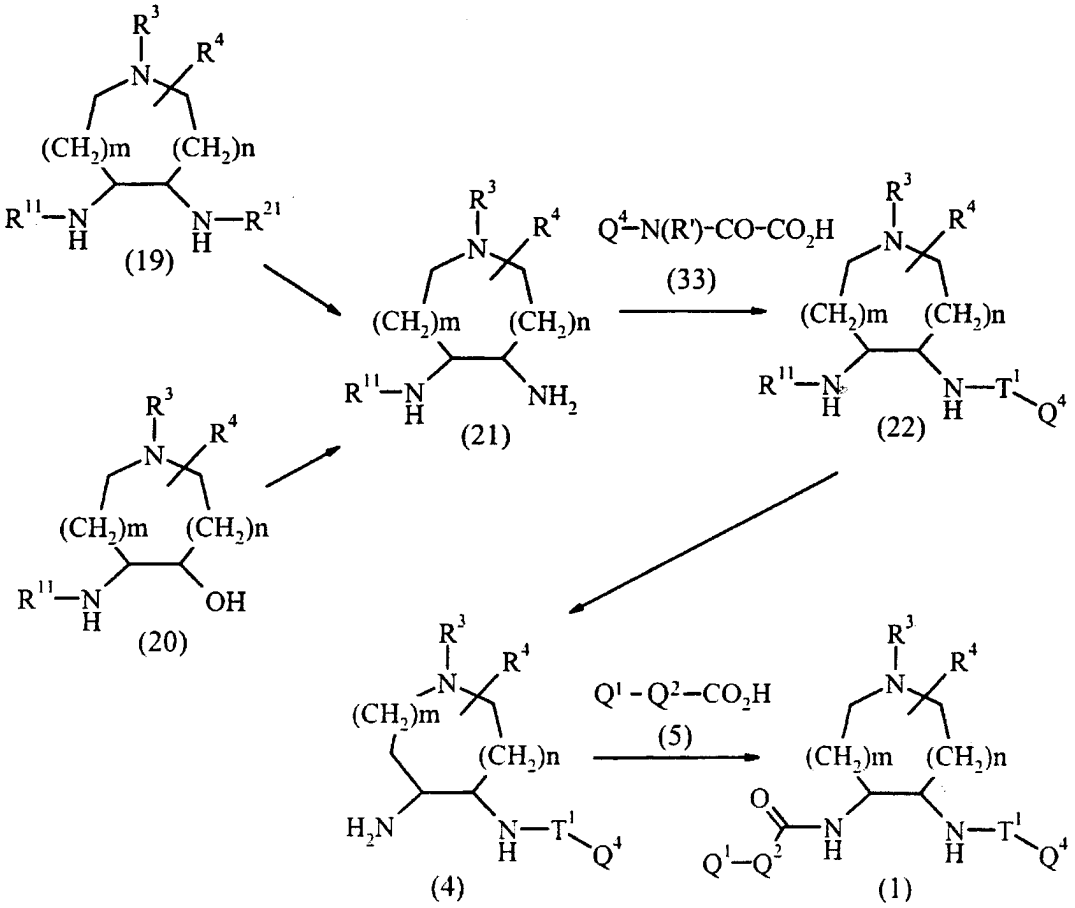
Assim, o composto (1) da presente invenção pode ser produzido derivatizando um ácido carboxílico (33) em um haleto ácido ou um éster ativado, reagindo o produto com a triamina (2) para produzir o composto (4), e reagindo o composto resultante (4) com o ácido carboxílico (5) sob as mesmas condições. Com relação às reações dos respectivos processos, reagentes ou condições da reação que são convencionalmente usados em síntese de peptídeo podem ser empregados. O haleto ácido pode ser produzido tratando o ácido carboxílico (33) com um haleto ácido, tal como cloreto de tionila ou cloreto de oxalila. Existem vários ésteres ativados, mas por exemplo, um éster ativado pode ser produzido reagindo um

fenol, tal como p-nitrofenol, N-hidroxibenzotriazol ou N-hidroxisuccinimida com o ácido carboxílico (33), usando um agente de condensação, tal como N, N'-dicicloexilcarbodiimida ou cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida. Os ésteres ativados também podem ser produzidos através de uma reação entre o ácido carboxílico (33) e trifluoracetato de pentafluorfenila, uma reação entre o ácido carboxílico (33) e 1- hexafluorfosfeto de benzotriazoliloxitripirrolidinofosfônio, uma reação entre o ácido carboxílico (33) e cianofosfato de dietila (método Shioiri), uma reação entre o ácido carboxílico (33) e trifenilfosfina e dissulfeto de 2, 2'-dipiridila (método Mukaiyama), ou similares. O composto (4) pode ser produzido reagindo um anidrido ácido misturado, haleto ácido ou éster ativado do ácido carboxílico (33) assim obtido, com a triamina (2) na presença de uma base apropriada em um solvente inerte a -78 °C até 150 °C. O composto (1) da presente invenção pode ser produzido reagindo o composto obtido(4) com um anidrido ácido misturado, haleto ácido ou éster ativado de o ácido carboxílico (5) sob as mesmas condições. Os reagentes ou condições de reação para a reação entre o composto (4) e o ácido carboxílico (5) são os mesmos dos reagentes ou condições de reação para a reação entre a triamina (2) e o ácido carboxílico (33). A base ou solvente usado nos respectivos processos descritos anteriormente pode ser apropriadamente selecionada das descritas no método de produção 1.

[Método de produção 9]

Um composto (1) no qual T1 é um grupo -CO-CO-

N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente), pode ser produzido pelo procedimento seguinte.



em que Q1, Q2, Q4, R3, R4, m e n têm o mesmo significado definido anteriormente; T1 representa o grupo -CO-CO-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente); e R^{11} e R^{21} cada qual representa um grupo de proteção para grupo amino.

Um composto (21) pode ser produzido removendo o grupo de proteção R^{21} de um composto (19) que é obtido protegendo o grupo amino do composto (2). Aqui, os grupos de proteção para grupo amino representado por R^{11} e R^{21} normalmente não são particularmente limitados desde que eles sejam

grupos usado na proteção de grupo amino, e como um exemplo representativo pode incluir grupos de proteção para grupo amino descritos no método de produção 2, mas neste caso, R^{11} e R^{21} necessitam ser grupos de proteção que pode ser removidos por diferentes métodos ou condições. Por exemplo, uma combinação de um grupo terc-butoxicarbonila para R^{11} e um grupo benziloxicarbonila para R^{21}, ou similares pode ser mencionada como uma combinação representativa. Estes grupos de proteção podem ser selecionados de acordo com a natureza e similares do composto tendo grupo amino para ser protegido, e mediante remoção destes grupos de proteção, reagentes ou condições podem ser selecionados de acordo com o grupo de proteção.

Além do mais, o composto (21) também pode ser produzido convertendo o grupo hidróxi de um derivado de aminoálcool (20) em grupo amino. Como exemplos de preparação do derivado de aminoálcool (20), por exemplo, conversão de metionina em 1,1-dióxido 3-hidróxi-4-aminotiopirano (Tetrahedron Lett., Vol. 37, p. 7457 (1996)), e similares são conhecidos.

Como o método de converter o grupo hidróxi do derivado de aminoálcool (20) em grupo amino, pode-se mencionar um método de reagir o derivado de aminoálcool (20) com cloreto de metanossulfonila, cloreto de p-toluenosulfonila, anidrido de trifluormetanossulfônico ou similares, subseqüentemente reagindo o produto da reação com amônia, uma arilalquilamina primária, tal como benzilamina, p-metoxibenzilamina ou 2, 4-dimetoxibenzilamina, uma arilalquilamina

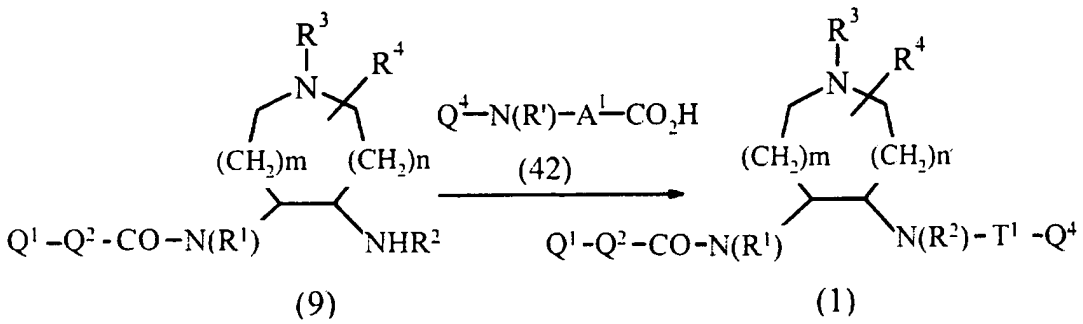
secundária, tal como dibenzilamina, ou um hidroxilamina, tal como N-benzilidroxilamina ou N, O-dibenzilidroxilamina, e removendo opcionalmente um grupo benzila para produzir a triamina (21). Também, quando o derivado de aminoálcool (20) reage com ftalimida ou succinimida através de uma reação de tratar o derivado de aminoálcool (20) com trifenilfosfina e azodicarboxilato de etila (método Mukaiyama), e em seguida o produto da reação é tratado com hidrazina ou N-metilidrazina, o derivado de aminoálcool pode ser derivatizado na triamina (21).

O composto (1) da presente invenção pode ser produzido reagindo a triamina obtida (21) com um ácido carboxílico (33) para produzir um composto (22), remover subseqüentemente o grupo de proteção $R^{11\,a}$ obter o composto (4), e em seguida reagir o composto (4) com o ácido carboxílico (5). Na reação entre o composto (21) e ácido carboxílico (33) e a reação entre o composto (4) e ácido carboxílico (5), os mesmos reagentes ou condições de reação como os usados no método de produção 1 podem ser usados.

[Método de produção 10]

Um composto (1) no qual T^1 é um grupo $-CO-A^1-N(R'')-$ (em que R'' representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou grupo alcóxi; A^1 representa o grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono que pode ser substituído), pode ser produzido reagindo o composto (9) descrito no método de produção 2 com $Q^4-N(R'')-A^1-CO_2H$ (42) em um solvente inerte usando um agente de condensação a -50 até 50°C. O agente de condensação pode incluir N, N'-

dicicloexilcarbodiimida, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida e similares. O solvente inerte pode incluir um solvente de alquila halogenado, tal como diclorometano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono; um éter solvente, tal como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano ou dioxano; um solvente aromático, tal como benzeno ou tolueno; um solvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; e similares.



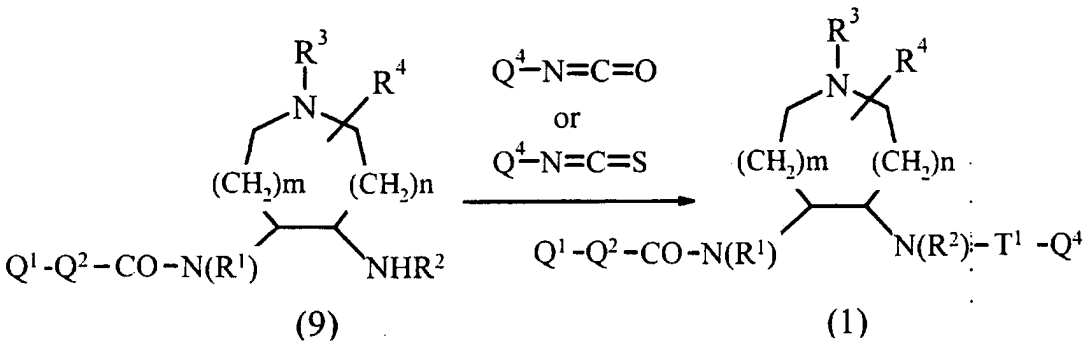
em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n e R'' têm o mesmo significado supradefinido; T^1 representa o grupo -CO-A^1-N(R'')- (em que R'' representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou grupo alcóxi; e A^1 representa o grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono que pode ser substituído.

O composto (42) descrito no método de produção supradescrito pode ser produzido por, por exemplo, reagindo um arilamina, tal como 4-cloroanilina com um éster do ácido bromoalcanóico em um solvente, tal como acetonitrila ou N,N-dimetilformamida na presença de uma base, tal como carbonato de potássio a 40 até 120 °C, e em seguida hidrolizando o éster usando um alcalino, tal como hidróxido de lítio, hidró-

xido de potássio ou hidróxido de sódio. O composto (42) na forma de sal de potássio ou similares pode ser diretamente usado na reação.

[Método de produção 11]

Um composto (1) no qual T^1 é um grupo -C(=O)-NH- ou grupo -C(=S)-NH- pode ser produzido reagindo o composto (9) descrito no método de produção 2 com um isocianato (Q^4-N=C=O) ou um isotiocianato (Q^4-N=C=S) em um solvente inerte a -20 até 50°C. O solvente inerte pode incluir os descritos no método de produção 10. Com relação ao isocianato ou isotiocianato usado neste método, Se os comercialmente disponíveis não puderem ser usados, o composto pode ser produzido por um método geralmente usado na produção de isocianato ou isotiocianato.



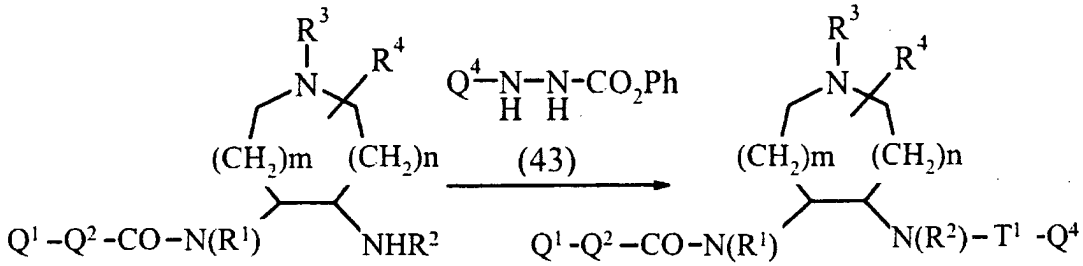
(9) (1)

em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, m e n têm o mesmo significado supradefinido; e T^1 representa o grupo -C(=O)-NH- ou grupo -C(=S)-NH-.

[Método de produção 12]

Um composto (1) no qual T^1 é um grupo -CO-NH-NH- pode ser produzido reagindo o composto (9) descrito no método de produção 2 com Q^4-NH-NH-CO_2Ph (43) em um solvente

inerte, na presença de uma base como necessário, a temperatura ambiente até 150 °C. O solvente inerte pode incluir acetonitrila e N,N-dimetilformamida, bem como os descritos no método de produção 15. A base pode incluir piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, e diazabiciclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU).



(9) (1)

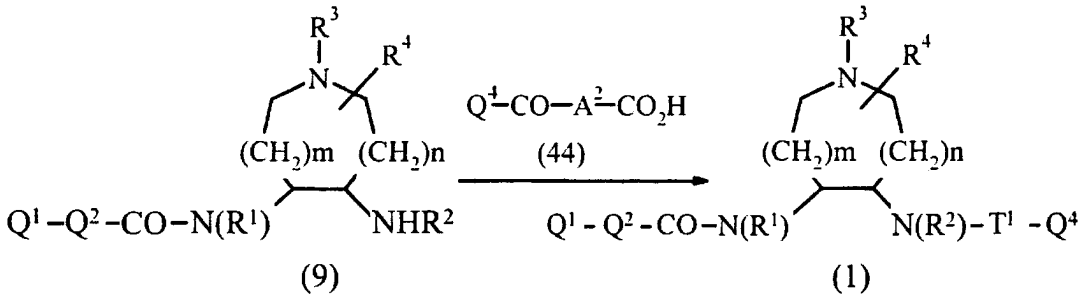
em que Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, m, n, R^1 e R^2 têm o mesmo significado definido anteriormente; T^1 representa o grupo -CO-NH-NH-; e Ph representa o grupo fenila.

O composto (43) descrito no método de produção supradescrito pode ser produzido por, por exemplo, reagindo um arilidrazina, tal como 4-clorofenilidrazina com carbonato de difenila em um solvente, tal como acetonitrila, N,N-dimetilformamida, diclorometano, clorofórmio, tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, benzeno, tolueno ou similares, a temperatura ambiente até 120 °C.

[Método de produção 13]

Um composto (1) no qual T^1 é um grupo -CO-A^2-CO- (em que A^2 representa uma ligação simples ou grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono) pode ser produzido reagindo o

composto (9) descrito no método de produção 2 com Q^4-CO-A^2-CO_2H (44) em um solvente inerte usando um agente de condensação a -50 até 50 °C. O agente de condensação pode incluir N, N'-dicicloexilcarbodiimida, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, ou similares. O solvente pode incluir os solventes descritos no método de produção 10.



em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, m e n têm o mesmo significado supradefinido; e T^1 representa o grupo -CO-A^2-CO- (em que A^2 representa uma ligação simples ou grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono.

O composto (44) descrito no método de produção supradescrito pode ser produzido, no caso onde A^2 é uma ligação simples, por exemplo, hidrolizando um composto (por exemplo, Q^4-CO-CO_2Et) produzido por uma reação de Friedel-Craft entre um hidrocarboneto aromático, tal como clorobenzeno ou um heterociclo aromático, tal como tiofeno, com um éster do ácido cloroxoacético (por exemplo, ClCO-CO_2Et), usando um alcalino, tal como lítio hidróxido, hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio.

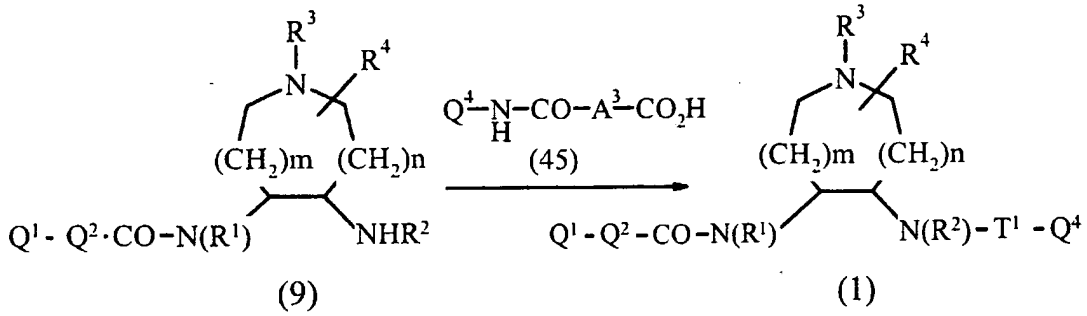
Além do mais, no caso onde A^2 é um grupo metileno,

o composto (44) pode ser produzido por, por exemplo, hidrolizando um derivado de cetoéster (por exemplo, Q^4-CO-CH_2-CO_2Et), que é obtido reagindo um cloreto de arilcarbonila, tal como cloreto do ácido 4-clorobenzóico, ou um cloreto de heteroarilcarbonila, tal como cloreto de tiofenocarbonila, com monocarboxilato de monoéster do ácido malônico de potássio na presença de cloreto de magnésio e trietilamina, usando um alcalino, tal como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio. O derivado de cetoéster pode ser usado na reação com composto (9) na forma de um ácido carboxílico que é obtido por hidrólise após a conversão de seu grupo carbonila em etileno cetal. Também, quando A^2 é um grupo alquileno tendo pelo menos 2 átomos de carbono, o composto (44) pode ser produzido por, por exemplo, hidrolizando um derivado de cetoéster (por exemplo, Q^4-CO-A^2-CO_2Et) que é obtido por uma reação de Friedel-Crafts de um hidrocarboneto aromático, tal como benzeno ou um composto heterocíclico aromático, tal como tiofeno com um monocloreto do monoéster do ácido alquilenodicarboxílico, usando um alcalino, tal como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio.

[Método de produção 14]

Um composto (1) no qual T^1 é um grupo -CO-A^3-CO-NH- (em que A^3 representa o grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono), pode ser produzido reagindo o composto (9) descrito no método de produção 2 com Q^4-NH-CO-A^3-CO_2H (45) em um solvente inerte usando um agente de condensação a -50 até 50°C. O agente de condensação pode incluir N, N'-

dicicloexilcarbodiimida, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, e similares. O solvente inerte inclui um solvente de alquila halogenado, tal como diclorometano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono; um éter solvente, tal como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano ou dioxano; um solvente aromático, tal como benzeno ou tolueno; um solvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; e similares.

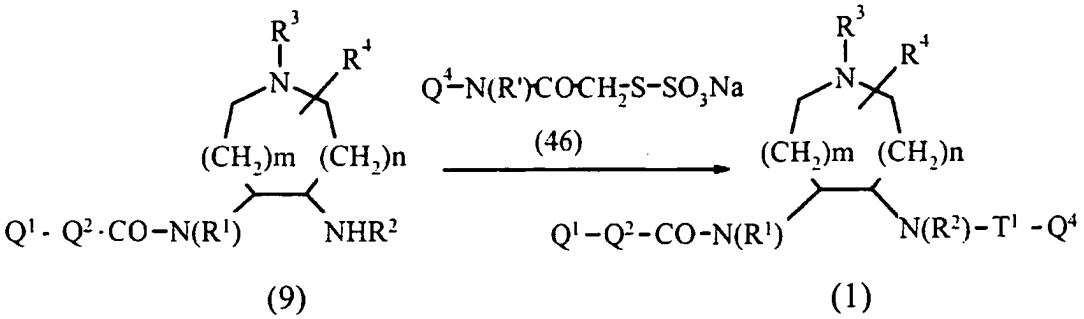


em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, m e n têm o mesmo significado supradefinido; e T^1 representa o grupo $-CO-A^3-CO-$ (em que A^3 representa o grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono).

O composto (45) pode ser produzido hidrolizando um composto (por exemplo, Q^4-NH-CO-A^3-CO_2Et) produzido reagindo um arilamina, tal como 4-cloroanilina ou um heteroarilamina, tal como aminopiridina, que corresponde a Q^4-NH_2, com monocarboxilato de monoéster do ácido alquilenodicarboxílico de potássio a -50 até 50 °C em um solvente inerte usando um agente de condensação, com um alcalino, tal como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio.

[Método de produção 15]

Um composto (1) no qual T^1 é um grupo -CS-CO-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente) pode ser produzido pelo procedimento seguinte.



(9) (1)

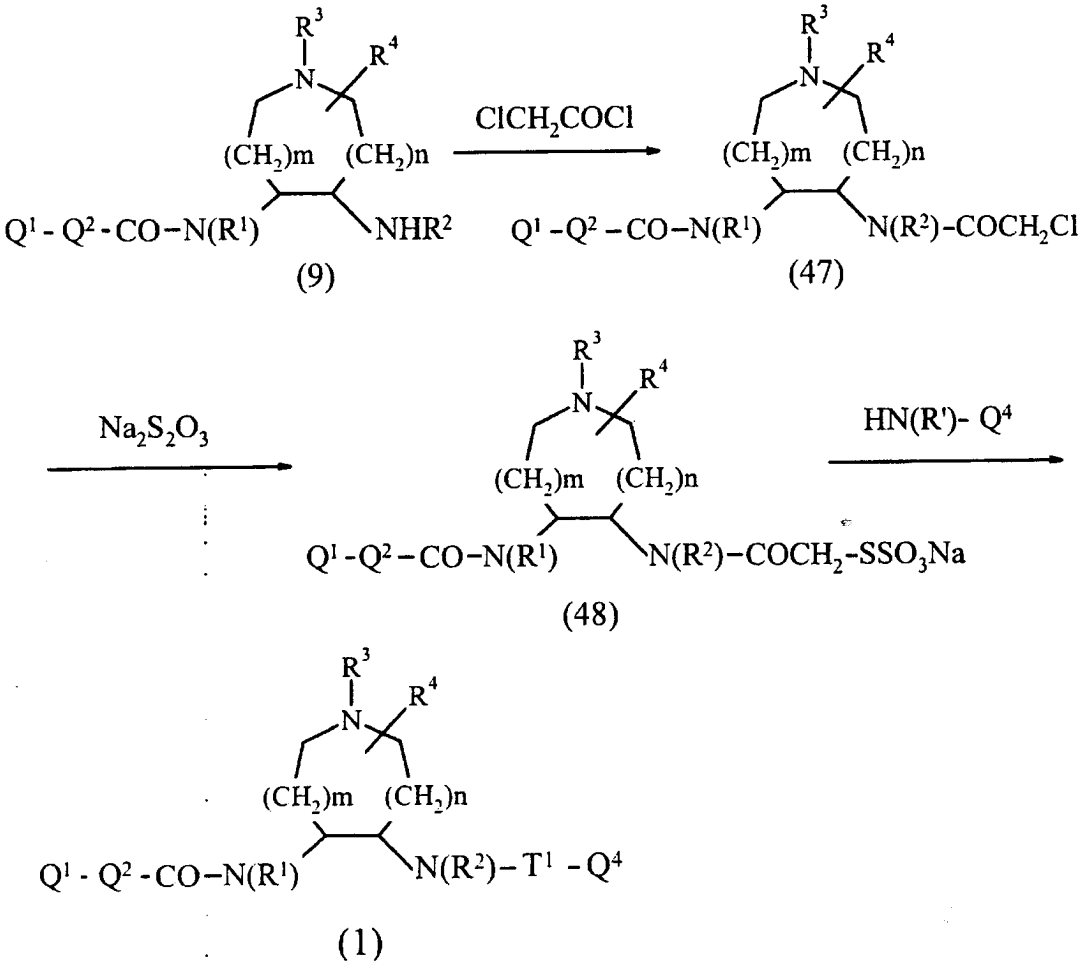
em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R', m e n têm o mesmo significado supradefinido; e T^1 representa o grupo -CS-CO-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente).

Especificamente o composto (1) da presente invenção pode ser produzido dissolvendo ou suspendendo tiossulfato de sódio (46) e o composto (9) em um solvente, seguido por aquecimento. A temperatura da reação é preferivelmente 80 até 200 °C, e de forma particularmente preferível mais ou menos 150 °C. O solvente usado nesta reação pode incluir água; um álcool, tal como metanol ou etanol; um solvente básico, tal como piridina ou N-metilmorfolina; um solvente de alquila halogenado, tal como diclorometano ou clorofórmio; um solvente de éter, tal como tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano ou dioxano; um solvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; e similares. Estes solventes podem ser misturados adequadamente para o uso. Exemplos de solventes misturados incluem um misturado solvente de metanol e diclo-

rometano. Também, nesta reação, o solvente não é necessariamente para ser refluxado. Por exemplo, no caso de usar um solvente misturado de metanol e diclorometano, a solução da reação (ou a mistura da reação) é aquecida a um temperatura externa de 150 °C para destilar o solvente, e em seguida o resíduo é continuamente aquecido na mesma temperatura.

[Método de produção 16]

Um composto (1) no qual T^1 é um grupo -CO-CS-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente) pode ser produzido pelo procedimento seguinte.



em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R', m e n têm o

mesmo significado supradefinido; e T^1 representa o grupo -CO-CS-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente).

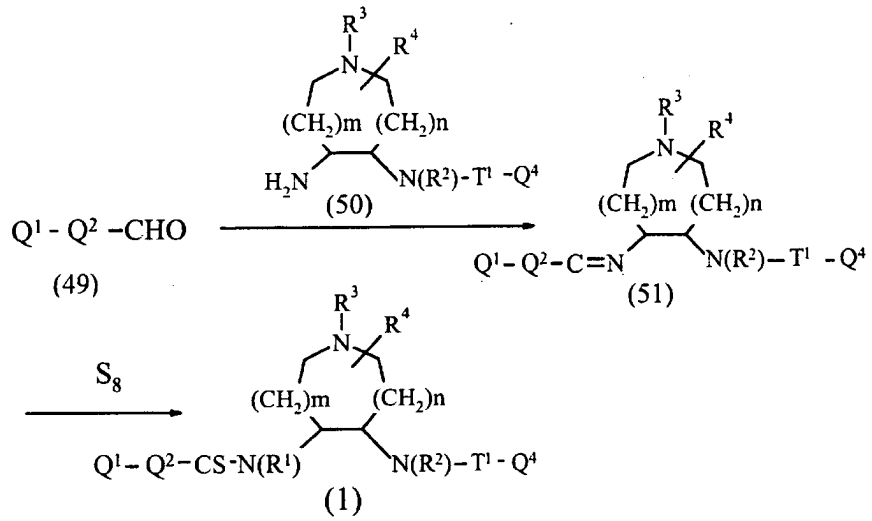
Especificamente um derivado de tiossulfato de sódio (48) pode ser produzido reagindo o composto (9) com cloreto de ácido cloroacético na presença de uma base para obter um composto (47), e em seguida aquecendo o composto (47) juntamente com tiossulfato de sódio em um solvente. O composto (1) da presente invenção pode ser produzido aquecendo o derivado (48) assim obtido, juntamente com uma amina, a saber, $HN(R')-Q^4$.

Para as condições, solventes ou similares para produzir o composto (47) do composto (9), aqueles normalmente usados na reação de uma amina com um ácido cloreto podem ser empregados. A fim de produzir o composto (48) do composto (47), o composto (47) pode ser aquecido até refluxo, juntamente com tiossulfato de sódio por cerca de 1 hora em um solvente, tal como etanol. No caso onde o composto (47) é um sal, tal como cloridrato ou similares, a reação pode ser realizada na presença de uma base, tal como hidrogenocarbonato de sódio. As condições de produção para o composto (48) não são limitadas às aqui descritas, e a temperatura, o tipo do solvente e o tipo da base podem ser apropriadamente modificados. As condições para a reação entre o composto (48) e $HN(R')-Q^4$ são as mesmas das descritas no método de produção 20.

[Método de produção 17]

Um composto (1) no qual T^0 é um grupo tiocarbonila

(grupo -CS-) pode ser produzido pelo procedimento seguinte.



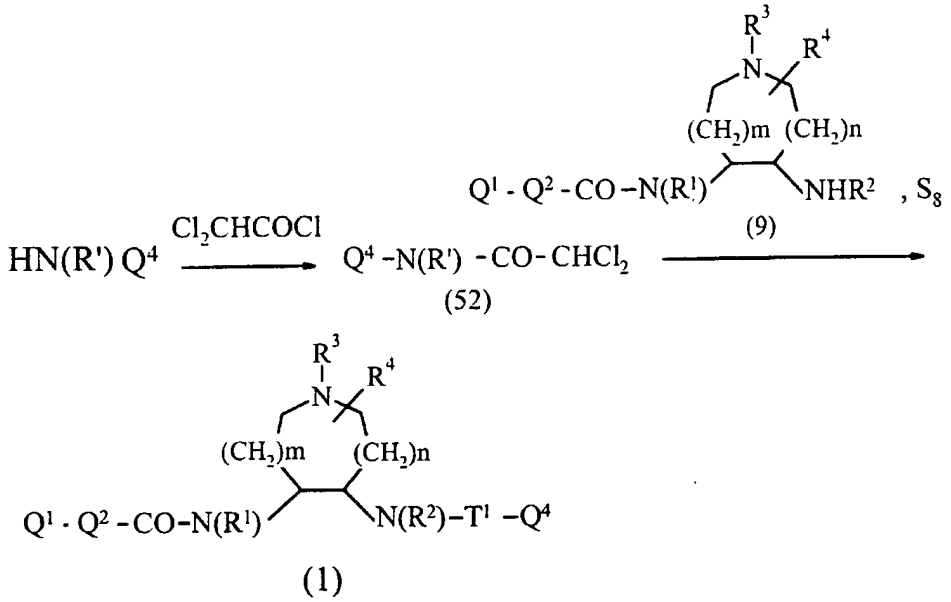
em que Q^1, Q^2, Q^4, R^2, R^3, R^4, m e n têm o mesmo significado supradefinido; T^1 representa o grupo $-SO_2-$, um grupo -CO-, um grupo -CO-NH-, um grupo -CS-NH-, um grupo -CO-NH-NH-, um grupo -CO-CO-N(R')-(em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente), um grupo -CO-CS-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente), um grupo -CS-CO-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente), um grupo -CS-CS-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente), um grupo -CO-A^1-N(R'')- (em que A^1 e R'' têm o mesmo significado supradefinido), um grupo -CO-A^2-CO- (em que A^2 tem o mesmo significado definido anteriormente), um grupo -CO-A^3-CO-NH- (em que A^3 tem o mesmo significado definido anteriormente), ou grupo -CO-A^3-CO- (em que A^3 tem o mesmo significado definido anteriormente).

Especificamente o composto (1) da presente invenção pode ser produzido submetendo um composto (49) a uma re-

ação de deidração com uma amina (50) na presença de um ácido catalisador, tal como ácido p-toluenossulfônico para produzir um composto (51), e em seguida aquecendo o resultante juntamente com enxofre pulverizado em um solvente, tal como uma mistura líquida de metanol/diclorometano. Para as condições para produzir o composto (51) do composto (49) e a amina (50), aquelas normalmente usadas para a produção de uma base de Schiff podem ser geralmente empregadas. Especificamente, aquecimento sob refluxo pode ser conduzido na presença de um ácido catalisador em benzeno ou tolueno, em condições de maneira tal que água seja removida do sistema de reação, por, por exemplo, usando um separador de água Dean-Stark. Peneira molecular também pode ser usada na remoção da água do sistema de reação.

[Método de produção 18]

Um composto (1) no qual T^1 é um grupo -CS-CO-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente) pode ser produzido pelo procedimento seguinte.



(1)

em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R', m e n têm o mesmo significado supradefinido; e T^1 representa o grupo -CS-CO-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente).

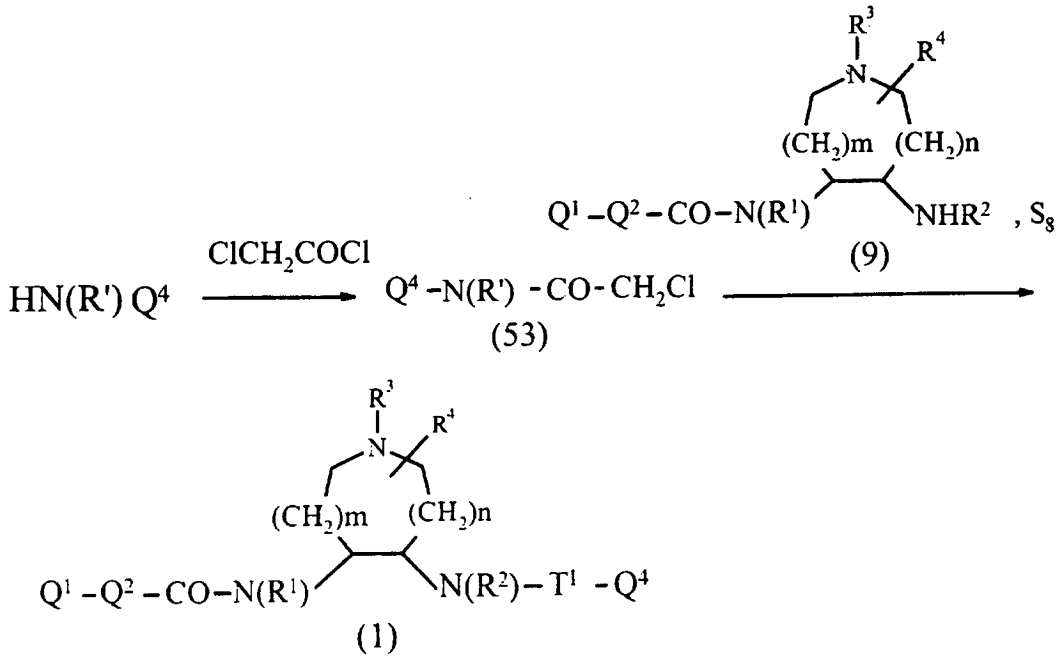
Um composto (52) pode ser produzido reagindo um arilamina, tal como 4-cloroanilina ou um heteroarilamina, tal como aminopiridina, que corresponde ao $HN(R')Q^4$, com cloreto de dicloroacetila em um solvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida ou em um solvente básico, tal como piridina, a -78 °C até 150 °C. O composto (52) também pode ser produzido reagindo ácido dicloroacético com uma amina correspondente a $HN(R')Q^4$ usando os reagentes ou condições estabelecidas no método de produção 1.

O composto (1) pode ser mais eficientemente produzido suspendendo o composto (52) e enxofre pulverizado em um solvente, adicionando uma base, tal como diisopropiletilamina ou trietilamina e a triamina (9), e permitindo uma reação da mistura a uma temperatura da reação de 0 °C até 200 °C. O quantidade do enxofre pulverizado usado na reação é preferivelmente 1 equivalente. A temperatura da reação é preferivelmente 60 °C até 160 °C, e de forma particularmente preferível 90 °C até 140 °C. O solvente usado nesta reação pode incluir um solvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; um solvente básico, tal como N-metilmorfolina ou piridina; um álcool, tal como etanol ou butanol; um solvente de éter, tal como dioxano; acetonitrila, água, e similares.

[Método de produção 19]

Um composto (1) no qual T^1 é um grupo -CS-CO-

N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente) pode ser produzido pelo procedimento seguinte.



em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R', m e n têm o mesmo significado supradefinido; T^1 representa o grupo -CS-CO-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente).

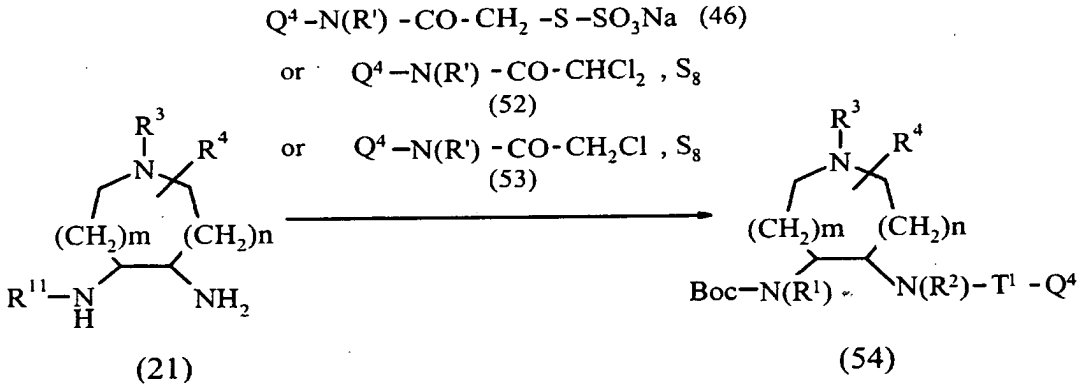
Um composto (53) pode ser produzido reagindo um arilamina, tal como 4-cloroanilina ou um heteroarilamina, tal como aminopiridina, que corresponde a $HN(R')Q^4$, com cloreto de dicloroacetila em um solvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida ou em um solvente básico, tal como piridina, a -78 °C até 150 °C. O composto (53) também pode ser produzido reagindo ácido cloroacético com uma amina correspondente a $HN(R')Q^4$ usando os reagentes ou condições estabelecidas no método de produção 1.

O composto (1) pode ser produzido suspendendo o

composto (53) e enxofre pulverizado em um solvente, adicionando uma base, tal como diisopropiletilamina ou trietilamina, agitando a mistura por 5 minutos até 8 horas, em seguida adicionando a triamina (9) e um agente de condensação para reagir a mistura. A quantidade do enxofre pulverizado usado na reação é preferivelmente 2 equivalentes ou mais, e a temperatura da reação é preferivelmente 0 °C até 80 °C. O agente de condensação pode incluir cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N, N'-dicicloexilcarbodiimida, e similares. O solvente usado nesta reação inclui um solvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; um solvente básico, tal como N-metilmorfolina ou piridina; um solvente de alquila halogenado, tal como diclorometano ou clorofórmio; um solvente de éter, tal como dioxano; acetonitrila, e similares. Esta reação também pode ser realizada sem um agente de condensação para produzir o composto (1). Neste caso, um álcool, tal como metanol ou etanol, água ou similares também pode ser usado, além dos solventes supradescritos.

[Método de produção 20]

Um composto (1) no qual T^1 é um grupo -CS-CO-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente) pode ser produzido, envolvendo um composto (54) no qual T^1 é um grupo -CS-CO-N(R') (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente).



em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{11}, R', m e n têm o mesmo significado supradefinido; e T^1 representa o grupo -CS-CO-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente).

Especificamente, o composto (1) da presente invenção pode ser produzido reagindo um derivado de dicloroacetamida (52) ou derivado de cloroacetamida (53), enxofre pulverizado e o composto (21) em um solvente na presença de uma base, removendo subseqüentemente o grupo de proteção para produzir um composto (4), e condensando o composto resultante (4) com um ácido carboxílico (5). Um composto (54) pode ser eficientemente produzido suspendendo o composto (52) e enxofre pulverizado em um solvente, adicionando uma base, tal como diisopropiletilamina ou trietilamina e o composto (21), e permitindo a mistura reagir a uma temperatura da reação de 0 °C até 200 °C. A quantidade de enxofre pulverizado usada na reação é preferivelmente 1 equivalente. A temperatura da reação é preferivelmente 60 °C até 160 °C, e de forma particularmente preferível 90 °C até 140 °C. O solvente que pode ser usado nesta reação pode incluir um solvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; um solvente básico,

tal como N-metilmorfolina ou piridina; um álcool, tal como etanol ou butanol; um solvente de éter, tal como dioxano; acetonitrila, água, e similares. Além do mais, o composto (54) pode ser produzido suspendendo o composto (53) e enxofre pulverizado em um solvente, adicionando uma base, tal como diisopropiletilamina ou trietilamina, agitando a mistura por 5 minutos até 5 horas, subseqüentemente adicionando o composto (21) e um agente de condensação, e deixando a mistura reagir. A quantidade de enxofre pulverizado usada na reação é preferivelmente 2 equivalentes ou mais, e a temperatura da reação é preferivelmente 0 °C até 80 °C. O agente de condensação pode incluir cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N, N'-dicicloexilcarbodiimida, e similares. O solvente que pode ser usado nesta reação inclui um solvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; um solvente básico, tal como N-metilmorfolina ou piridina; um solvente de alquila halogenado, tal como diclorometano ou clorofórmio; um solvente de éter, tal como dioxano; acetonitrila, e similares. Além do mais, esta reação também pode ser realizada sem qualquer agente de condensação para produzir o composto (54). Neste caso, um álcool, tal como metanol ou etanol, ou água também pode ser usado, além dos solventes supradescritos. Além disso, o composto (54) também pode ser produzido reagindo tiossulfato de sódio (46) com o composto (21) usando as condições de reação descritas no método de produção 15.

O composto (4) pode ser produzido tratando o composto (54) com ácido trifluoracético ou similares a -20 °C

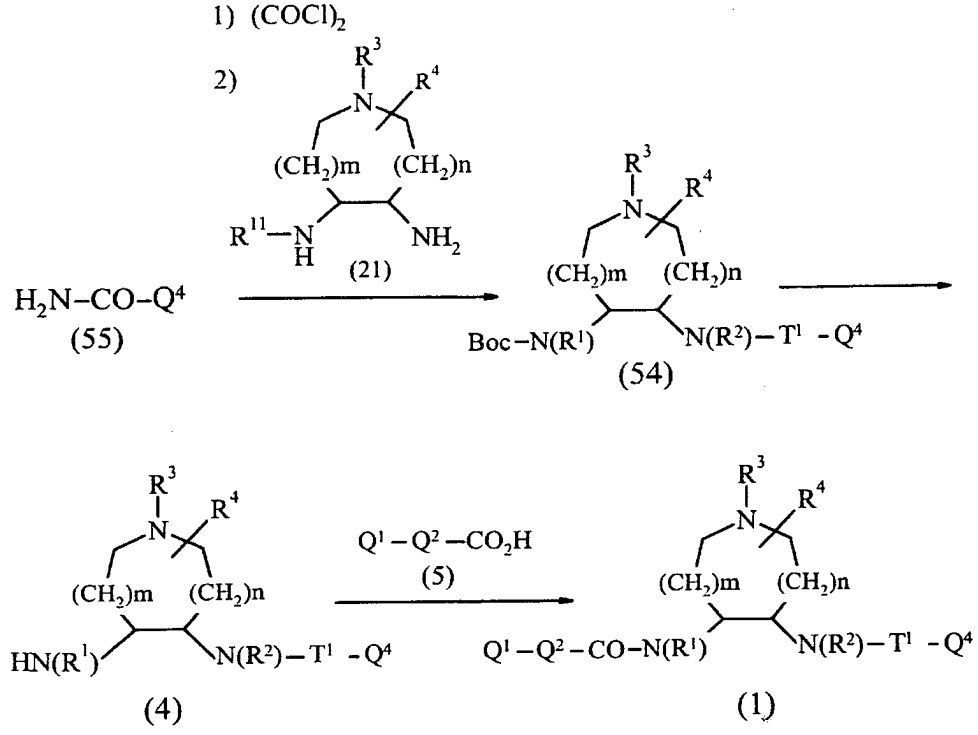
até 70 °C.

O composto assim produzido (4) no qual T1 é um grupo -CS-CO-N(R')- (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente) pode reagir com um ácido carboxílico (5) de acordo com o método descrito no método de produção 1 para produzir o composto (1) da presente invenção.

Para R^{11} do composto (21), um grupo de proteção então pode ser selecionado de acordo com a natureza e similares do composto, e mediante clivagem do grupo de proteção, reagentes ou condições podem ser selecionados dependendo do grupo de proteção. Um composto tendo um grupo terc-butoxicarbonila para R_{11} pode ser mencionado como um exemplo representativo.

[Método de produção 21]

Um composto (1) no qual T^1 é um grupo -CO-N(H)-CO- pode ser produzido pelo procedimento seguinte.



em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{11}, m e n têm o mesmo significado supradefinido; e T^1 representa o grupo -CO-N(H)-CO-.

Especificamente, o composto (1) da presente invenção pode ser produzido desprotegendo um composto (54) produzido reagindo um arilamida, tal como 4-clorobenzamida ou um heteroarilamida, tal como picolinamida, que corresponde a H_2N-CO-Q^4 (55), com o composto (21), por meio de um intermediário de acilisocianato, e em seguida condensando o composto resultante (4) com um ácido carboxílico (5).

Por exemplo, uma amida (55) reage com cloreto de oxalila em um solvente inerte a uma temperatura da reação de 20 °C até 100 °C para produzir um derivado de acilisocianato, e este derivado reage com uma amina (7) a uma temperatura da reação de 0 °C até 100 °C, para produzir assim o composto (54). O solvente inerte que pode ser usado na presente invenção inclui um solvente de alquila halogenado, tal como diclorometano, clorofórmio ou dicloroetano; um solvente de éter, tal como tetraidrofurano ou dioxano; um solvente aromático, tal como benzeno ou tolueno; um solvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida ou N,N-dimetilacetamida; acetonitrila, e similares.

O composto (4) pode ser produzido tratando o composto (54) com ácido trifluoracético ou similares a -20 °C até 70 °C.

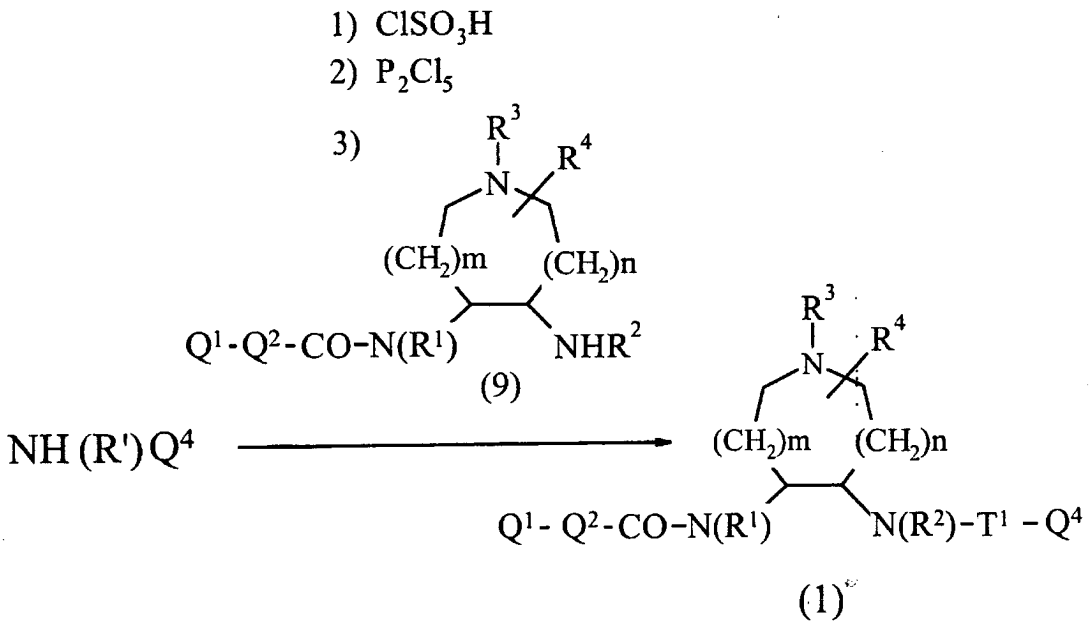
O composto assim produzido (4) no qual T1 é um grupo -CO-N(H)-CO- pode reagir com um ácido carboxílico (5) de acordo com o método descrito no método de produção 1,

para produzir o composto (1) da presente invenção.

O grupo terc-butoxicarbonila do composto (21) pode ser substituído por outros grupos de proteção para grupo amino descrito no método de produção 2. O tipo do grupo de proteção pode ser selecionado de acordo com a natureza e similares do composto, e mediante clivagem do grupo de proteção, reagentes ou condições podem ser selecionados de acordo com o grupo de proteção.

[Método de produção 22]

Um composto (1) no qual T^1 é um grupo $-SO_2-N(R')-$ (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente) pode ser produzido pelo procedimento seguinte.



em que Q^1, Q^2, Q^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R', m e n têm o mesmo significado supradefinido; e T^1 representa o grupo $-SO_2-N(R')-$ (em que R' tem o mesmo significado definido anteriormente).

O composto (1) pode ser produzido produzindo um derivado de ácido amidosulfúrico reagindo uma amina, tal como 4-cloroanilina, que corresponde a $HN(R')Q^4$, com ácido clorosulfúrico em um solvente inerte a uma temperatura da reação de -78 °C até 30 °C, ativando subseqüentemente o derivado de ácido amidosulfúrico com um reagente, tal como pentacloreto de fósforo, e em seguida reagindo o derivado ativado com uma amina (9). Como o reagente para ativar o derivado do ácido amidosulfúrico, um reagente de halogenação, tal como pentacloreto de fósforo ou oxicloreto de fósforo, bem como um agente de condensação, tal como, 1,1'-carbonildiimidazol pode ser usado. No caso de conduzir a ativação usando um reagente de halogenação, tal como pentacloreto de fósforo ou oxicloreto de fósforo na presente reação, a sistema de reação é preferivelmente aquecida a 50 °C até 120 °C. O solvente inerte que pode ser usado na presente invenção inclui um solvente de alquila halogenado, tal como diclorometano, clorofórmio ou dicloroetano; um solvente de éter, tal como tetraidrofurano ou dioxano; um solvente aromático, tal como benzeno ou tolueno; um solvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida ou N,N-dimetilacetamida; acetonitrila, e similares.

O derivado de triamina da presente invenção apresenta um efeito inibitório potente no fator X de coagulação sanguínea ativado e assim é usado para mamíferos, incluindo humanos, como um medicamento, particularmente como um inibidor do fator X de coagulação do sangue ativado, um anticoagulante, um agente profilático e/ou terapêutico para trombo-

se ou embolia, um agente profilático e/ou terapêutico para doenças trombóticas, bem como um agente profilático e/ou terapêutico para infarto cerebral, embolia cerebral, infarto do miocárdio, angina pectoris, infarto pulmonar, embolia pulmonar, doença de Buerger, trombose de veia profunda, síndrome de coagulação intravascular disseminada, formação do trombo depois da substituição da junta ou válvula artificial, formação do trombo e reoclusão depois da angioplastia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS), formação do trombo durante circulação extracorpórea, ou coagulação do sangue mediante retirada do sangue.

Além do mais, o composto da presente invenção apresenta excelente capacidade de absorção quando administrado oralmente, e apresenta efeitos anticoagulantes potentes e efeitos antitrombóticos, assim sendo particularmente usados como um medicamento para administração oral.

Quando o composto da presente invenção é usado como um medicamento para o corpo humano, a dose é na faixa de 1 mg a 1 g, preferivelmente 10 mg a 300 mg, por dia para um adulto. A dose para um animal pode variar dependendo do propósito de administração (terapia ou profilaxia), o tipo ou tamanho do animal a ser tratado, o tipo do patógeno infectado, ou a gravidade, mas como a dose diária é geralmente na faixa de 0,1 mg a 200 mg, preferivelmente 0,5 mg a 100 mg, por kg do peso corpóreo do animal. Esta dose diária pode ser administrada uma vez ao dia, ou em 2 a 4 porções. Também, a dose diária pode exceder as quantidades supradescri-

tas de acordo com necessidade.

Uma composição farmacêutica contendo o composto da presente invenção pode ser preparada selecionando uma formulação apropriada de acordo com o modo de administração, usando o método para preparar várias formulações convencionalmente usadas. Formas de dosagem da composição farmacêutica contendo o composto da presente invenção como o ingrediente principal, incluem comprimidos, pós, grânulos, cápsulas, líquidos, xaropes, elixires, suspensões oleosas ou aquosas e similares, como preparações exemplificadas para administração oral.

Uma preparação injetável pode empregar um estabilizador, um antiséptico ou uma ajuda na dissolução na formulação, e uma solução que pode conter estes auxiliares também pode ser preparada em uma formulação preparada mediante o uso enchendo a solução em um recipiente e liofilizando-a para produzir um formulação sólida. Além do mais, um dose simples pode ser enchida em um recipiente, ou doses múltiplas podes ser enchidas em um recipiente.

Também, as preparações para uso externo, suspensões líquidas, emulsões, ungüentos, géis, cremes, loções, aspersões, pastas e similares podem ser mencionadas.

Preparações sólidas podem conter aditivos farmaceuticamente aceitáveis juntamente com o composto da presente invenção, e ser preparadas por, por exemplo, combinando seletivamente cargas, agentes de massa, agentes de ligação, desintegrantes, agentes de promoção de dissolução, agentes umectantes, lubrificantes ou similares com o composto da in-

venção, como necessário.

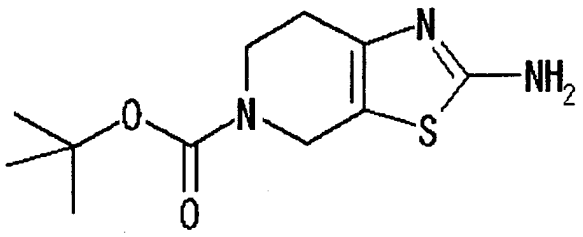
Preparação líquida pode incluir uma solução, uma suspensão, um emulsão e similares, que pode conter um agente de suspensão, um agente de emulsão e similares, como uns aditivos.

EXEMPLOS

Daqui em diante, a presente invenção será descrita com mais detalhe por meio dos exemplos de referência, Exemplos e Exemplos Testes.

[Exemplo de Referência 1]

éster terc-butílico do ácido 2-amino-6, 7-diidrotiazol[5,4-c]piridina-5[4H]-carboxílico



1-terc-butaxicarbonil-4-piperidona (40,0 g) foi dissolvido em cicloexano (80 ml), e monoidrato do ácido p-toluenossulfônico (191 mg) e pirrolidina (17,6 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi aquecida a refluxo por 2 horas, enquanto deidração por meio de um aparelho Dean-Stark. A mistura da reação foi concentrada em baixa pressão, subseqüentemente o resíduo foi dissolvido em metanol (60 ml), e enxofre pulverizado (6,42 g) foi adicionado a ele. Sob resfriamento com gelo, uma solução de metanol (10 ml) de cianamida (8,44 g) foi gradualmente adicionada gota a gota,

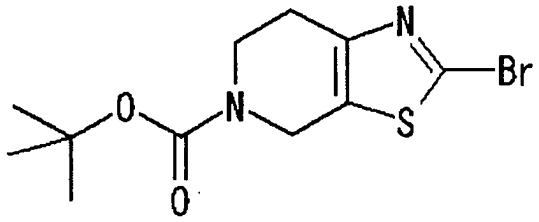
e a mistura foi agitada por 5 horas à temperatura ambiente. O sólido precipitado foi coletado por filtração para obter assim o composto título (31,0 g).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6) δ : 1,41 (9H, s), 2,44 (2H, t, J= 5,6 Hz), 3,57 (2H, t, J= 5,6 Hz), 4,29 (2H, s), 6,79 (2H, s).

MS (EI) m/z : 255 (M^+).

[Exemplo de Referência 2]

Éster terc-butílico do ácido 2-bromo-6, 7-diidro-tiazol[5,4-c]piridina-5[4H]-carboxílico



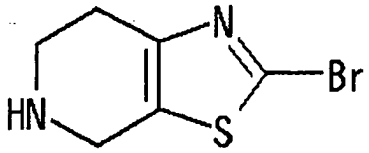
Brometo cúprico (1,05 g) foi suspenso em N,N-dimetil formamida (20 ml), nitrito terc-butílico (0,696 ml) e o composto obtido no exemplo de referência 1 (1,00 g) foram adicionados a ele sob resfriamento com gelo, e a mistura da reação foi aquecida com agitação a 40 °C por 30 minutos. A mistura da reação foi concentrada em baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (éster etílico do ácido acético:hexano = 1:5) para obter o composto título (568 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 1,48(9H, s), 2,85 (2H, br, s), 3,72 (2H, br, s), 4,56 (2H, br, s).

MS (FAB) m/z : 319 $(M+H)^+$

[Exemplo de Referência 3]

trifluoracetato de 2-bromo-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridina



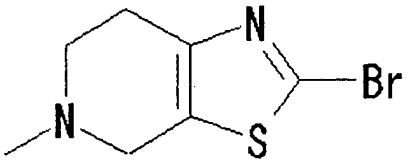
O composto obtido no exemplo de referência 2 (890 mg) foi dissolvido em cloreto de metileno (2 ml), ácido trifluoracético (15 ml) foi adicionado a ele, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 segundos. A mistura da reação foi concentrada em baixa pressão, e éter dietílico foi adicionado ao resíduo, e o sólido precipitado foi coletado por filtração para obter o composto título (867 mg).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6) δ : 2,98 (2H, t, J= 6,1Hz), 3,45 (2H, t, J= 6,1 Hz), 4,35 (2H, s), 9,53 (2H, br, s).

MS (FAB) m/z: 219 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 4]

2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c] piridina



O composto obtido no exemplo de referência 3 (422 mg) foi suspenso em cloreto de metileno (10 ml), trietilamina (0,356 ml) foi adicionado e dissolvido nisto, subseqüentemente ácido acético (0,216 mL), solução formaldeído aquosa

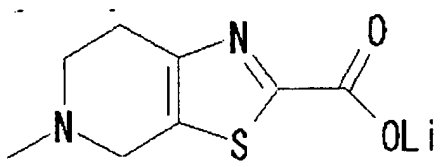
(solução 35 %, 0,202 mL), e triacetoxiboroidreto de sódio (428 mg) foram adicionados seqüencialmente, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (100 mL), cloreto de metileno (100 mL) e uma solução aquosa 3 N de hidróxido de sódio (3 mL) foram adicionados à mistura da reação, e separação líquida foi realizada. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (metileno cloreto:metanol = 100:3) para obter o composto título (286 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2,49 (3H, s), 2,79 (2H, t, J= 5,7 Hz), 2,85-2,93 (2H, m), 3,58 (2H, t, J= 1,8 Hz).

MS (FAB) m/z : 233 $(M1H)^+$.

[Exemplo de Referência 5]

sal de lítio do ácido 5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridina-2-carboxílico



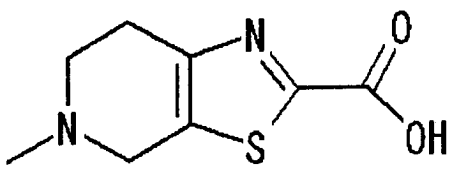
O composto obtido no exemplo de referência 4 (531 mg) foi dissolvido em éter dietílico anidro (20 mL), n-butilítio (solução de hexano 1,54 N, 1,63 mL) foi adicionado gota a gota a -78 °C, e a mistura foi agitada por 30 minutos sob resfriamento com gelo. Gás de dióxido de carbono foi introduzido na mistura da reação durante 10 minutos a -78 °C,

e em seguida a mistura foi aquecida a temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada em baixa pressão para obter o composto título (523 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) 8 :2,37 (3H, s), 2,64-2,85 (4H, m), 3,54 (2H, s).

[Exemplo de Referência 6]

cloridrato do ácido 5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridina-2-carboxílico

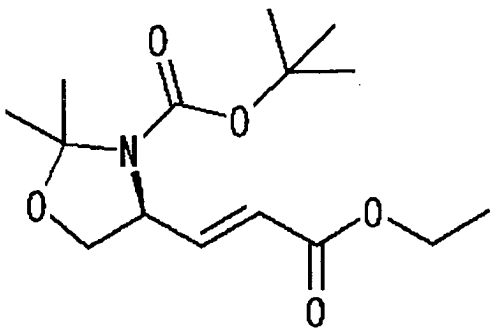


Ao composto obtido no exemplo de referência 5 (3,00 g), uma solução de ácido clorídrico em etanol 1 N (36 mL) foi adicionado, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Os cristais precipitados foram filtrados e lavados com etanol (9 mL). O produto úmido foi seco à temperatura ambiente em baixa pressão para obter o composto título (2,76 g).

^{1}H-RMN (D_2O) δ: 4,82-4,88 (1H, d, J= 16,0 Hz), 4,51-4,57 (1H, d, J= 16,0 Hz), 3,88-3,96 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,22-3,33 (2H, m), 3,15 (3H, s).

[Exemplo de Referência 7]

Éster terc-butílico do ácido (4S)-4- [(E)-3-etóxi-3-oxo-1-propenil]-2, 2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico

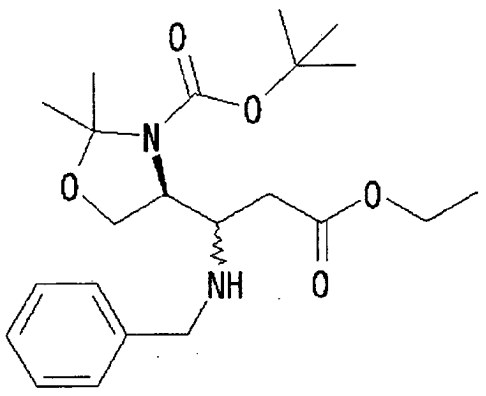


Uma solução misturada compreendendo éster terc-butílico do ácido (4R)-4-formil-2, 2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico (11,7 g), (carboetoximetileno) trifenilfosforano (20,7 g) e tolueno (100 mL) foi aquecida com agitação a 100 °C por 18 horas. A mistura da reação foi concentrada, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:éster etílico do ácido acético = 8:1) para obter o composto título (17 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J= 6,6 Hz), 1,43-1,56 (15H, m), 3,80 (1H, dd, J= 9,0, 2,4 Hz), 4,09 (1H, dd, J= 9,0, 6,6 Hz), 4,11-4,23 (2H, m), 4,30-4,61 (1H, m), 5,83-6,02 (1H, m), 6,74-6,89 (1H , m).

[Exemplo de Referência 8]

Éster terc-butílico do ácido (4S)-4-[1-(benzilamino)-3-etóxi-3-oxopropil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico

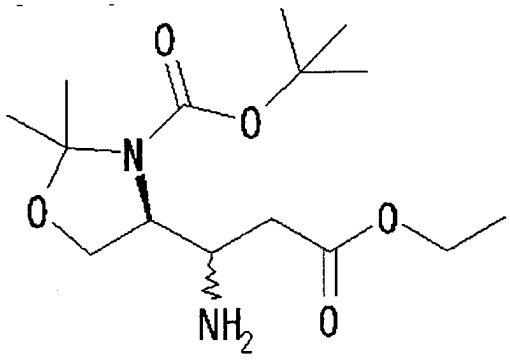


Uma solução misturada compreendendo o composto obtido no exemplo de referência 7 (22,2 g), benzilamina (16 g) e etanol (100 mL) foi aquecida a refluxo por 2 dias. A mistura da reação foi concentrada, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:éster etílico do ácido acético = 8:1) para obter o composto título (26 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,25 (3H, t, J= 6,6 Hz), 1,42-1,63 (15H, m), 2,24-2,33 (0,5H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 2,63-2,74 (0,5H, m), 3,41-3,52 (1H, m), 3,67-3,80 (1H, m), 3,83 (2H, s), 3,89-4,00 (1H, m), 4,03-4,22 (4H, m), 7,23-7,45 (5H, m).

[Exemplo de Referência 9]

Éster terc-butílico do ácido (4S)-4-(1-amino-3-etóxi-3-oxopropil)-2, 2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico



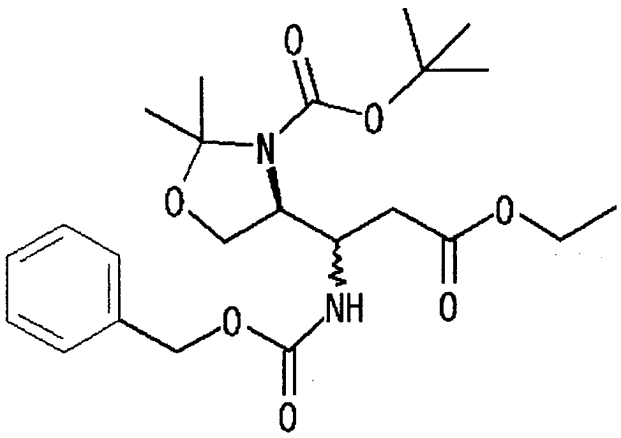
A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 8 (13,6 g) em etanol (200 mL), carbono em paládio 10 % (10 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 2 dias em um atmosfera de hidrogênio. A matéria insolúvel foi removida por filtração passando a mistura através de uma al-

mofada de Celite, e o filtrado foi concentrado em baixa pressão para obter o composto título (10,5 g).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,19 (1,5H, t, J= 6,6 Hz), 1,20 (1,5H, t, J= 6,6 Hz), 1,32-1,50 (15H, m), 2,63-2,81 (2H, m), 3,22-3,34 (2H, m), 3,93 (1H, dd, J= 10,0, 6,8 Hz), 4,08 (2H, q, J= 6,6 Hz), 4,20-4,30 (1H, m).

[Exemplo de Referência 10]

Éster terc-butílico do ácido (4S)-4-(1-{[(benziloxi) carbonil]amino}-3-etóxi-3-oxopropil)-2, 2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico



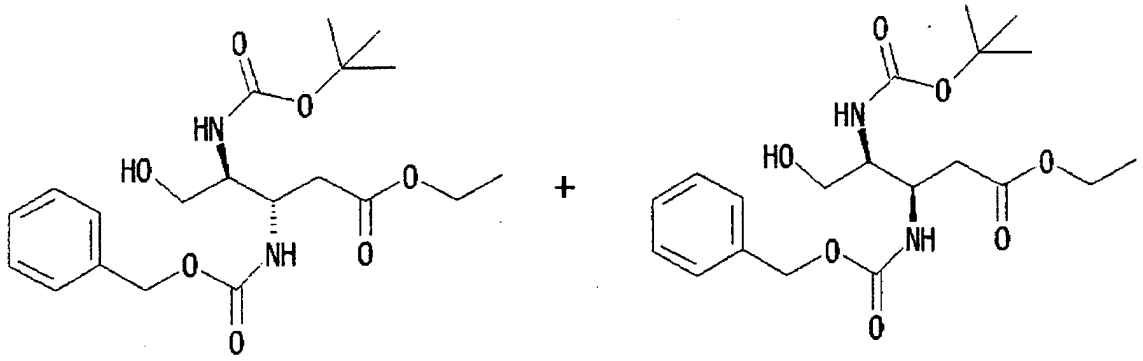
O composto obtido no exemplo de referência 9 (3,0 g) foi suspenso em uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio 9 % (56 mL), uma solução de N-(benziloxicarboniloxi)succinimida (2,3 g) em dioxano (12 mL) foi adicionado gota a gota sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 3 horas enquanto retorna gradualmente à temperatura ambiente. A mistura da reação foi diluída com éster etílico do ácido acético, a diluição foi lavada com água, uma solução aquosa de ácido cítrico 10 % e salmoura satura-

da, e em seguida seca sob sulfato de sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (clorofórmio) para obter o composto título (3,8 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, t, J= 6,6 Hz), 1,48 (9H, s), 1, 56 (6H, s), 2,40-2,51 (2H, m), 2,63-2,70 (2H, m), 3,92-4,04 (1H, m), 4,06-4,10 (2H, m), 4,14-4,22 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,30-7,43 (5H, m).

[Exemplo de Referência 11]

éster etílico do ácido (3S, 4S)-3-{[(benziloxi) carbonil]amino}-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxivalérico (composto de baixa polaridade) e éster etílico do ácido (3R, 4S)-3-{[(benziloxi)carbonil]amino}-4-[(terc-butoxicarbonil) amino]-5-hidroxivalérico (composto alto polar)



(Composto de baixa polaridade) (Composto de alta polaridade)

A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 10 (30 g) em cloreto de metileno (100 mL), ácido trifluoracético (100 mL) foi adicionado gota a gota sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 3 horas enquanto retornava gradualmente à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada em baixa pressão, e o resíduo

resultante foi dissolvido em cloreto de metileno (100 mL). A esta solução, trietilamina (20 mL) e uma solução de dicarbonato de di-terc-butila (19 g) em cloreto de metileno (100 mL) foram seqüencialmente adicionados gota a gota sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 4 horas enquanto retornava gradualmente à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada em baixa pressão, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:éster etílico do ácido acético = 2:1) para obter composto título o baixo polar (7,6 g) e o composto título alto polar (10 g).

composto menos polar:

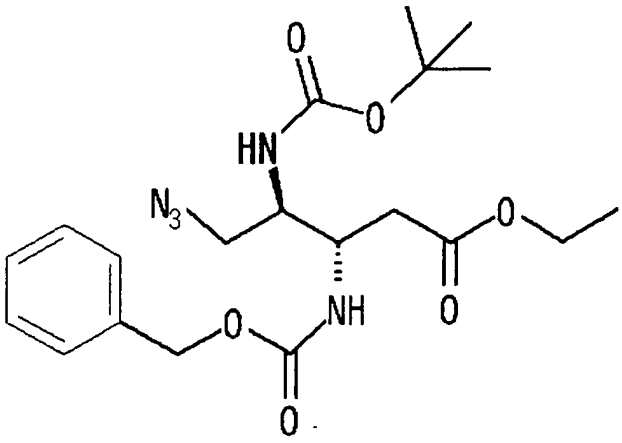
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, J= 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,63 (2H, d, J= 4,4 Hz), 3,30-3,41 (1H, m), 3,50 (1H, t, J= 9,7 Hz), 3,65 (1H, t , J= 9,7 Hz), 3,75 (1H, d, J= 11,7 Hz), 3,90-4,00 (1H, m), 4,03-4,23 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,13-5,25 (1H, m), 5,79-6,02 (1H, m), 7,32-7,41 (5H, m).

composto mais polar:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:1, 22 (3H, t, J= 6,6 Hz), 1,41 (9H, s), 2,50-2,70 (2H, m), 3,20-3,31 (1H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 3,56-3,70 (1H , m), 3,74-3,78 (1H, m), 4,00-4,19 (2H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 4,78-4,89 (1H, m), 5,10 (2H, s), 5,56-5,67 (1H, m), 7,31-7,40 (5H, m).

[Exemplo de Referência 12]

éster etílico do ácido (3S, 4R) -5- azide -3-{[(benziloxi)carbonil]amino}-4-[(terc-butoxicarbonil)amino] valérico



A uma solução do composto de baixa polaridade obtido no exemplo de referência 11 (7,1 g) em cloreto de metileno (100 mL), trietilamina (4,80 mL) e cloreto de metanossulfonila (1,55 mL) foram seqüencialmente adicionados gota a gota sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 30 minutos sob resfriamento com gelo. A mistura da reação foi diluída com clorofórmio, e a diluição foi lavada com uma solução aquosa 10 % de ácido cítrico, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e salmoura saturada. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi destilado em baixa pressão para obter um derivado de metanossulfonila (9,20 g). Uma solução misturada compreendendo o derivado de metanossulfonila resultante, azida de sódio (5,64 g) e N,N-dimetilformamida (100 mL) foi agitada a 80 °C por 20 horas. A mistura da reação foi diluída com éster etílico do ácido acético, e a diluição foi lavada com água e salmoura saturada. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, subseqüentemente o solvente foi destilado em baixa pressão, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel

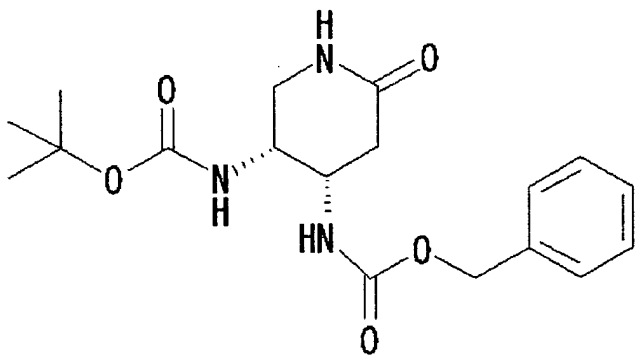
(clorofórmio) para obter o composto título (5,42 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, J= 7,1 Hz), 1,43 (9H, s), 2,56-2,68 (2H, m), 3,48-3,60 (2H, m), 3,88-3,97 (1H, m), 4,04-4,20 (3H, m), 4,88-4,97 (1H, br), 5,10 (2H, s), 5,60-5,75 (1H, br), 7,30-7,40 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 436 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 13]

éster benzílico do ácido (4S, 5R)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-oxopiperidina-4-carbâmico



A uma solução misturada do composto obtido no exemplo de referência 12 (5,42 g) em etanol (150 mL) e tetraidrofurano (10,0 mL), um catalisador Lindlar (2,71 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 3 horas em uma atmosfera de hidrogênio, e em seguida agitada por 14 horas em condições de nitrogênio. A matéria insolúvel foi removida por filtração passando a mistura através de uma almofada de Celite, e o filtrado foi concentrado em baixa pressão. Subseqüentemente, o resíduo resultante foi dissolvido em tetraidrofurano (30 mL), trietilamina (3,0 mL) foi adicionado a ele, e a mistura foi agitada por 1,5 hora à temperatura ambiente. A mistura da reação foi diluída com éster etílico

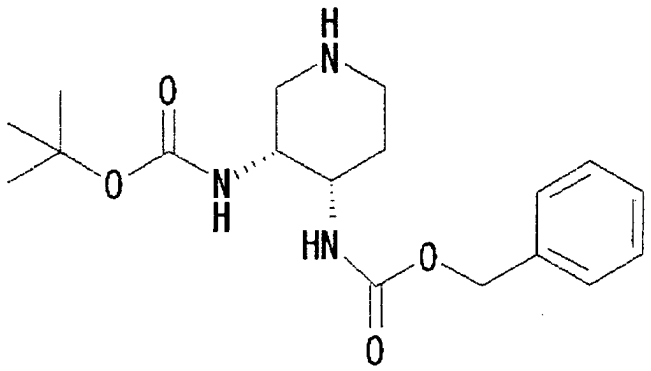
do ácido acético, e a diluição foi lavada com uma solução aquosa 10 % de ácido cítrico, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e salmoura saturada. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, subseqüentemente o solvente foi destilado em baixa pressão, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (clorofórmio:metanol = 25:1) para obter o composto título (2,50 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 2,30-2,50 (1H, br), 2,65-2,90 (1H, br), 3,15-3,30 (1H, br), 3,35-3,65 (1H, br), 4,00-4,25 (2H, br), 5,11 (2H, s), 5,55-5,60 (1H, br), 5,65-5,90 (1H, br), 6,25-6,55 (1H, br), 7,28-7,40 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 364 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 14]

éster benzílico do ácido (3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidina-4-carbâmico



A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 13 (2,49 g) em tetraidrofurano (70 mL), 1 mole de complexo de borano-tetraidrofurano (uma solução de tetraidrofurano, 34,0 mL) foi adicionado gota a gota sob resfria-

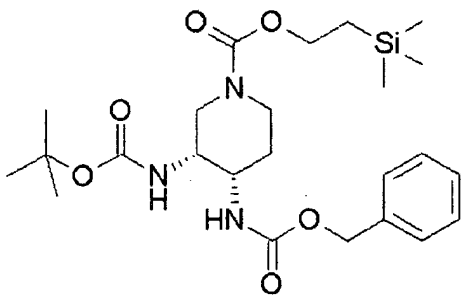
mento com gelo, e a mistura foi agitada por 20 horas enquanto retornava gradualmente à temperatura ambiente. Metanol (100 mL) foi adicionado à mistura da reação, e o solvente foi destilado em baixa pressão. Etanol (45 mL), água (5 mL) e trietilamina (10 mL) foram adicionados ao resíduo obtido, e a mistura foi aquecida a refluxo por 24 horas. A mistura da reação foi concentrada, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (clorofórmio:metanol:água = 7:3:1, camada inferior) para obter o composto título (1,61 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 1,65-1,72 (2H, m), 2,67 (1H, t, J= 12,0 Hz), 2,82 (12H, d, J= 12,0 Hz), 2,90-3,10 (1H, br), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 5,00-5,20 (2H, m), 5,40-5,60 (2H, br), 7,25-7,74 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 350 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 15]

éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido (3R, 4S)-4-[(benziloxicarbonil)amino]-3-[(terc-butoxicarbonil)amino] piperidina-1-carboxílico



A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 14 (5,98 g) em dioxano (50 mL), um solução aquosa

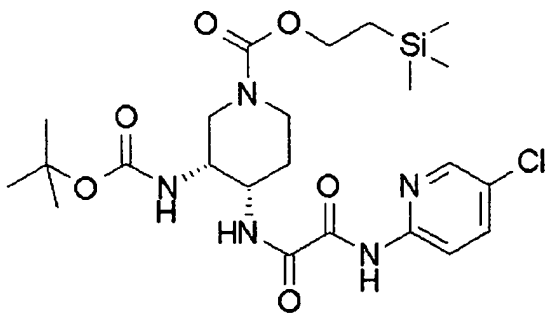
de hidrogenocarbonato de sódio 9 % (150 mL) foi adicionada, a mistura foi resfriada a 0(C, subseqüentemente uma solução de dioxano (20 mL) de 1-[(2-trimetilsilil) etoxicarbonióxi]pirrolidina-2,5-diona (4,83 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 20 horas à temperatura ambiente. Éster etílico do ácido acético e água foram adicionados à mistura da reação, a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, uma solução aquosa de ácido cítrico 10 %, e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, subseqüentemente a camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:éster etílico do ácido acético = 4:1 (2:1) para obter o composto título (6,75 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,00 (9H, s), 0,96 (2H, t, J= 8,3 Hz), 1,36-1,53 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,82-2,00 (1H, m), 2,85 (1H, t, J= 12,1 Hz), 3,01 (1H, d, J= 13,4 Hz), 3,66-3,81 (1H, m), 3,87-4,25 (5H, m), 4,63-4,81 (1H, m), 5,06 (2H, br, s), 5,22-5,69 (1H, br), 7,23-7,40 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 394 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 16]

éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidina-1-carboxílico



A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 15 (7,13 g) em etanol (70 mL), catalisador de carbono em paládio (700 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 14 horas em condições de hidrogênio. O catalisador foi removido por filtração usando Celite, e o filtrado foi concentrado em baixa pressão e seco por meio de uma bomba a vácuo para obter 2-éster trimetilsilaniletílico do ácido (3R, 4S)-4-amino-3-[(terc-butoxicarbonil)amino] piperidina-1-carboxílico (5,22 g). Isto foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (100 mL), em seguida 2-oxoacetato de lítio 2-[(5-cloropiridin-2-il) amino] (4,50 g), 1-hidroxibenzotriazol (2,72 g) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,83 g) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 6 dias à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada em baixa pressão, e em seguida diclorometano e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados ao resíduo. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de ácido cítrico 10 % e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e em seguida seca sob sulfato de sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:éster etílico do ácido acético =

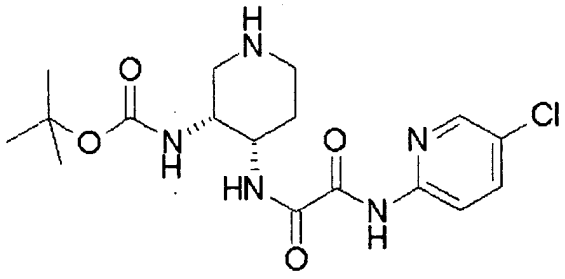
4:1 → 1:1 para clorofórmio:éster etílico do ácido acético = 1:1), hexano foi adicionado à solução de éster etílico do ácido acético em uma quantidade 5 vezes, e a mistura foi agitada a 0 °C por 30 minutos. O sólido gerado foi coletado por filtração para obter o composto título (6,81 g). Além do mais, o licor mãe foi concentrado em baixa pressão, e em seguida purificado por cromatografia de coluna de sílica gel para obter o composto título (130 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,05 (9H, s), 0,84-0,92 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,51-1,70 (1H, m), 1,98 (1H, d, J= 11,2 Hz), 2,84-2,98 (1H, m), 3,07 (1H, d, J= 13,9 Hz), 3,94-4,29 (6H, m), 4,81-4,95 (1H, br), 7, 70 (1H, d, J= 9, 0 Hz), 8, 09-8, 34 (1H, br), 8,20 (1H, d, J= 9,0 Hz), 8,31 (1H, s), 9,69 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 442 $(M-Boc)^+$, 486 $(M-tBu)^+$.

[Exemplo de Referência 17]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il) amino] -2-oxoacetil} amino) piperidina-3-carbâmico



A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 16 (6,92 g) em tetraidrofurano (90 mL), uma solução

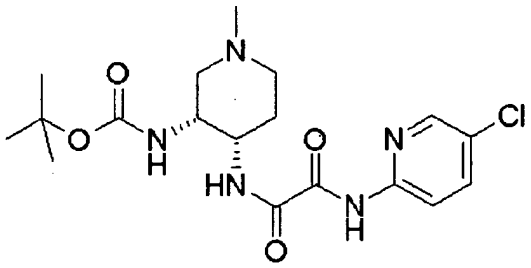
(40 mL) fluoreto de tetrabutilamônio de 1,0 mmol/l em tetraidrofurano foi adicionado, e a mistura foi agitada por 5 dias à temperatura ambiente. Éster etílico do ácido acético e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio foram adicionados à mistura da reação. A camada aquosa foi extraída com éster etílico do ácido acético e dicloroetano, e a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 30:1 → 20:1 → 10:1) para obter um produto bruto (7,96 g). Éster etílico do ácido acético foi adicionado ao produto bruto, e a matéria insolúvel foi coletada por filtração para obter o composto título (466 mg). Além do mais, água foi adicionada ao filtrado, o filtrado foi extraído com éster etílico do ácido acético e diclorometano, e o extratos foram respectivamente lavados com um solução saturada de cloreto de sódio, e em seguida secos sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado em baixa pressão para obter uma mistura do composto título contendo cerca de 30 % de fluoreto de tetrabutilamônio (4,86 g).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1,43 (3H, s), 1,44 (6H, s), 1,95-2,22 (2H, m), 3,10-3,60 (4H, m), 4,04-4,24 (1H, m), 4,29-4,43 (1H, m), 7,8 3-7,92 (1H, m), 8,19 (1H, dd, J= 9,0, 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J= 2,7H z).

MS (ESI) m/z : 398 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 18]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-metilpiperidina-3-carbâmico



A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 17 (487 mg) em diclorometano (5,0 mL), uma solução aquosa de formaldeído 37 % (58 (l), ácido acético (54 (l) e triacetoxiboroidreto de sódio (284 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 23 horas à temperatura ambiente. Diclorometano e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados à mistura da reação, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 30:1 (20:1) para obter o composto título (333 mg).

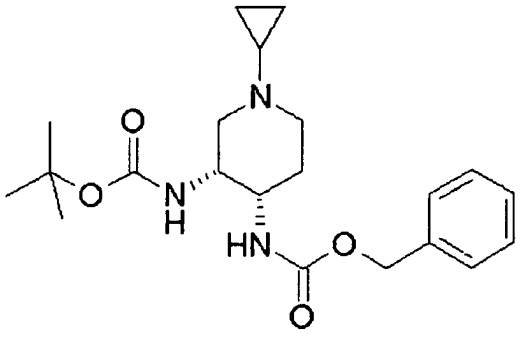
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,47 (9H, s), 1,60-1,80 (1H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,71-2,86 (2H, m), 3,77-3,89 (1H, m), 3,89-4,14 (1H, m), 5,46-5,60 (1H, m), 7,69 (1H, dd, J= 8,8, 2,4

Hz), 8,10-8,19 (1H, m), 8,21 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J= 2,4 Hz), 9,74 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z : 412 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 19]

éster benzílico do ácido (3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-ciclopropilpiperidina-4-carbâmico



A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 14 (375 mg) em metanol (10 mL), ácido acético (110 µl), peneiras moleculares 3A (cerca de 1,0 g), [(1-etoxiciclopropil)óxi]trimetilsilano (1,60 mL), e cianoboroidreto de sódio (98 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 4 dias à temperatura ambiente. Depois de separar as peneiras moleculares por filtração, o solvente foi destilado em baixa pressão. Diclorometano e solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N foram adicionados ao resíduo. Após extrair a mistura com diclorometano, a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 50:1 → 30:1) e por cro-

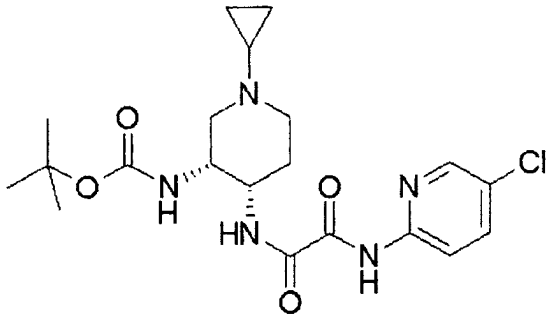
matografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 100:1) para obter o composto título (147 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,23-0,49 (4H, m), 1,19-1,32 (1H, m), 1,33-1,48 (0,5H, m), 1,44 (9H, s), 1,55-1,63 (1H, m), 1,86-1,99 (0,5H, m), 2,18-2,31 (1H, m), 2,44 (1H, d, J= 9,5 Hz), 2,74-3,03 (2H, m), 3,52-3,66 (1H, m), 3,83-4,01 (1H, m), 4,93-5,24 (3H, m), 5,52 (1H, br, s), 7,24-7,41 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 390 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 20]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-ciclopropilpiperidina-3-carbâmico



A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 19 (313 mg) em etanol (25 mL), um catalisador de carbono em paládio 10 % (187 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 6 dias em condições de hidrogênio. O catalisador foi separado por filtração usando Celite, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 10:1 → 7:1), e uma mistura contendo éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-amino-1-ciclopropilpiperidina-3-carbâmico

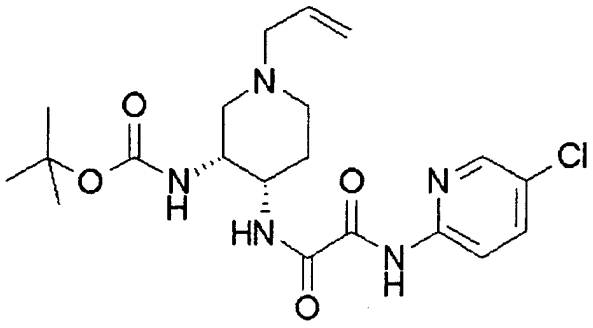
(135 mg) foi obtido na forma de um óleo incolor. A uma solução deste composto (133 mg) em N,N-dimetilformamida (5 mL), 2-oxoacetato de lítio 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]- (157 mg), 1-hidroxibenzotriazol (95 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (134 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 3 dias à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida diclorometano e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados ao resíduo. A mistura foi extraída com diclorometano, e em seguida a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (diclorometano:metanol = 50:1) usando sílica gel como suporte, e por cromatografia de camada delgada (diclorometano:metanol = 20:1) para obter o composto título (58 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80-0,98 (2H, m), 1,21-1,48 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,50-1,69 (1H, m), 1,94-2,16 (1H, m), 2,39-2,68 (1, 5H, m), 3,25-3,80 (3,5H, m), 4,20-4,63 (2H, m), 7,40-7,80 (2H, m), 7,99-8,35 (3H, m), 9,79 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 438 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 21]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-1-alil-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino) piperidina-3-carbâmico



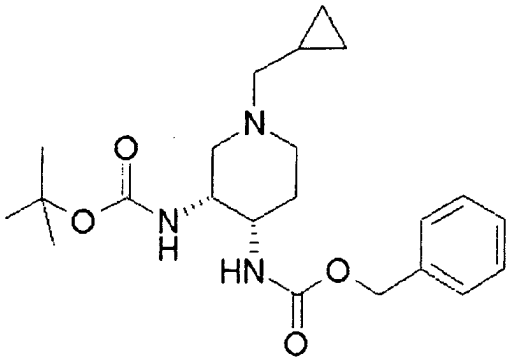
A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 17 (258 mg) em N,N-dimetilformamida (5 mL), carbonato de potássio (135 mg) e brometo de alila (71 µl) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 23 horas à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida éster etílico do ácido acético e água foram adicionados ao resíduo. Após extrair a mistura com éster etílico do ácido acético, a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (diclorometano:metanol=50:1) usando sílica gel como suporte para obter o composto título (216 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,48 (9H, s), 1,56-1,76 (1H, m), 1,89-2,01 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,26 (1H, br, d, J= 11,7 Hz), 2,79-3,05 (4H, m), 3,79-3,89 (1H, m), 3,89-4,12 (1H, m), 5,12-5,22 (2H, m), 5,48 (1H, br, d, J= 8,3 Hz), 5,73-5,87 (1H, m), 7,69 (1H, br, d , J= 8,8 Hz), 8,10-8,24 (1H, m), 8,21 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J= 2,2 Hz), 9,71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 438 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 22]

éster benzílico do ácido (3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-(ciclopropilmetil)piperidina-4-carbâmico



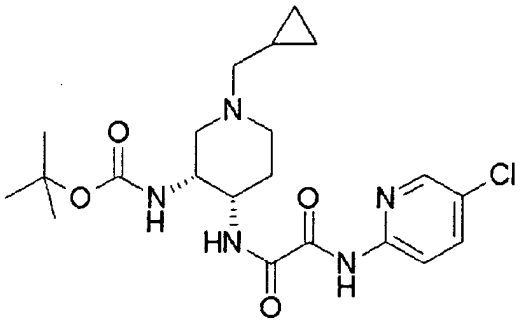
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 18, submetendo o composto obtido no exemplo de referência 14 a um reação de alquilação redutiva usando ciclopropanocarbaldeído.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,00-0,12 (2H, m), 0,40-0,55 (2H, m), 0,71-0,86 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,48-1,64 (1H, m), 1,84-2,34 (5H, m), 2,79-3,01 (2H, m), 3,47-3,66 (1H, m), 3,83-4,03 (1H, m), 5,07 (1H, d, J= 12,5 Hz), 5,11 (1H, d, J= 12,5 Hz), 5,35-5,64 (2H, m), 7,24-7,40 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 404 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 23]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-(ciclopropilmetil)piperidina-3-carbâmico



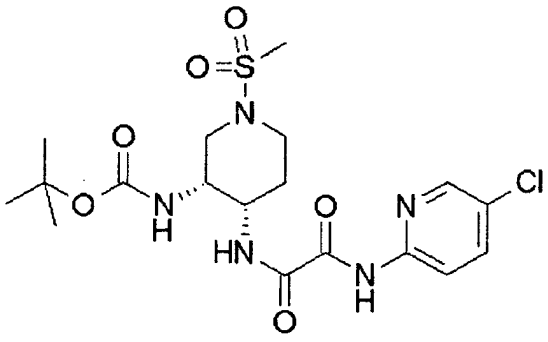
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 20, desprotegendo o grupo benziloxicarbonila do composto obtido no exemplo de referência 22, e em seguida condensando o composto com lítio 2-oxoacetato de 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino].

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,05-0,13 (2H, m), 0,46-0,58 (2H, m), 0,75-0,89 (1H, m), 1,48 (9H, s), 1,61-1,80 (1H, m), 1,96 (1H, br, d, J = 11,7 Hz), 2,06-2,17 (1H, m), 2,18-2,35 (3H, m), 2,91-3,08 (2H, m), 3,78-3,89 (1H, m), 3,90-4,13 (1H, m), 5,28-5,64 (1H, m), 7,64-7,76 (1H, m), 8,14-8,23 (1H, m), 8,21 (1H, d, J= 9,0 Hz), 8,30 (1H, d, J= 2,2 Hz), 9,73 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 452 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 24]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-metanossulfonil-piperidina-3-carbâmico



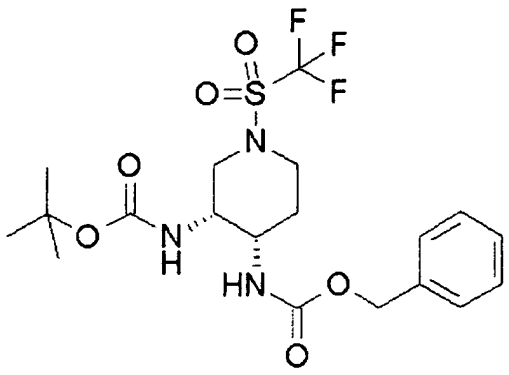
A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 17 (251 mg) em tetraidrofurano (3,0 mL), trietilamina (100 µL) foi adicionado, subseqüentemente cloreto de metanossulfonila (55 µL) foi adicionado a 0 °C, e a mistura foi agitada por 19 horas à temperatura ambiente. Gelo foi adicionado a ela, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos, e em seguida éster etílico do ácido acético e ácido clorídrico 1 N foram adicionados. A mistura foi extraída com éster etílico do ácido acético, e subseqüentemente a camada orgânica combinada foi lavada com ácido clorídrico 1 N, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e em seguida seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida seco por meio de uma bomba a vácuo para obter o composto título (191 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,47 (9H, s), 1,73-1,89 (1H, m), 2,03-2,18 (1H, m), 2,76-2,87 (1H, m), 2,83 (3H, s), 2,97 (1H, dd, J= 12,3, 1,8 Hz), 3,78-4,01 (3H, m), 4,15-4,28 (1H, m), 5,22 (1H, br, d, J= 7,8 Hz), 7,70 (1H, dd, J= 8,8, 2,2 Hz), 8,16-8,27 (1H, br), 8,20 (1H , d, J= 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J= 2,2 Hz), 9,67 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 420 $(M-tBu)^+$.

[Exemplo de Referência 25]

éster benzílico do ácido (3R, 4S)-3-terc-butaxicarbonilamino-1-(trifluormetanossulfonil)piperidina-4-carbâmico



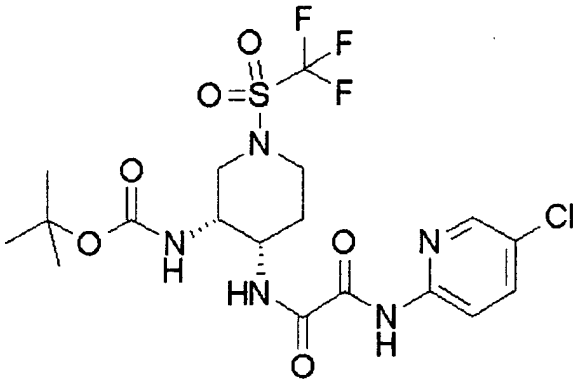
A uma solução misturada do composto obtido no exemplo de referência 14 (390 mg) em diclorometano (10 mL) e trietilamina (1 mL), anidrido trifluormetanossulfônico (220 µl) foi adicionado a 0 °C, e a mistura foi agitada por 14 horas a partir de 0 °C até a temperatura ambiente. Gelo foi adicionado à mistura da reação e agitada, e em seguida diclorometano e uma solução aquosa de ácido cítrico 10 % foram adicionados. Após extrair a mistura com diclorometano, a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e em seguida seca sob sulfato de sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:éster etílico do ácido acético = 6:1 (5:1) para obter o composto título (252 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,45 (9H, s), 1,57-1,74 (1H, m), 1,95-2,18 (1H, m), 3,05-3,38 (2H, m), 3,76-3,98 (3H, m), 4,00-4,15 (1H, m), 4,92 (1H, br, s), 5,03-5,16 (2H, m), 5,44 (1H, br, s), 7,28-7,41 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 382 $(M-BOc)^+$, 504 $(M+Na)^+$.

[Exemplo de Referência 26]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloro-2-piridinil)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-(trifluormetanossulfonil)piperidina-3-carbâmico



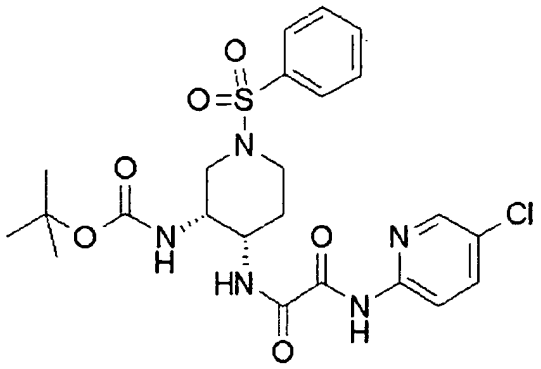
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 20, desprotegendo o grupo benziloxicarbonila do composto obtido no exemplo de referência 25, e em seguida condensando o composto com 2-oxoacetato de lítio 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino].

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,48 (9H, s), 1,71-1,89 (1H, m), 2,06-2,20 (1H, m), 3,12-3,26 (1H, m), 3,35 (1H, d, J= 13,2 Hz), 3,88-4,28 (4H, m), 5,00 (1H, br, d, J= 8,1 Hz), 7,71 (1H, dd, J= 8,8, 2,4 Hz), 8,05-8,22 (1H, br), 8,19 (1H, d, J= 9,0 Hz), 8,32 (1H, d, J= 2,4 Hz), 9,67 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 530 $(M+H)^+$, 474 $(M-tBu)^+$.

[Exemplo de Referência 27]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-fenilsulfonil-piperidina-3-carbâmico



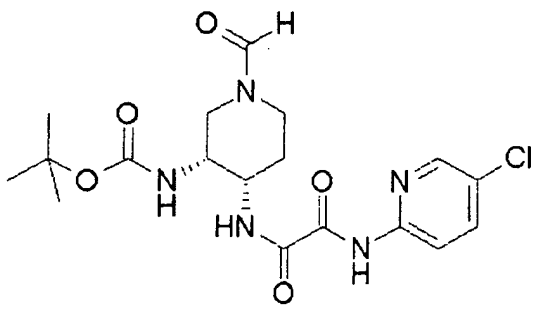
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 24, submetendo o composto obtido no exemplo de referência 17 a uma reação com cloreto de benzenossulfonila.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,49 (9H, s), 1,75-1,89 (1H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,52 (1H, dd, J= 12,1, 2,1 Hz), 3,71-3,92 (3H, m), 4,12-4,20 (1H, m), 5,28 (1H, br, d, J= 7,8 Hz), 7,55-7,72 (4H, m), 7,73-7,78 (2H, m), 8,13-8,19 (1H, m), 8,18 (1H, d, J= 9,0 Hz), 8,29 (1H, d, J= 2,4 Hz), 9,63 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 482 $(M-tBu)^+$

[Exemplo de Referência 28]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-formilpiperidina-3-carbâmico



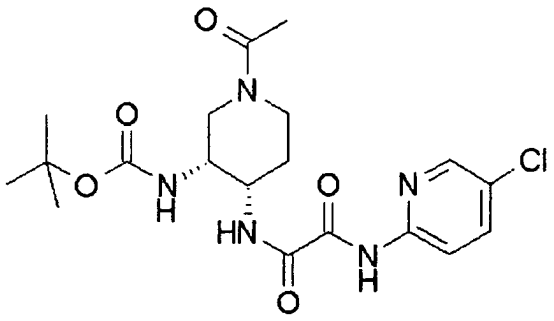
A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 17 (252 mg) em diclorometano (5,0 mL), ácido fórmico (30 µl), 1-hidroxibenzotriazol (109 mg), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (153 mg) e trietilamina (111 µl) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 22 horas à temperatura ambiente. Diclorometano e ácido clorídrico 1 N foram adicionados à mistura da reação, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi lavada com ácido clorídrico 1 N, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida seco por meio de uma bomba a vácuo para obter o composto título (175 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, br, s), 1,53-1,78 (1H, m), 1,86-2,20 (1H, m), 2,77-2,89 (0, 5H, m), 2,97 (0, 5H, br, d, J= 13,9 Hz), 3,23 (0,5H, t, J= 12,9 Hz), 3,39 (0,5H, br, d, J= 12,9 Hz), 3,56-3,75 (1H, m), 4,05-4,24 (2H, m), 4,36-4,52 (1H, m), 4,78-5,11 (1H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,83-7,94 (0,5H, m), 7,96-8,03 (0,5H, m), 8,11-8,23 (1,5H, m), 8,31 (1H, br, s), 8,30-8,49 (0,5H, br), 9,69 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 370 $(M-tBu)^+$.

[Exemplo de Referência 29]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-1-acetil-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino) piperidina-3-carbâmico



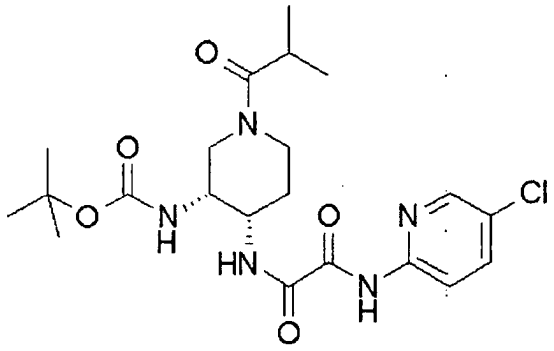
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 24, submetendo o composto obtido no exemplo de referência 17 a uma reação com cloreto de acetila.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,47 (9H, s), 1,53-1,76 (1H, m), 1,91-2,25 (1H, m), 2,12, 2,18 (total 3H, cada br, s), 2,72-2,84 (0,5H, m), 2,89 (0,5H, br, d, J= 13,9 Hz), 3,15-3,29 (0,5H, m), 3,35 (0,5H, br, d, J= 13,2 Hz), 3,81-3,96 (1H, m), 3,98-4,23 (2H, m), 4,56-4,79 (1H, m), 4,83-4,99 (1H, m), 7,66-7,83 (1,6H, m), 8,14-8,27 (1H, m), 8,33 (1H, br, s), 8,53-8,67 (0,4H, m), 9,70 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z : 438 $(M-H)^-$.

[Exemplo de Referência 30]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-isobutirilpiperidina-3-carbâmico



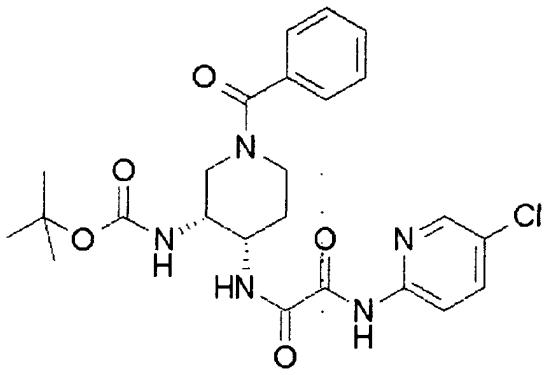
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 24, submetendo o composto obtido no exemplo de referência 17 a uma reação com cloreto de isobutirila.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,02-1,21 (6H, m), 1,21-1,27 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,53-1,77 (1H, m), 1,85-2,22 (1H, m), 2,60-3,41 (2H, m), 3,86-4,29 (3H, m), 4,50-4,99 (2H, m), 7,63-7,86 (1,7H, m), 8,19 (1H, br, s), 8,31 (1H, s), 8,62 (0,3H, br, s), 9,70 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 368 $(M-BOc)^+$.

[Exemplo de Referência 31]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-1-benzoil-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil} amino) piperidina-3-carbâmico



O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 24, submetendo o composto obtido no exemplo de referência 17 a uma reação com cloreto de benzoíla.

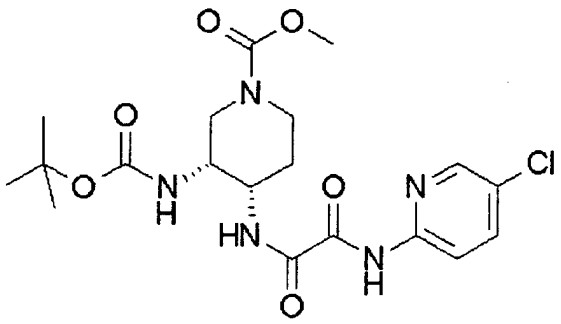
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,46 (9H, s), 1,62-1,76 (1H, m), 1,94-2,06 (1H, m), 2,97-3,36 (2H, m), 3,69-4,36 (3H, m),

4,48-5,40 (2H, m), 7,44 (5H, br, s), 7,50-7,58 (1H, m), 7,64-7,74 (1H, m), 8,13 -8,23 (1H, m), 8,31 (1H, s), 9,69 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 402 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 32]

éster metílico do ácido (3R, 4S)-3-(terc-butoxi-carbonil)amino-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil} amino)piperidina-1-carboxílico



O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 24, submetendo o composto obtido no exemplo de referência 17 a uma reação com éster de cloroformato metílico.

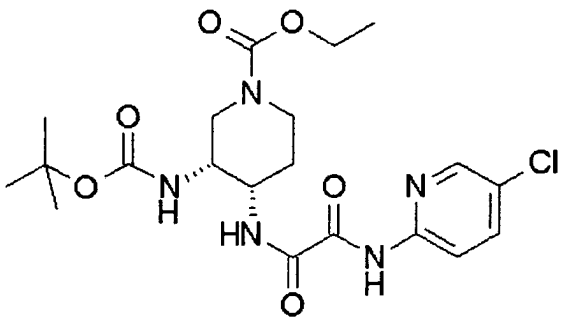
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1, 47 (9H, s), 1,52-1,75 (1H, m), 1,87-2,08 (1H, m), 2,86-2,99 (1H, m), 3,09 (1H, br, d, J= 13, 9 Hz), 3,73, 3,7 3 (total 3H, cada s), 3,91-4,31 (5H, m), 4,75-4,99 (1H, m), 7,70 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,19 (1H, dd, J= 8,8,1,8 Hz), 8,30, 8,31 (total 1 H, cada d, J = 1,8 Hz), 9,70 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 400 $(M -tBu)^+$.

[Exemplo de Referência 33]

éster etílico do ácido (3R, 4S)-3-(terc-

butoxicarbonil)amino-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)piperidina-1-carboxílico



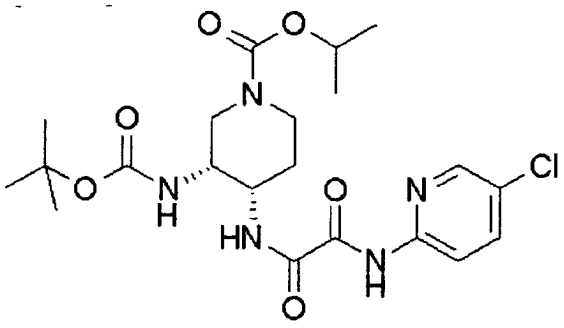
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 24, submetendo o composto obtido no exemplo de referência 17 a uma reação com éster de cloroformato etílico.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1, 28 (3H, t, J= 7,3 Hz), 1,46 (9H, s) , 1,58-1,74 (1H, m), 1,82-2,02 (1H, m), 2,85-2,99 (1H, m), 3,09 (1H, br, d, J= 13, 7 Hz), 3,96-4,27 (6H, m), 5,02 (1H, br, d, J= 8,1 Hz), 7,70 (1 H, dd, J= 8,8,1,7 Hz), 8,05-8,35 (1H, br), 8,19 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J= 1, 7 Hz), 9,74 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 470 (M+H.

[Exemplo de Referência 34]

éster isopropílico do ácido (3R, 4S) -3- (terc-butoxicarbonil)amino-4-({2- [(5-cloropiridin-2-il) amino]-2-oxoacetil}amino)piperidina-1-carboxílico



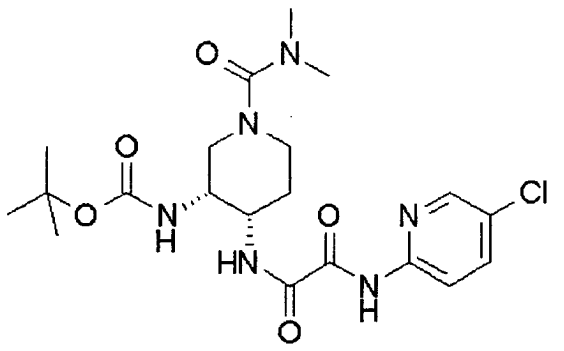
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 24, submetendo o composto obtido no exemplo de referência 17 a uma reação com éster isopropílico de cloroformato.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,27 (6H, d, J= 5,9 Hz), 1,47 (9H, s) , 1,56-1,8 (1H, m), 1,90-2,02 (1H, m), 2,90 (1H, t, J= 12, 9 Hz), 3,06 (1H, d , J= 13, 9 Hz), 3,97-4,26 (3H, m), 4,85-5,02 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J= 8,8,2,4 Hz), 8,04-8,33 (2H, br), 8,19 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J= 2,4 Hz), 9,72 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 384 $(M-Boc)^+$, 428 $(M-tBu)^+$.

[Exemplo de Referência 35]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-(dimetilcarbamoil) piperidina-3-carbâmico



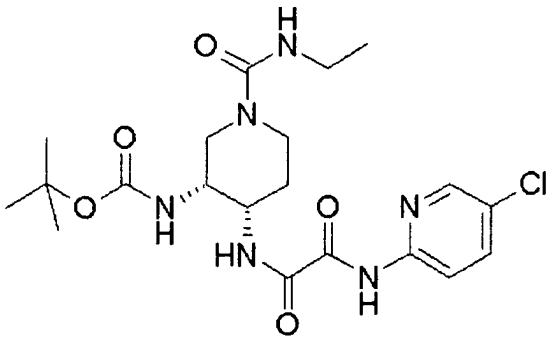
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 24, submetendo o composto obtido no exemplo de referência 17 a uma reação com cloreto de N,N-dimetilcarbamoíla.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,48 (9H, s), 1,60-1,79 (1H, m), 1,82-2,02 (1H, m), 2,86, 2,87 (total 6H, cada s), 2,97-3,18 (2H, m), 3,59 (1 H, br, d, J= 13, 2 Hz), 3,85 (1H, br, d, J= 13, 9 Hz), 3,95-4,05 (2H, m), 6,34-6,48 (1H, br), 7,69 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,22 (1H, d, J= 8,8H z), 8,30 (1H, s), 8,70 (1H, s), 9,73 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 369 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 36]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-(etilcarbamoil) piperidina-3-carbâmico



A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 17 (250 mg) em tetraidrofurano (5,0 mL), isocianato de etila (106 μl) foi adicionado, e a mistura agitada por 4 dias à temperatura ambiente, e por 23 horas a 60 °C. Éster etílico do ácido acético e uma solução aquosa de ácido cítrico 10 % foram adicionados a ela. A mistura foi extraída

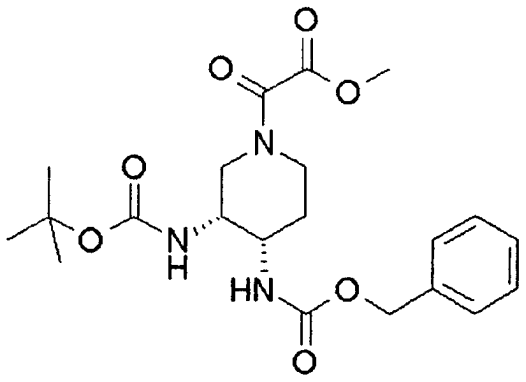
com éster etílico do ácido acético, e em seguida a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida seco por meio de uma bomba a vácuo por 2 horas para obter o composto título (201 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,16 (3H, t, J= 7,1 Hz), 1,47 (9H, s), 1,61-1,74 (1H, m), 1,93-2,05 (1H, m), 2,91-3,07 (2H, m), 3,16-3,34 (2H , m), 3,89 (1H, br, d, J= 13, 7 Hz), 3,96-4,12 (3H, m), 4,48-4,55 (1H, m), 5,13-5,29 (1H, br), 7,70 (1H, dd, J= 8,8,2,4 Hz), 8,21 (1H , d, J= 8,8 Hz), 8,27-8,39 (1H, br), 8,31 (1H, d, J= 2,4 Hz), 9,69 (1 H, br, s).

MS (ESI) m/z : 469 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 37]

éster metílico do ácido 2-[(3R, 4S)-4-benziloxicarbonilamino-3-(terc-butaxicarbonilamino)piperidin-1-il]-2-oxoacético



O composto título foi obtido da mesma maneira des-

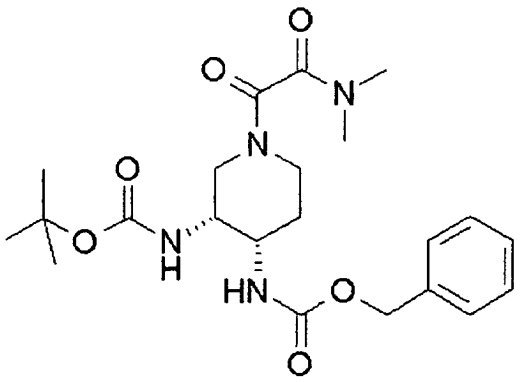
crita no método no exemplo de referência 24, submetendo o composto obtido no exemplo de referência 14 a uma reação com éster de clorooxoacetato de metila .

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1, 39-1,68 (1H, m) , 1,44, 1,45 (total 9H, cada s), 1,96-2,11 (1H, m), 2,79-2,91 (0, 7H, m), 3,00-3,10 (0,3H, m) , 3,13-3,23 (0,3H, m), 3,28-3,37 (0, 7H, m), 3,64-3,72 (1H, m) , 3,83-3,95 (1H, m), 3,87, 3,90 (total 3H, cada s), 4,00-4,06 (0, 5H, m), 4,08-4,16 (0,5H, m), 4,40-4,48 (1H, m), 4,66-4,74 (0,5H, m), 4,89-5,00 (0,5H, m), 5,10 (2H, br, s), 5,35-5,46 (0,5H , m), 5,58-5,71 (0,5H, m), 7,29-7,40 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 336 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 38]

éster benzílico do ácido (3R, 4S)-3-(terc-butaxicarbonilamino)-1-(dimetilaminooxalil)piperidina-4-carbâmico



A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 37 (572 mg) em tetraidrofurano (10 mL), hidróxido de lítio (40 mg) e água (2,0 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 15 horas à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada em baixa pressão, e em segui-

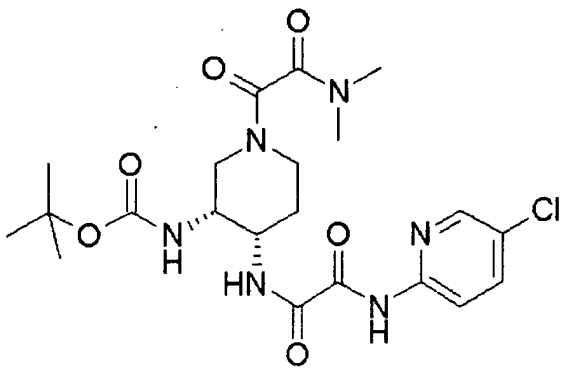
da o resíduo resultante foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (8 mL). 1-Hidroxibenzotriazol (243 mg), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (347 mg) e cloridrato de dimetilamina (151 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 4 dias à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida diclorometano e uma solução aquosa de ácido cítrico 10 % foram adicionados ao resíduo. A mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 50:1 → 30:1 → 20:1) para obter o composto título (316 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1, 44, 1,45 (total 9H, cada s) , 1,55-1,78 (1H, m), 1,87-2,09 (1H, m), 2,57-2,96 (1H, m), 2,96-3,01 (6H, m), 3,02-3,37 (1H, m), 3,56-3,76 (2H, m), 3,81-4,20 (1H, m), 4,29 -4,50 (1H, m), 5,03-5,18 (2H, m), 5,49-6,43 (2H, m), 7,28-7,39 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 349 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 39]

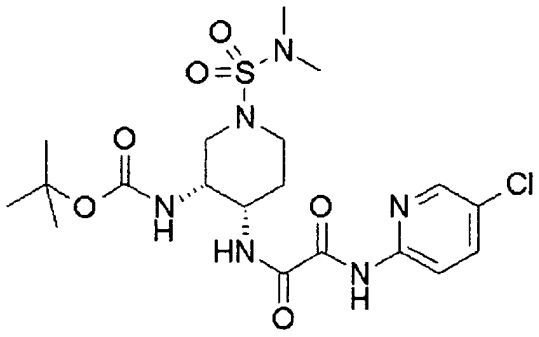
éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-[(dimetilamino)oxalil]piperidina-3-carbâmico



O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 16, desprotegendo o grupo benziloxicarbonila do composto obtido no exemplo de referência 38, e em seguida condensando o composto com 2-oxoacetato de lítio 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino].

[Exemplo de Referência 40]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-dimetilsulfamoil-piperidina-3-carbâmico



O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 24, submetendo o composto obtido no exemplo de referência 17 a uma reação com cloreto de N,N-dimetilsulfamoila.

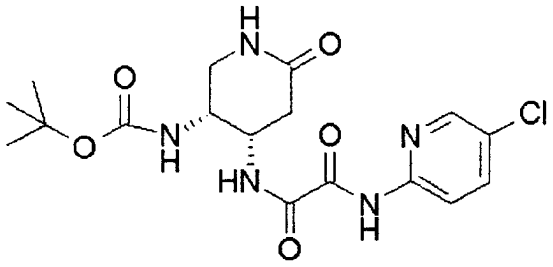
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,47 (9H, s), 1,69-1,83 (1H, m),

1,96-2,08 (1H, m), 2,86 (6H, s), 2,90-3,02 (1H, m), 3,11 (1H, br, d, J= 12, 9H z), 3,70-3,87 (2H, m), 3,93-4,03 (1H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 5,29 (1H, br, d, J= 6,6 Hz), 7,70 (1H, dd, J= 8,8, 1,7 Hz), 8,13-8,20 (1H, m), 8,20 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J= 1,7 Hz), 9,68 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 405 $(M-Boc)^+$, 449 $(M-tBu)^+$.

[Exemplo de Referência 41]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-6-oxopiperidina-3-carbâmico

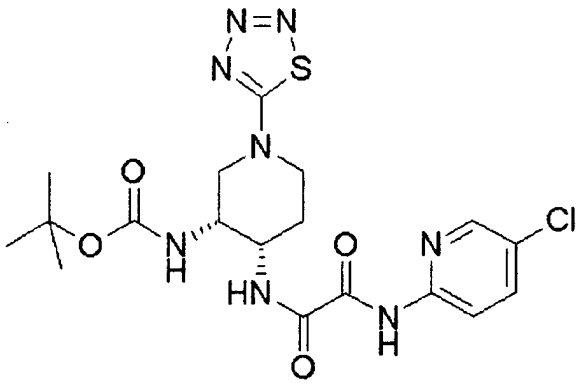


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 16, desprotegendo o grupo benziloxicarbonila do composto obtido no exemplo de referência 13, e condensando o composto com 2-oxoacetato de lítio 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino].

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,46 (9H, s), 2,46-2,59 (1H, m), 2,72-2,98 (1H, m), 3,36 (1H, d, J= 11,4 Hz), 3,66 (1H, d, J= 11,4 Hz), 4,28 (1H , br, s), 4,42-4,48 (1H, m), 5,61 (1H, d, J= 5,6 Hz), 6,62 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J= 8,8, 2,3 Hz), 8,19 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,32 (1H, d, J= 2,3 Hz), 8,40 (1H, d, J= 7,6 Hz), 9,75 (1H, s).

[Exemplo de Referência 42]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-([1, 2, 3, 4]-thiatriazol-5-il)piperidina-3-carbâmico



A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 17 incluindo fluoreto de tetrabutilamônio (666 mg) em acetonitrila (10 mL), tiocarbonildiimidazol (302 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 19 horas à temperatura ambiente. Iodeto de metila (1042 µL foi adicionado à mistura da reação, e a mistura foi agitada adicionalmente por 2 dias à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, acetonitrila (20 mL) e azida de sódio (333 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 7 dias à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida diclorometano e água foram adicionados ao resíduo. A mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol =

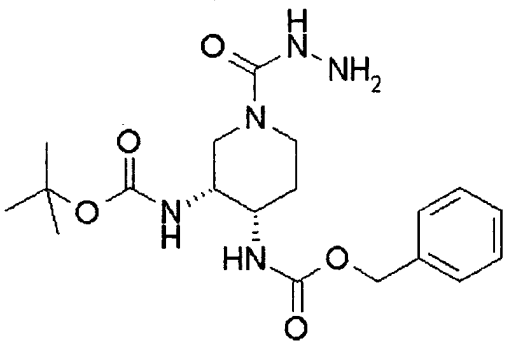
100:1 (50:1), e em seguida por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:éster etílico do ácido acético = 2:1 (1:1) para obter o composto título (318 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,46 (9H, s), 1,86-2,24 (2H, m), 3,48-3,59 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J= 13,7, 2,4 Hz), 4,02 (1H, br, d, J= 12,7 Hz), 4,09-4,33 (3H, m), 4,98-5,11 (1H, br), 7,72 (1H, dd, J= 8,8, 2,7 Hz), 8,09-8,23 (1H, br), 8,18 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,32 (1H, d, J= 2,7 Hz), 9,69 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z : 483 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 43]

éster benzílico do ácido (3R, 4S)-3-[(terc-butoxi-carbonil)amino]-1-(hidrazinacarbonil)piperidina-4-carbâmico



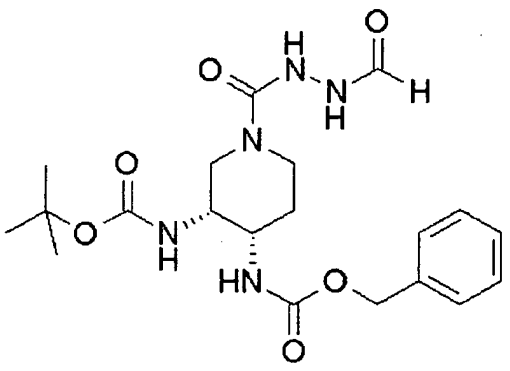
A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 14 (687 mg) em tetraidrofurano (15 mL), carbonil-diimidazol (342 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 5 horas à temperatura ambiente. Monoidrato de hidrazina (287 (l) foi adicionado à mistura da reação, e a mistura foi agitada por 24 horas a 50 °C. Um sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com éster etílico do ácido acético, e seco por meio de uma bomba a vácuo para obter o composto título (515 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1, 37 (9H, s), 1,40-1,68 (2H, m), 2,95-3,98 (8H, m), 4,95-5,08 (2H, m), 6,23-6,31 (1H, m), 6,99-7,07 (1H, m), 7,27-7,39 (5H, m), 7,51 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 408 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 44]

éster benzílico do ácido (3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-[(N'-formilidrazina)carbonil]piperidina-4-carbâmico



A uma suspensão misturada do composto obtido no exemplo de referência 43 (330 mg) em N,N-dimetilformamida (10 mL) e diclorometano (10 mL), ácido fórmico (100 µL), 1-hidroxibenzotriazol (337 mg), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (480 mg), e trietilamina (350 µL) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 18 horas à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida diclorometano e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados ao resíduo. A mistura foi extraída com diclorometano, e em seguida a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi

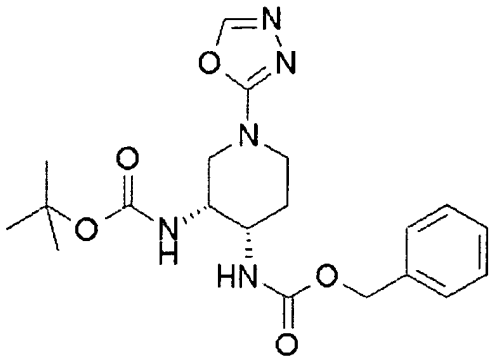
seca sob sulfato de sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 20:1 (10:1) para obter o composto título (266 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,41 (9H, s), 1,53-2,03 (2H, m), 2,66-3,31 (2H, m), 3,58-4,42 (4H, m), 4,98-5,19 (2H, m), 5,36-5,75 (1H, m), 6,20-6,39 (0,5H, m), 6,49-6,71 (0,5H, m), 7,15-7,43 (5H, m), 7,45-7,79 (1H, m), 7,94-8,16 (1H, m), 8,22-8,57 (0,25H, m), 8,70-8,92 (0,25H, m), 9,43-9,74 (0,5H, m).

MS (ESI) m/z: 336 $(M-Boc)^+$, 458 $(M+Na)^+$.

[Exemplo de Referência 45]

éster benzílico do ácido (3R, 4S)-3-[(terc-butoxi-carbonil)amino]-1-([1,3,4]oxadiazol-2-il)piperidina-4-carbâmico



Uma solução de diclorometano (6,0 mL) contendo o composto obtido no exemplo de referência 44 (257 mg), trifenilfosfina (189 mg), tetracloreto de carbono (173 µl), e trietilamina (126 µl) foram adicionados, e a mistura foi aquecida a refluxo por 3 horas. Após agitação da mistura por 44 horas à temperatura ambiente, trifenilfosfina (194 mg),

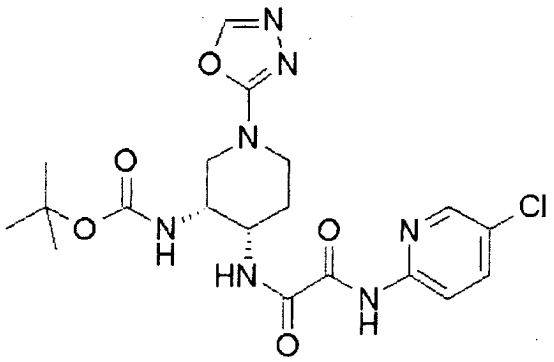
tetracloreto de carbono (173 μl) e trietilamina (126 μl) foram adicionados, e a mistura foi aquecida a refluxo por 3 dias. Após resfriamento, o solvente foi destilado em baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 30:1 → 20:1) para obter o composto título (190 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,42 (9H, s), 1,65-2,10 (2H, m), 3,06-3,40 (2H, m), 3,75-4,16 (4H, m), 5,00-5,36 (3H, m), 5,58-5,82 (1H, m), 7,26-7,40 (5H, m), 7,91 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 418 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 46]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il) amino]-2-oxoacetil}amino)-1-([1,3,4] oxadiazol-2-il)piperidina-3-carbâmico



O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 20, desprotegendo o grupo benziloxicarbonila do composto obtido no exemplo de referência 45, e em seguida condensando o composto com lítio 2-oxoacetato de 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino].

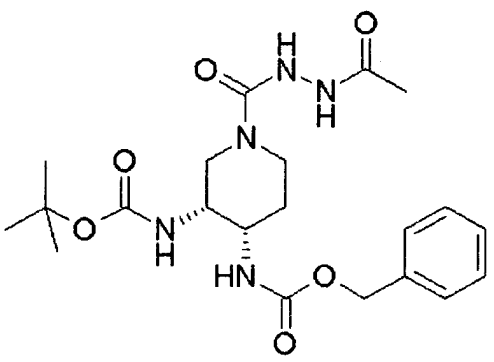
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,46 (9H, s), 1,71-2,20 (2H, m),

3,10-3,28 (1H, m), 3,28-3,44 (1H, m), 3,81-4,30 (4H, m), 5,01-5,64 (1H, m), 7,22-7,45 (1H, m), 7,71 (1H, dd, J= 8,8, 2,4 Hz), 7,97 (1H, s), 8,19 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J= 2,2 Hz), 9,73 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 466 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 47]

éster benzílico do ácido (3R, 4S)-1-(N'-acetil-idrazinacarbonil)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidina-4-carbâmico



A uma suspensão do composto obtido no exemplo de referência 43 (437 mg) em tetraidrofurano (10 mL), trietilamina (420 (l), anidrido acético (142 (l) e diclorometano (5 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 7 horas à temperatura ambiente. Gelo foi adicionado à mistura da reação, e o sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e éster etílico do ácido acético, e em seguida seco para obter o composto título (435 mg).

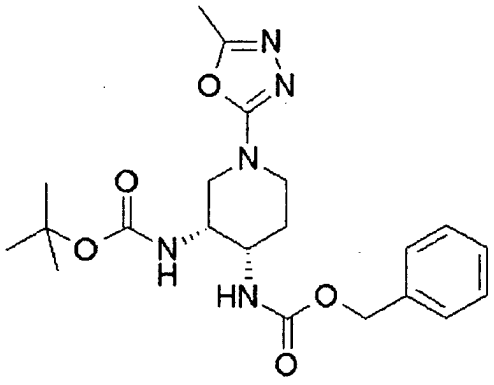
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,42 (9H, s), 1,53-1,99 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2, 72-3,27 (2H, m), 3,68-4,33 (4H, m), 4,95-5,69 (3, 5H, m), 6,65-6,94 (0,5H, m), 6,97-7,22 (1H, m), 7,23-7,46 (5H, m), 7,70-7,98 (0, 5H, m), 9,67-9,97 (0,5H,

m).

MS (ESI) m/z: 350 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 48]

éster benzílico do ácido (3R, 4S)-3-[(terc-butoxi-carbonil)amino]-1-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-il) piperidina-4-carbâmico



A uma solução de trifenilfosfina (792 mg) em diclorometano (9 mL), tetracloreto de carbono (290 µl) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 15 minutos. Subseqüentemente, uma solução de diclorometano (12 mL) contendo o composto obtido no exemplo de referência 47 (425 mg), e trietilamina (420 µL) foram adicionados, e a mistura foi aquecida a refluxo por 4 horas. Tetracloreto de carbono (290 µL) e trietilamina (420 µL) foram adicionados, e a mistura foi aquecida a refluxo por 19 horas. Após resfriamento, o solvente foi destilado em baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 50:1 (40:1 (30:1) para obter o composto título (294 mg).

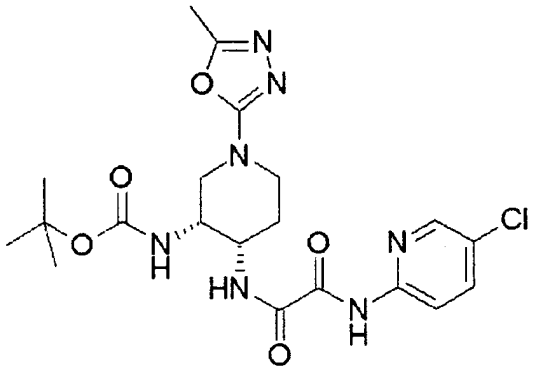
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 1,60-1,77 (1H, br),

1,88-2,15 (1H, br), 2,38 (3H, s), 3,04-3,17 (1H, m), 3,26 (1H, br, d, J= 12, 2H z), 3,76-3,96 (3H, m), 4,02-4,18 (1H, br), 4,96-5,22 (3H, m), 5,46-5,63 (1H, br), 7,26-7,41 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 432 $(M^+ H)^+$.

[Exemplo de Referência 49]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-(5-metil-[1, 3, 4]oxadiazol-2-il)piperidina-3-carbâmico



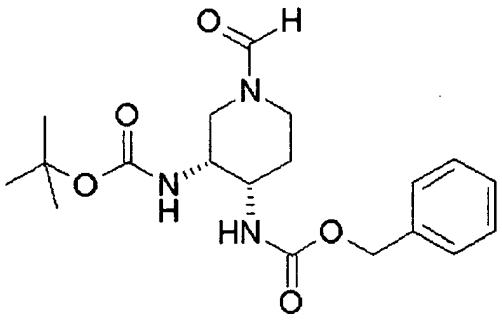
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 20, desprotegendo o grupo benziloxicarbonila do composto obtido no exemplo de referência 48, e condensando o composto com 2-oxoacetato lítio 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino].

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,45 (9H, s), 1,82-2,18 (2H, m), 2,40 (3H, s), 3,07-3,22 (1H, m), 3,32 (1H, br, d, J= 12, 7 Hz), 3,89-4,33 (4H, m), 5,56 (0,7H, br, d, J= 7,1 Hz), 5,73-5,96 (0,3H, br), 7,71 (1H, dd , J= 8,8, 2,4 Hz), 8,18 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,24-8,34 (1H, m), 8,31 (1H, d, J= 2,4 Hz), 9,82 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 480 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 50]

éster benzílico do ácido (3R, 4S) -3- [(terc-butoxicarbonil)amino]-1-formilpiperidina-4-carbâmico



A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 14 (5,17 g) em diclorometano (100 mL), ácido fórmico (1,13 mL), 1-hidroxibenzotriazol (4,06 g), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,81 g) e trietilamina (4,20 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 64 horas à temperatura ambiente. Diclorometano e uma solução aquosa de ácido cítrico 10 % foram adicionados à mistura da reação. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e em seguida seca sob sulfato de sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 40:1, 30:1) para obter o composto título (3,76 g).

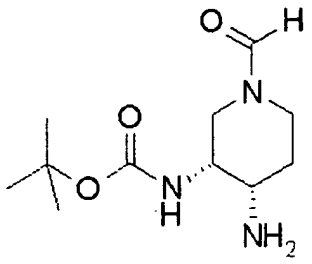
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,43, 1,44 (total 9H, cada s) , 1,50-1,74 (1H, m), 1,83-2,17 (1H, m), 2,79-3,04 (1H, m), 3,17 (0, 4H, t, J= 11,2 Hz), 3,34 (0, 6H, d, J= 12,7 Hz),

3,45-3,68 (1H, m), 3,78-4,42 (3H, m), 4,64-4,98 (1H, m), 5,02-5,25 (3H, m), 7,27-7,42 (5H, m), 7,95, 8,11 (total 1H, cada br, s).

MS (ESI) m/z : 378 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 51]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-amino-1-formilpiperidina-3-carbâmico



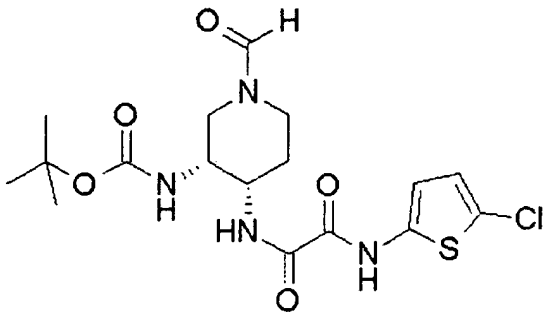
A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 50 (3,64 g) em etanol (100 mL), um catalisador de carbono em paládio (495 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 18 horas em uma atmosfera de hidrogênio. O catalisador foi separado por filtração, o filtrado foi concentrado em baixa pressão, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 20:1 → 10:1 → uma camada orgânica de clorofórmio:metanol:água = 7:3:1) para obter o composto título (2,09 g).

^1H -RMN ($CDCl_3$) δ: 1,41-1,64 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,65-1,84 (1H, m), 2,98-3,33 (3H, m), 3,38-4,24 (3H, m), 4,61-5,04 (1H, m), 7,97, 8,09 (total 1H, cada br, s),

MS (ESI) m/z: 188 $(M-tBu)^+$.

[Exemplo de Referência 52]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-clorotiofen-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-formilpiperidina-3-carbâmico



A uma solução de éster metílico do ácido 2-[(5-cloro-2-thienil)amino]-2-oxoacético (331 mg) em tetraidrofurano (4 mL), hidróxido de lítio (39 mg) e água (1 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 16 horas à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada em baixa pressão, e em seguida o resíduo resultante foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL). O composto obtido no exemplo de referência 51 (223 mg), 1-hidroxibenzotriazol (202 mg) e cloridrato de 1- (3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (289 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 4 dias à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida éster etílico do ácido acético e uma solução aquosa de ácido cítrico 10 % foram adicionados ao resíduo. A mistura foi extraída com éster etílico do ácido acético, e em seguida a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Subseqüentemente, a camada orgânica foi seca sob sulfato de

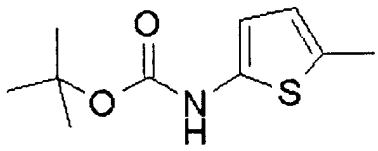
sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 50:1 (30:1) para obter o composto título (360 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,43 (9H, s), 1,55-1,77 (1H, m), 1,85-2,10 (1H, m), 2,74-2,89 (0,6H, m), 2,96-3,04 (0,4H, m), 3,18-3,29 (0,4H, m), 3,34-3,44 (0,6H, m), 3,55-3,76 (1H, m), 4,07-4,27 (2H, m), 4,36-4,52 (1H, m), 4,79-4,94 (0,4H, m), 4,98-5,14 (0,6H, m), 6,56-6,78 (2H, m), 7,73-7,90 (0, 4H, br), 8,01, 8,15 (total 1H, cada s), 8,07-8,22 (0, 6H, br), 9,86, 10,00 (total 1H, cada br, s).

MS (ESI) m/z: 331 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 53]

éster terc-butílico do ácido 5-metil-2-tienilcarbâmico



A uma suspensão de ácido 5- metiltiofeno -2-carboxílico (7,11 g) em tolueno (100 mL), trietilamina (10,5 mL) e difenilfosforila azida (12,9 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 3 horas a 80 oC. A esta mistura da reação, terc-butanol (10 mL) foi adicionado, e a mistura foi agitada por toda a noite a 80 oC. A mistura da reação foi concentrada em baixa pressão, e éster etílico do ácido acético foi adicionado ao resíduo resultante. A mistura foi lavada seqüencialmente com uma solução aquosa de cítrico ácido 10 %, salmoura saturada, uma solução aquosa saturada de hi-

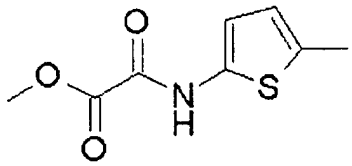
drogenocarbonato de sódio, e salmoura saturada, e em seguida foi seca sob sulfato de magnésio anidro. O solvente foi destilado em baixa pressão, e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:éster etílico do ácido acético = 4:1) para obter o composto título (1,10 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,47 (9H, s), 2,34-2,36 (3H, m), 6,29 (1H, d, J= 3,7 Hz), 6,38-6,41 (1H, m), 6,72 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 236 $(M^+ Na)^+$, 158 $(M-t-Bu)^+$.

[Exemplo de Referência 54]

éster metílico do ácido 2-[(5-metil-2-tienil) amino]-2-oxoacético



O composto obtido no exemplo de referência 53 (1,10 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (5 mL), e a esta solução, um solução de ácido clorídrico-dioxano 4 N (5 mL) foi adicionado. Após agitação da mistura por 1 hora à temperatura ambiente, o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi lavado com éter dietílico, e o pó resultante foi suspenso em tetraidrofurano (20 mL). Hidrogenocarbonato de sódio (1,07 g) e éster de cloroglioxalato metílico (0,618 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 3 horas. O solvente foi destilado em baixa pressão, e éster etílico do ácido acético e uma solução aquosa saturada

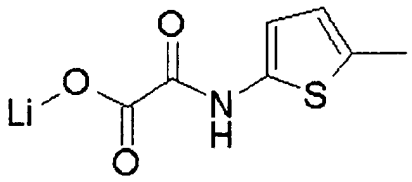
de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados ao resíduo. Depois de realizar a separação líquida, a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob anidro sulfato de magnésio, e em seguida foi concentrada em baixa pressão. Um solvente misturado de éter dietílico-hexano (1:9) foi adicionado ao resíduo, solidificou o resíduo, e foi coletado por filtração para obter o composto título (614 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2,42 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,51-6,55 (1H, m), 6,66 (1H, d, J= 3,7 Hz), 9,30 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z : 200 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 55]

sal de lítio do ácido 2-[(5-metil-2-tienil)amino]-2-oxoacético



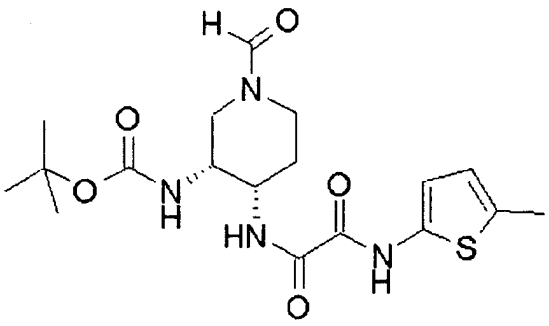
O composto obtido no exemplo de referência 54 (614 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (12 mL), hidróxido de lítio 1 N (3,08 mL) foi adicionado a esta solução, e a mistura foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada em baixa pressão, e o resultante sólido foi lavado com acetonitrila para obter o composto título (551 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 2,33-2,35 (3H, m), 6,50-6,54 (1H, m), 6,74 (1H, d, J= 3,7 Hz), 11,29 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 186 $(M-Li^+ 2H)^+$.

[Exemplo de Referência 56]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-1-formil-4-({[(5-metiltiofen-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)piperidina-3-carbâmico



A uma mistura do composto obtido no exemplo de referência 51 (415 mg), o composto obtido no exemplo de referência 55 (326 mg) e N,N-dimetilformamida (10 mL), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (492 mg) e 1-hidroxibenzotriazol (231 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, uma solução aquosa de ácido cítrico 10 % e diclorometano foram adicionados ao resíduo. Depois de realizar a separação líquida, a camada orgânica foi lavada seqüencialmente com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e em seguida foi concentrada em baixa pressão. Um solvente misturado de éster etílico do ácido acético-hexano (cerca de 1:9) foi adicionado ao resíduo, e um sólido precipitado foi coletado por filtração para

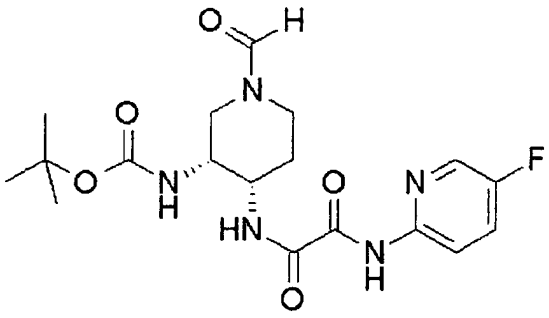
obter o composto título (470 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,40 (9H, s), 1,60-2,05 (2H, m), 2,39-2,43 (3H, m), 2,77-3,02 (1H, m), 3,15-3,39 (1H, m), 3,57-3,71 (1H, m), 4,02-4,26 (2H, m), 4,32-4,45 (1H, m), 4,87-5,17 (1H, m), 6,49-6,54 (1H, m), 6,64-6,71 (1H, m), 7,79-8,15 (2H, m), 9,67-9,85 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 433 $(M+Na)^+$, 311 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 57]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-fluorpiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-formilpiperidina-3-carbâmico



O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 52, hidrolisando um éster metílico do ácido 2-[(5-fluorpiridin-2-il)amino]-2-oxoacético, e em seguida condensando o produto de hidrólise com o composto obtido no exemplo de referência 51.

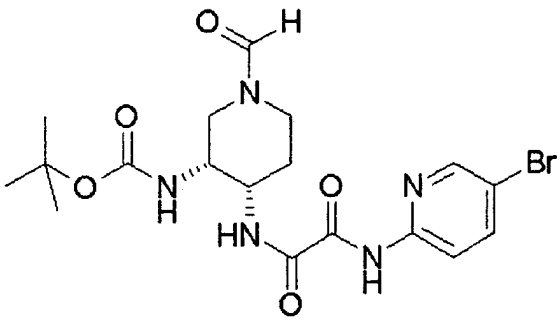
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,45, 1,46 (total 9H, cada s) , 1,58-1,78 (1H, m), 1,90-2,19 (1H, m), 2,78-2,90 (0,6H, m), 2,99 (0, 4H, dd, J= 13,7, 2,4 Hz), 3,20-3,30 (0,4H, m), 3,40 (0,6H, dd, J= 13,7, 2,0 Hz), 3,60-3,75 (1H, m), 4,08-4,27 (2H, m), 4,38-4,53 (1H, m), 4,94-5,04 (0,5H, m), 5,16-5,27

(0,5H, m), 7,44-7,53 (1H, m), 7,96 (0,6H, br, d, J= 7,6 Hz), 8,00, 8,15 (total 1H, cada s), 8,18-8,27 (2H, m), 8,36-8,47 (0,4H, br), 9,72, 9,74 (total 1H, cada br, s),

MS (ESI) m/z: 354 $(M-tBu)^+$.

[Exemplo de Referência 58]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-bromopiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-formilpiperidina-3-carbâmico



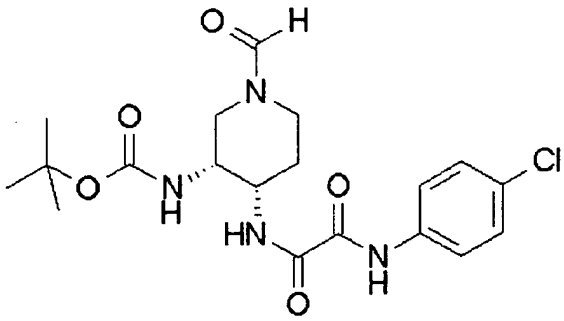
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 56, condensando o composto obtido no exemplo de referência 51 com éster de lítio do ácido 2-[(5-bromopiridin-2-il)amino]-2-oxoacético.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,45, 1,46 (total 9H, cada s) , 1,52-1,76 (1H, m), 1,90-2,18 (1H, m), 2,75-2,90 (0,6H, m), 2,98 (0,4H, dd, J= 14,3, 2,8 Hz), 3,17-3,30 (0, 4H, m), 3,40 (0, 6H, br, d, J= 13,7 Hz) , 3,52-3,75 (1H, m), 4,02-4,24 (2H, m), 4,34-4,53 (1H, m), 4,7 7-5,08 (1H, m), 7,77-7,93 (1,5H, m), 8,00 (0,5H, s), 8,08-8,1 9 (1,5H, m), 8,32-8,49 (1,5H, m), 9,70 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z: 414 $(M-tBu)^+$

[Exemplo de Referência 59]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(4-clorofenil) amino]-2-oxoacetil} amino)-1-formilpiperidina-3-carbâmico



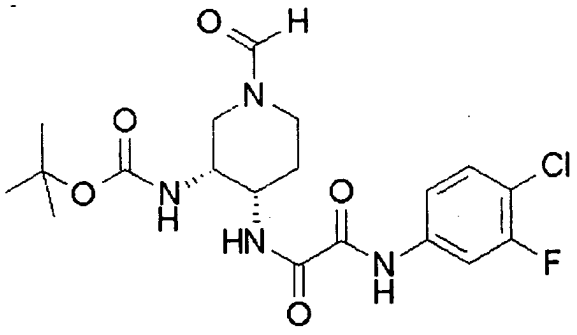
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 56, condensando o composto obtido no exemplo de referência 51 com ácido 2-[(4-clorofenil)amino]-2-oxoacético.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 1,55-1,86 (1H, m), 1,87-2,15 (1H, m), 2,78-2,90 (0,6H, m), 3,00 (0,4H, dd, J= 13,9, 2,7 Hz), 3,19-3,30 (0,4H, m), 3,40 (0, 6H, dd, J= 13,7, 2,0 Hz), 3,60-3,75 (1H, m), 4,08-4,25 (2H, m), 4,44 (1H, br, t, J= 16,2 Hz), 4,90-5,00 (0,4H, m), 5,08-5,21 (0,6H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,60, 7,61 (total 2H, cada d, J= 8,8 Hz), 7,89-7,98 (0,6H, m), 8,00, 8,15 (total 1H, cada s), 8,25-8,34 (0,4H, m), 9,27, 9,29 (total 1H, cada br, s),

MS (ESI) m/z: 325 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 60]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(4-cloro-3-fluorfenil)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-formilpiperidina-3-carbâmico



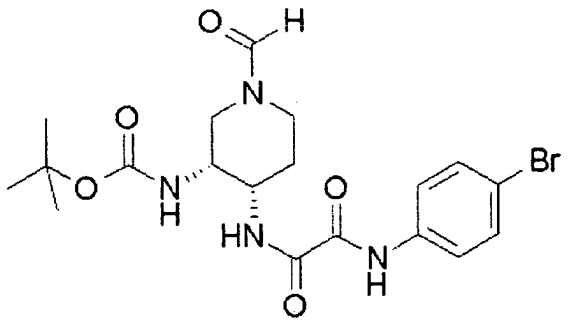
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 56, condensando o composto obtido no exemplo de referência 51 com ácido 2-[(4-cloro-3-fluorfenil)amino]-2-oxoacético.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,44, 1,45 (total 9H, cada s) , 1,54-1,76 (1H, m), 1,90-2,13 (1H, m), 2,78-2,88 (0, 6H, m), 2,99 (0, 4H, dd, J= 14,2, 2,7 Hz), 3,20-3,30 (0, 4H, m), 3,40 (0, 6H, dd, J= 13, 7,2,0 Hz), 3,58-3,76 (1H, m), 4,06-4,25 (2H, m), 4,46 (1H, br, t, J= 15,5 Hz), 4,81-5,05 (1H, m), 7,23-7,29 (1H, m), 7,33-7,40 (1H, m), 7,69-7,76 (1H, m), 7,84-7,96 (0,6H, m), 8,01, 8,16 (total 1H , cada s), 8,28-8,40 (0,4H, m), 9,30, 9,32 (total 1H, cada s).

MS (ESI) m/z: 343 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 61]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(4-bromofenil) amino]-2-oxoacetil} amino)-1-formilpiperidina-3-carbâmico



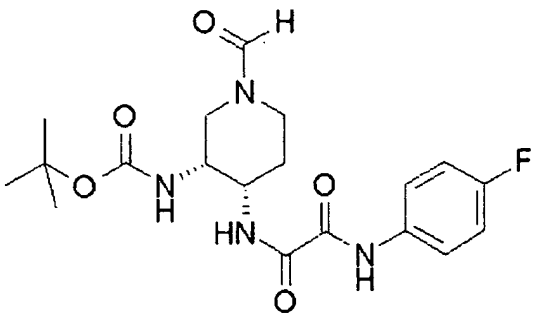
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 52, hidrolisando éster metílico do ácido 2-[(4-bromofenil)amino]-2-oxoacético, e em seguida condensando o produto de hidrólise com o composto obtido no exemplo de referência 51.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,42 (9H, s), 1,67-2,07 (2H, m), 2,75-2,89 (0,5H, m), 2,94-3,06 (0,5H, m), 3,18-3,30 (0,5H, m), 3,37 (0,5 H, dd, J= 13,7, 2,2 Hz), 3,70 (1H, br, d, J= 13, Hz), 4,05-4,30 (2H, m), 4,35-4,52 (1H, m), 5,37 (0,4H, d, J= 7,1 Hz), 5,74 (0,6H, d, J= 7,3 Hz), 7,47 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,47 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,58 (2H , d, J= 8,5 Hz), 8,02, 8,12 (total 1H, cada br, s), 8,15-8,33 (1H, m), 9,52, 9,52 (total 1H, cada br, s),

MS (ESI) m/z: 369 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 62]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(4-fluorfenil) amino]-2-oxoacetil} amino)-1-formilpiperidina-3-carbâmico



O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 52, hidrolisando éster metílico do ácido 2-[(4-fluorfenil)amino]-2-oxoacético,

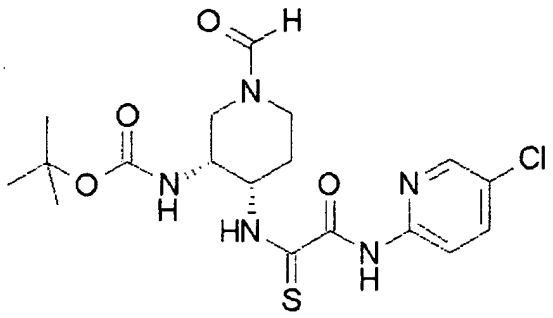
e em seguida condensando o produto de hidrólise com o composto obtido no exemplo de referência 51.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,41, 1,43 (total 9H, cada s), 1,61-2,26 (2H, m), 2,74-3,05 (1H, m), 3,16-3,30 (0,4H, m), 3,31-3,42 (0,6H, m), 3,67 (1H, br, d, J= 11,2 Hz), 4,02-4,28 (2H, m), 4,33-4,49 (1H, m), 5,00-5,77 (1H, m), 6,97-7,10 (2H, m), 7,57-7,66 (2H, m), 7,92-8,34 (2H, m), 9,25-9,48 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 309 $(M-Boc)^+$

[Exemplo de Referência 63]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)-1-formilpiperidina-3-carbâmico



A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 51 (270 mg) em N,N-dimetil formamida (4 mL), 2, 2-dicloro-N-(5-cloropiridin-2-il)acetamida (266 mg), diisopropiletilamina (580 μL) e enxofre pulverizado (35 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 20 minutos a 130 até 140 °C. Após resfriamento, a mistura foi diluída com éster etílico do ácido acético, e o matéria insolúvel foi separada por filtração. Uma solução aquosa saturada de hidro-

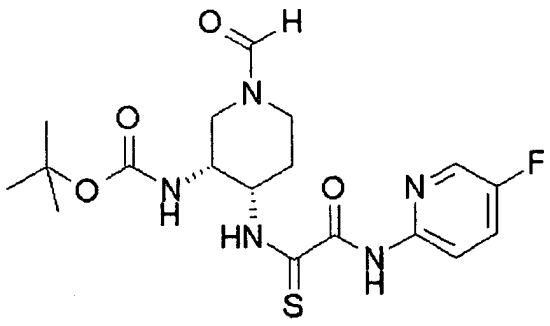
genocarbonato de sódio foi adicionado ao filtrado, a mistura foi extraída com éster etílico do ácido acético, e em seguida a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa de ácido cítrico 10 % e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (somente diclorometano → diclorometano:metanol = 50:1), e por cromatografia de coluna flash (diclorometano:metanol = 40:1) usando sílica gel como suporte para obter o composto título (321 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,46, 1,48 (total 9H, cada s) , 1,56-1,83 (1H, m), 2,14-2,49 (1H, m), 2,82 (0,5H, br, t, J= 11,7 Hz), 3,01 (0,5H, br, d, J= 13,9 Hz), 3,28 (0,5H, br, t, J= 11,6 Hz), 3,43 (0,5H, br, d, J = 13,4 Hz), 3,61-3,82 (1H, m), 4,23-4,40 (1H, m), 4,45-4,69 (2H, m), 4,92-5,20 (1H, m), 7,67-7,76 (1H, m), 8,02 (0,5H, s), 8,15-8,25 (1,5H, m), 8,29-8,37 (1H, m), 9,80 (0,5H, br, s), 10,38 (0,5H, br, s), 10,50, 10,51 (total 1H, cada s).

MS (ESI) m/z : 442 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 64]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-fluorpiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)-1-formilpiperidina-3-carbâmico



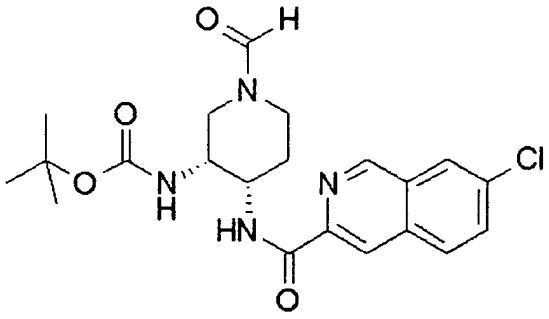
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 63, reagindo 2, 2-dicloro-N-(5-fluorpiridin-2-il)acetamida com o composto obtido no exemplo de referência 51 na presença de diisopropiletilamina e enxofre pulverizado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,43-1,59 (0,5H, m), 1,46, 1,47 (total 9H, cada s), 1,64-1,83 (0,5H, m), 2,10-2,26 (0, 5H, m), 2,31-2,46 (0, 5H, m), 2,73-3,09 (1H, m), 3,21-3,35 (0, 5H, m), 3,42 (0, 5H, d , J= 13, 4 Hz), 3,64-3,82 (1H, m), 4,22-4,37 (1H, m), 4,44-4,70 (2H, m), 5,10-5,26 (0, 5H, br), 5,41-5,60 (0, 5H, br), 7,44-7,5 4 (1H, m), 8,02 (0, 5H, s), 8,16 (0, 5H, s), 8,18-8,32 (2H, m), 9,88 , 10, 34 (total 1H, cada br, s), 10, 51 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 370 $(M-tBu)^+$., 426 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 65]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S) -4- {[(7-cloroisoquinolin-3-il) carbonil]amino}-1-formilpiperidina-3-carbâmico



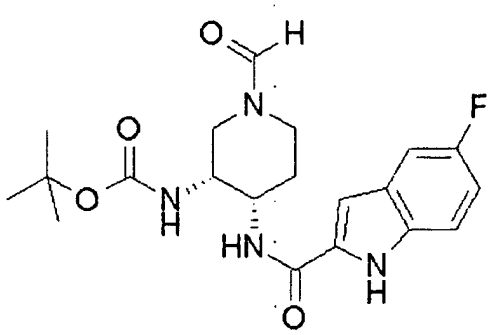
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 56, condensando o composto obtido no exemplo de referência 51 com ácido 7-cloroisoquinolina-3-carboxílico.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,43 (9H, s), 1,66-1,87 (1H, m), 1,96-2,27 (1H, m), 2,84-3,20 (1H, m), 3,24-3,39 (0,5H, m), 3,41-3,77 (1,5H, m), 4,08-4,56 (3H, m), 5,17-5,30, 5,43-5,76 (total 1H, m), 7,65-7,76 (1H, m), 7,88-7,97 (1H, m), 7,98-8,02 (1H, m), 8,03, 8,16 (total 1H, cada s), 8,48-8,63, 8,68-8,79 (total 2H, m), 9,03, 9,04 (total 1H, cada s).

MS (ESI) m/z: 377 $(M-tBu)^+$, 433 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 66]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S) -4- {[(5-flúor-1H-indol-2-il) carbonil] amino} -1-formilpiperidina-3-carbâmico



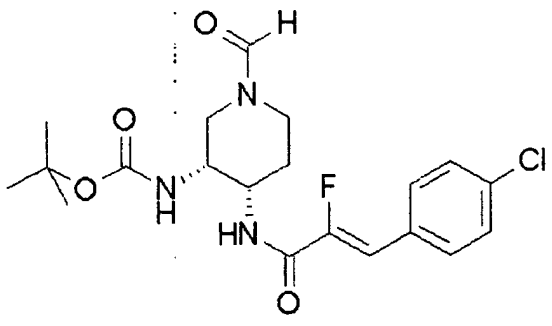
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 56, condensando o composto obtido no exemplo de referência 51 com ácido 5-fluorindol-2-carboxílico.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,51 (9H, br, s), 1,62-1,94 (1H, m), 2,11-2,27, 2,29-2,46 (total 1H, cada m), 2,68-2,88 (0,5H, m), 2,99 (0,5 H, br, d, J= 13,7 Hz), 3,18-3,32 (0,5H, m), 3,44 (0,5H, br, d, J= 12,9 Hz), 3,55-3,74 (1H, m), 4,07-4,60 (3H, m), 4,92-5,30 (1H, m), 6,81-6,90 (1H, m), 6,99-7,07 (1H, m), 7,21-7,30 (1H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 7,49 (0,4H, br, s), 8,01, 8,02, 8,15, 8,16 (total 1H, cada s), 8,39 (0,6H, br, s), 9,43-9,86 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 305 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 67]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-4-{[(Z)-3-(4-clorofenil)-2-flúor-2-propenoil]amino}-1-formilpiperidina-3-carbâmico



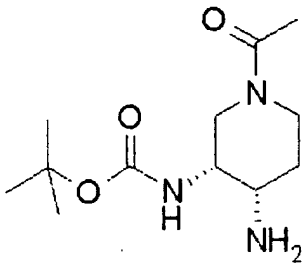
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 56, condensando o composto obtido no exemplo de referência 51 com ácido (Z)-3-(4-clorofenil)-2-flúor-2-propenóico.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,43-1,64 (10H, m), 2,07-2,25 (1H, m), 2,79-2,98 (1H, m), 3,23-3,72 (2H, m), 4,10-4,54 (3H, m), 4,86-5,01 (1H, m), 6,81-6,94 (1H, m), 7,11, 7,98 (total 1H, cada s), 7,35 (2H, dd, J= 8,6, 2,6 Hz), 7,54 (2H, dd, J= 8,6, 2,6 Hz), 8,00, 8,16 (total 1H, cada s).

MS (FAB) m/z : 426 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 68]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-1-acetil-4-aminopiperidina-3-carbâmico



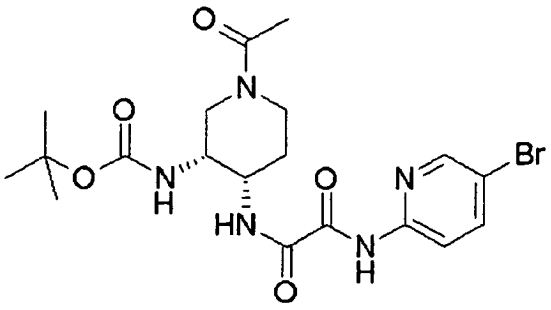
O composto título foi obtido de éster benzílico do ácido (3R, 4S)-1-acetil-3-[(terc-butoxicarbonil) amino] piperidina-4-carbâmico, da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 51.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,46 (9H, s), 1,59-1,97 (2H, m), 2,07 (1H, br, s), 2,15 (2H, br, s), 2,61-4,82 (8H, m), 5,08-6,40 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 258 $(M+H)^+$, 158 $(M-Boc)^+$

[Exemplo de Referência 69]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-1-acetil-4-({2-[(5-bromopiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil} amino) piperidina-3-carbâmico



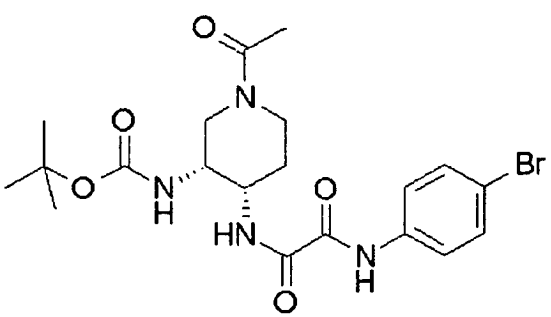
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 56, condensando o composto obtido no exemplo de referência 68 com sal de lítio do ácido 2-[(5-bromo-2-piridinil)amino]-2-oxoacético.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,45, 1,46 (total 9H, cada s), 1,58-1,76 (1H, m), 1,84-1,87 (0,5H, m), 2,04-2,19 (0,5H, m), 2,10, 2,17 (total 3H, cada s), 2,69-2,81 (0,5H, m), 2,89 (0,5H, br, d, J= 12,0 Hz) , 3,15-3,27 (0,5H, m), 3,32 (0,5H, br, d, J= 12,5 Hz), 3,82-4,23 (3H, m), 4,58-4,76 (1H, m), 4,92-5,02 (0,5H, m), 5,24 (0,5H, br, d, J= 8,5 Hz), 7,79-7,93 (1,6H, m), 8,09-8,19 (1H, m), 8,38-8,44 (1H, m), 8,51-8,63 (0,4H, br), 9,69, 9,71 (total 1H, cada br, s).

MS (ESI) m/z : 484 $(M+H)^+$

[Exemplo de Referência 70]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-1-acetil-4-({2-[(4-bromofenil) amino]-2-oxoacetil} amino) piperidina-3-carbâmico



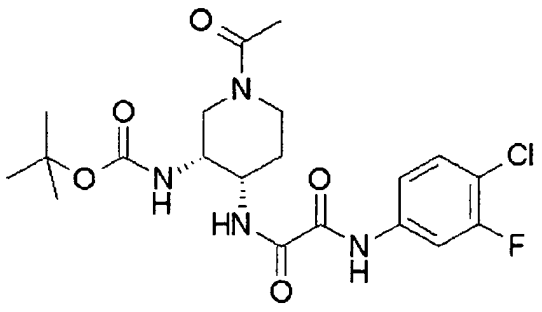
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 52, hidrolisando éster metílico do ácido 2-[(4-bromofenil)amino]-2-oxoacético, e em seguida condensando o produto de hidrólise com o composto obtido no exemplo de referência 68.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 1,52-1,76 (1H, m), 1,83-2,20 (1H, m), 2,11, 2,17 (total 3H, cada s), 2,69-2,82 (0,5H, m), 2,90 (0,5H, br, d, J= 13,9 Hz), 3,16-3,27 (0,5H, m), 3,33 (0,5H, br, d, J = 13,4 Hz), 3,80-4,23 (3H, m), 4,56-4,77 (1H, m), 4,87-4,99 (0,5H, br), 5,05-5,17 (0,5H, br), 7,43-7,58 (4H, m), 7,80-7,90 (0,5H, br), 8,37-8,48 (0,5H, br), 9,21 (0,5H, br, s), 9,26 (0,5H, br, s)

MS (ESI) m/z: 383 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 71]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-1-acetil-4-({2-[(4-cloro-3-fluorfenil)amino]-2-oxoacetil}amino) piperidina-3-carbâmico



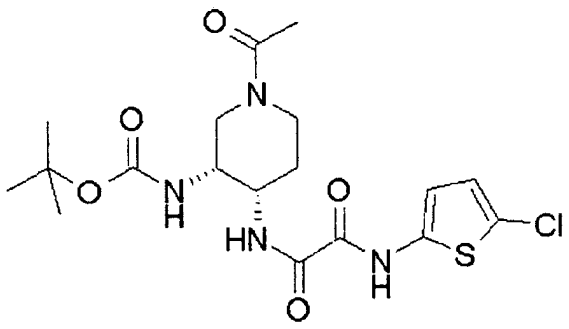
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 56, condensando o composto obtido no exemplo de referência 68 com ácido 2-[(4-cloro-3-fluorfenil)amino]-2-oxoacético.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 1,54-1,77 (1H, m), 1,84-2,16 (1H, m), 2,11, 2,17 (total 3H, cada s), 2,67-2,95 (1H, m), 3,10-3,38 (1H, m), 3,72-4,24 (3H, m), 4,36-5,26 (2H, m), 7,19-7,41 (2H, m), 7,73 (1H, d, J= 10,5 Hz), 7,87, 8,45 (total 1H, cada br, s), 9,29, 9,36 (total 1H, cada br, s).

MS (ESI) m/z: 357 $(M-Boc)^+$.

[Exemplo de Referência 72]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-1-acetil-4-({2-[(5-clorotiofen-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino) piperidina-3-carbâmico



O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 56, condensando o composto obtido no exemplo de referência 68 com sal de lítio do ácido 2-[(5-clorotiofen-2-il)amino]-2-oxoacético.

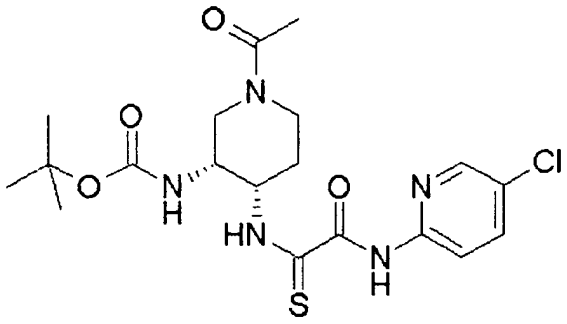
^{1}H-RMN ($CDCl_{33}$) δ: 1,43 (9H, s), 1,64-1,90 (1,5H, m), 1,96-2,08 (0,5H, m), 2,17 (3H, s), 2,62-2,77 (0,7H, m), 2,90 (0,3H, br, d, J= 13,2 Hz), 3,14-3,40 (1H, m), 3,81-4,29 (3H, m), 4,71 (1H, br, d, J= 12,2 Hz), 4,98 (0,4H, br, d, J= 6,8 Hz), 5,56-5,70 (0,6H, br), 6,63 (0, 4H, d, J= 3,9 Hz), 6,70-6,82 (1H, m), 6,74 (0,6H, d, J= 4,2 Hz), 8,07 (0,6H,

br, s), 8,26 (0,4H, br, s), 9,85 (0,4H, br, s), 10,46 (0,6H, br, s).

MS (ESI) m/z : 445 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 73]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-1-acetil-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil} amino) piperidina-3-carbâmico



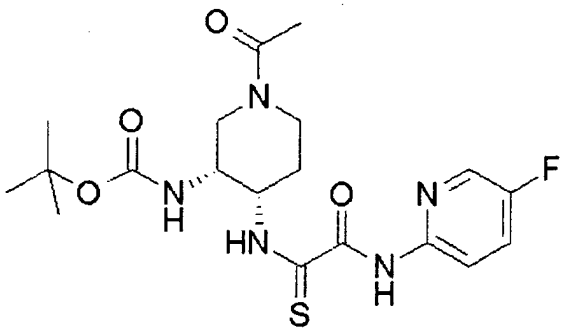
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 63, reagindo 2, 2-dicloro-N-(5-cloropiridin-2-il)acetamida com o composto obtido no exemplo de referência 68 na presença de diisopropiletilamina e enxofre pulverizado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,45 (9H, s), 1,59-1,99 (1H, m), 2,02-2,21 (0,6H, m), 2,12, 2,18 (total 3H, cada s), 2,32-2,47 (0,4H, m), 2,63-2,79 (0,6H, m), 2,93 (0, 4H, br, d, J= 13,7 Hz), 3,18-3,40 (1H, m), 3,92 (0,5H, d, J= 13,5 Hz), 4,04 (0,5H, d, J= 13,5 Hz), 4,24 (1H, br, s), 4,39-4,53 (0,4H, br), 4,58-4,84 (1,6H, m), 5,17 (0,4H , d, J= 7,6 Hz), 5,73 (0,6H, d, J= 7,6 Hz), 7,66-7,77 (1H, m), 8,16 , 8,21 (total 1H, cada d, J= 8,8 Hz), 8,29-8,35 (1H, m), 9,71-9,96 (0,6H, br), 10,40-10,52 (0,4H, m), 10,53 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 456 $(M+H)^+$

[Exemplo de Referência 74]

éster terc-butílico do ácido (3R, 4S)-1-acetil-4-({2-[(5-fluorpiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil} amino) piperidina-3-carbâmico



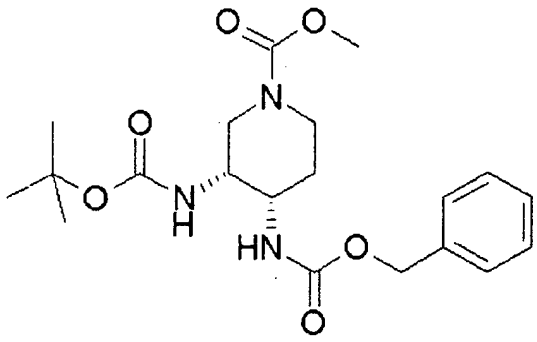
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 63, reagindo 2, 2-dicloro-N-(5-fluorpiridin-2-il)acetamida com o composto obtido no exemplo de referência 68 na presença de diisopropiletilamina e enxofre pulverizado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,45 (9H, s), 1,60-1,90 (1H, m), 2,01-2,22 (0,5H, m), 2,12, 2,18 (total 3H, cada s), 2,32-2,46 (0,5H, m), 2,64-2,79 (0,6H, t, J= 12,2 Hz), 2,93 (0, 4H, br, d, J= 13,9 Hz), 3,20-3,39 (1H, m), 3,92 (0,5H, br, d, J= 13,7 Hz), 4,04 (0,5H, br, d, J= 13,7 Hz), 4,15-4,32 (1H, br), 4,41-4,54 (0,5H, br), 4,57-4,69 (0,5H, br), 4,70-4,85 (1H, m), 5,18 (0,4H, d, J= 7,3 Hz), 5,73 (0,6 H, d, J= 8,3 Hz), 7,43-7,53 (1H, m), 8,17-8,29 (2H, m), 9,86 (0,5H, br, s), 10,47 (0,5H, br, s), 10,53 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 340 $(M-Boc)^+$, 440 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 75]

éster metílico do ácido (3R, 4S) -4- (benziloxi-carbonil) amino-3- (terc-butoxicarbonil) aminopiperidina-1-carboxílico



A uma solução misturada do composto obtido no exemplo de referência 14 (1,20 g) em diclorometano (10 mL) e trietilamina (1,0 mL), éster de cloroformato metílico (330 µl) foi adicionado a 0 °C, e a mistura foi agitada por 150 minutos a 0 °C. Após a adição de gelo à mistura da reação e agitação, diclorometano e uma solução aquosa de ácido cítrico 10 % foram adicionados. A mistura foi extraída com diclorometano, e em seguida a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Subseqüentemente, a camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 50:1 (30:1) para obter o composto título (1,17 g).

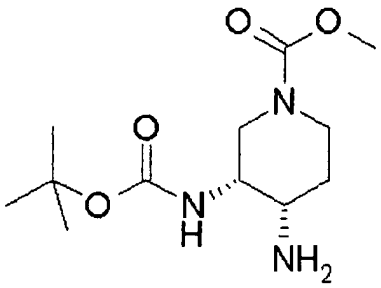
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,39-1,56 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,82-2,07 (1H, m), 2,86-2,97 (1H, m), 3,07 (1H, br, d, J= 13,2 Hz), 3,70 (3H, s), 3,73-3,85 (1H, m), 3,88-4,24 (3H,

m), 4,72-4,83 (1H, m), 5,04-5,15 (2H, m), 5,23-5,79 (1H, br), 7,28-7,39 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 352 $(M-tBu)^+$, 408 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 76]

éster metílico do ácido (3R, 4S)-4-amino-3-(terc-butoxicarbonil)aminopiperidina-1-carboxílico

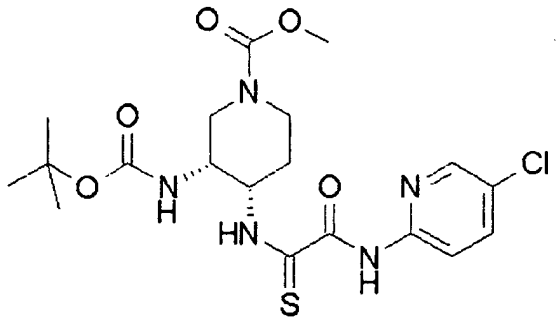


A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 75 (1,16 g) em etanol(20 mL), um catalisador de carbono em paládio 10 % (237 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 2 dias em condições de hidrogênio. O catalisador foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado em baixa pressão, e seco por meio de uma bomba a vácuo para obter o composto título (904 mg).

MS (ESI) m/z: 174 $(M-Boc)^+$, 274 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 77]

éster metílico do ácido (3R, 4S)-3-(terc-butoxicarbonil)amino-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)piperidina-1-carboxílico



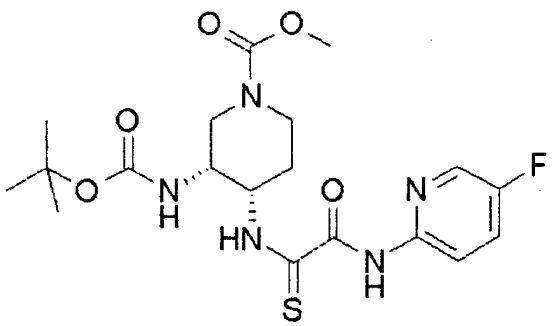
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 63, reagindo 2, 2-dicloro-N-(5-cloropiridin-2-il)acetamida com o composto obtido no exemplo de referência 76 na presença de diisopropiletilamina e enxofre pulverizado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,48 (9H, s), 1,60-1,75 (1H, m), 2,16-2,31 (1H, m), 2,87-3,03 (1H, m), 3,13 (1H, br, d, J= 13,2 Hz), 3,74 (3H, s), 4,16-4,32 (3H, m), 4,39-4,50 (1H, m), 5,12 (1H, br, d, J= 7,8 Hz), 7,71 (1H, dd, J= 8,8, 2,4 Hz), 8,20 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,31 (1H , d, J= 2,4 Hz), 9,43-10, 39 (1H, m), 10,53 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 472 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 78]

éster metílico do ácido (3R, 4S)-3-(terc-butoxicarbonil)amino-4-({2-[(5-fluorpiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)piperidina-1-carboxílico



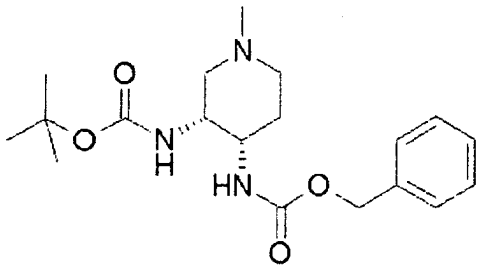
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 63, reagindo 2, 2-dicloro-N-(5-fluorpiridin-2-il)acetamida com o composto obtido no exemplo de referência 76 na presença de diisopropiletilamina e enxofre pulverizado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,49 (9H, s), 1,55-1,71 (1H, m), 2,18-2,33 (1H, m), 2,90-3,02 (1H, m), 3,13 (1H, br, d, J= 12,7 Hz), 3,75 (3H, s), 4,16-4,31 (3H, m), 4,39-4,49 (1H, m), 4,88-5,04 (1H, br), 7,43-7,52 (1H, m), 8,22 (1H, d, J= 2,9 Hz), 8,25 (1H, dd, J= 9,1, 4,2 Hz), 9,94-10, 37 (1H, br), 10,53 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 400 $(M -tBu)^+$, 456 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 79]

éster benzílico do ácido (3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-metilpiperidina-4-carbâmico



O composto título foi obtido do composto obtido no exemplo de referência 14, da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 18.

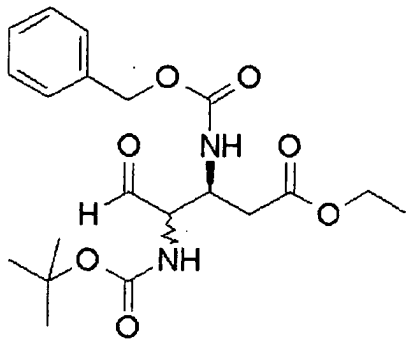
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 1,49-1,63 (1H, m), 1,85-2,08 (2H, m), 2,12-2,26 (1H, br), 2,21 (3H, s), 2,61-2,79 (2H, m), 3,4 6-3,63 (1H, m), 3,86-4,01 (1H, m), 5,06 (1H, d, J= 12,7 Hz), 5,11 (1H, d, J= 12,7 Hz), 5,25-5,61

(2H, br), 7,26-7,38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 364 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 80]

éster etílico do ácido (3S)-3-{[(benziloxi) carbonil] amino}-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxovalérico



O composto (3S, 4S) obtido no exemplo de referência 11 (500 mg) foi dissolvido em um solvente misturado de dimetilsulfóxido (6,8 mL) e trietilamina (2,6 mL), complexo trióxido de enxofre-piridina (1,50 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Água e éster etílico do ácido acético foram adicionados à mistura da reação, e a separação líquida foi realizada. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de amônio cloreto, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e salmoura saturada, a camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (hexano:éster etílico do ácido acético = 3:1) usando sílica gel como suporte para obter o composto título (285 mg) na forma de uma mistura de diastereômero.

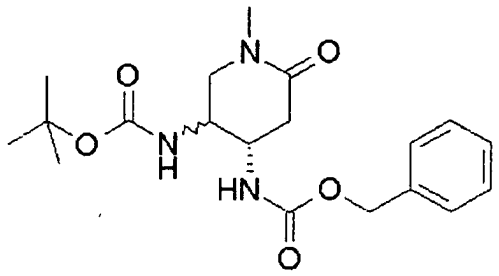
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,20-1,26 (3H, m), 1,43-1,44 (9H,

m), 2,51-2,70 (2H, m), 4,07-4,18 (2H, m), 4,34-5,16 (4H, m), 5,33-6,36 (2H, m), 7,28-7,37 (5H, m), 9,62-9,66 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 409 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 81]

éster benzílico do ácido (4S) -5- [(terc-butoxi-carbonil) amino]-1-metil-2-oxopiperidina-4-carbâmico



O composto obtido no exemplo de referência 80 (280 mg) foi dissolvido em etanol (5 mL), ácido acético (157 µl), metilamina (583 µL) e cianoboroidreto de sódio (86 mg) foram adicionados a ele, e a mistura foi agitada por 16 horas à temperatura ambiente. Diclorometano e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados à mistura da reação, separação líquida foi realizada, e a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Isto foi seco sob sulfato de sódio anidro, o solvente foi destilado em baixa pressão, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (diclorometano → diclorometano:metanol = 98:2) usando sílica gel como suporte para obter o composto título (123 mg) na forma de uma mistura de estereoisômeros.

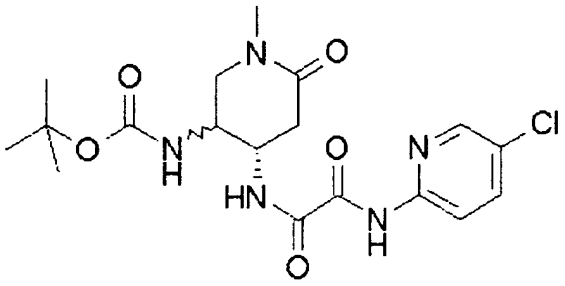
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,40-1,45 (9H, m), 2,26-2,44 (1H, m), 2,78-2,91 (4H, m), 3,06-3,23 (1H, m), 3,47-3,62 (1H, m),

3,79-3,97 (1H, m), 4,15 (1H, s), 5,06-5,18 (3H, m), 5,55 (1H, br, s), 7,31-7, 37 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 378 $(M+H)^+$.

[Exemplo de Referência 82]

éster terc-butílico do ácido (4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-metil-6-oxopiperidina-3-carbâmico

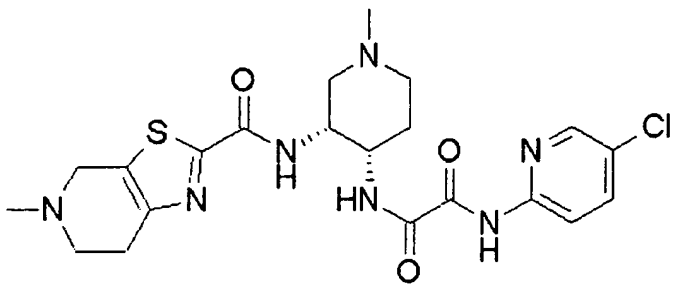


O composto título foi obtido na forma de uma mistura de estereoisômeros da mesma maneira descrita no método no exemplo de referência 20, desprotegendo o grupo benziloxicarbonila do composto obtido no exemplo de referência 81, e condensando o composto com sal de lítio do ácido 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacético.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,37-1,47 (9H, m), 2,48-2,57 (1H, m), 2,88-2,97 (4H, m), 3,16-3,34 (1H, m), 3,53-3,71 (1H, m), 4,01-4,54 (2H, m), 5,11 (1H, d, J= 8,3 Hz), 7,69-7,74 (1H, m), 7,89-8,02 (1H, m), 8,18 (1H, dd, J= 8,8, 1,5 Hz), 8,32-8,33 (1H, m), 9,74-9,79 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 426 $(M+H)^+$.

[Exemplo 1] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1-metil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c] piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il)etanodiamida



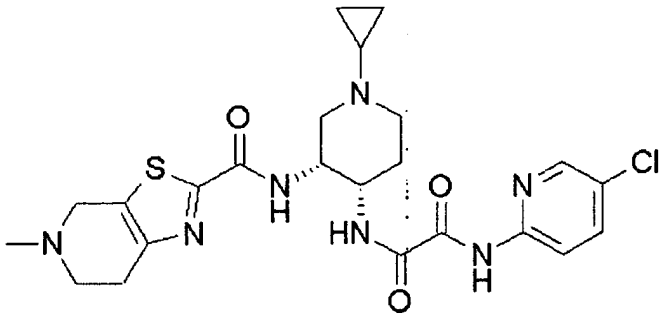
A uma solução do composto obtido no exemplo de referência 18 (184 mg) em dioxano (5,0 mL), uma solução de ácido clorídrico-dioxano 4 N (4,0 mL) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida seco por meio de uma bomba a vácuo. O pó resultante foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5,0 mL), em seguida o composto obtido no exemplo de referência 5 (137 mg), 1-hidroxibenzotriazol (90 mg), cloridrato de 1- (3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (134 mg) e trietilamina (200 µl) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 3 dias à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida diclorometano e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados ao resíduo. A mistura foi extraída com diclorometano, e em seguida a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, subseqüentemente o solvente foi destilado em baixa pressão, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (diclorometano:metanol = 20:1) usando sílica gel como suporte para obter uma forma livre do composto título (127 mg). A uma solução da forma livre (124 mg) em etanol (4,0 mL), uma solução de etanol (1,0 mL) de

ácido clorídrico 1 N foi adicionado, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi seco por meio de uma bomba a vácuo, e o composto título (151 mg) foi obtido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,73-1,91 (1H, m), 1,98-2,12 (0,5H, m), 2,13-2,26 (0,5H, m), 2,33-2,53 (1H, m), 2,74-2,83 (3H, m), 2,90 (3H, br, s), 3,02-3,83 (7H, m), 4,15-4,78 (4H, m), 7,97-8,08 (2H, m), 8,45 (1H, s), 8,94-9,17 (1H, m), 9,23-9,33 (0,4H, m), 9,37-9,51 (0,6H, m), 10,00-10,42 (1,5H, m), 11,00-11,24 (0,5H, m), 11,54-11,77 (0,5H, m), 11,88-12,12 (0,5H, m).

MS (ESI) m/z : 492 $(M+H)^+$.

[Exemplo 2] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1-ciclopropil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il) etanodiamida



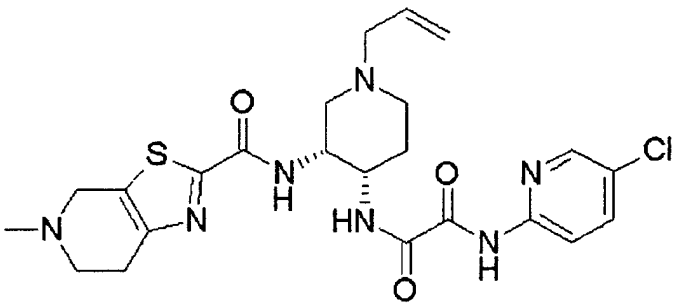
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 20 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto tratado com o composto obtido no exemplo de referência 6.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) : 0,71-0,89 (1,5H, m), 0,94-1,29

(2,5H, m), 1,73-2,48 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,01-3,83 (9H, m), 3,87-4,90 (4H, m), 8,02 (2H, d, J= 14,6 Hz), 8,45 (1H, s), 8,93-9,61 (1,8H, m), 10,01-10,55 (1,2H, m), 11,24 (0,2H, br, s), 11,59-12,23 (0,8H, m).

MS (ESI) m/z : 518 [$(M^+ H)^+$, ^{35}Cl], 520 [$(M^+ H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 3] cloridrato de N^1-((3R, 4S)-1-aril-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridin-2-il) carbonil]amino} piperidin-4-il)-N^2-(5-cloropiridin-2-il) etanodiamida



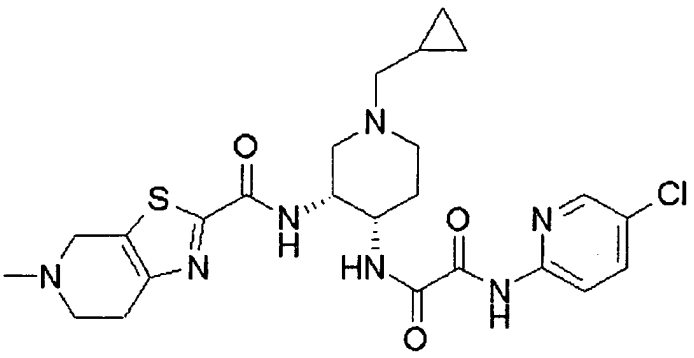
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 21 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,77-1,92 (0,5H, m), 2,02-2,14 (0,5H, m), 2,17-2,33 (0,5H, m), 2,36-2,55 (0,5H, m), 2,89 (3H, s), 3,01-3,38 (3,5H, m), 3,39-3,85 (6,5H, m), 4,17-4,80 (4H, m), 5,45-5,58 (2H, m), 5,87-6,10 (1H, m), 7,96-8,08 (2H, m), 8,45 (1H , s), 8,99-9,29 (1,4H, m), 9,44 (0,3H, d, J= 7,8 Hz), 9,49 (0,3H, d , J= 8,1 Hz), 10,17 (0,25H, s),

10,27 (0,25H, s), 10,36 (0,5H, br, d, J= 4,6 Hz), 10,41 (0,3H, br, s), 10,66 (0,3H, br, s), 11,61-12,24 (1,4H, m).

MS (ESI) m/z : 518 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 520 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 4] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S) -1-ciclopropilmetil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c] piridin-2-il) carbonil]amino}piperidin-4-il)etanodiamida

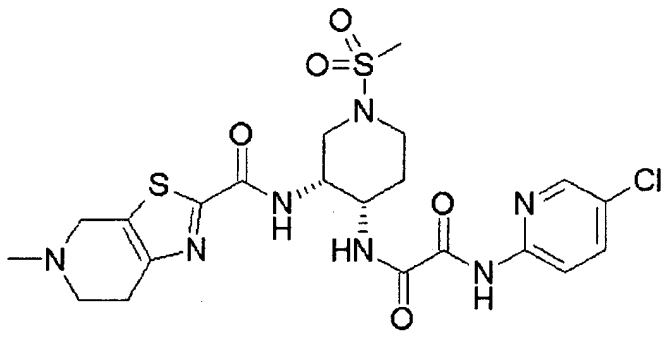


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 23 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0,32-0,47 (2H, m), 0,57-0,69 (2H, m), 1,01-1,23 (1H, m), 1,75-1,93 (0,5H, m), 2,02-2,15 (0,5H, m), 2,22-2,37 (0,5H, m), 2,39-2,54 (0,5H, m), 2,89 (3H, s), 2,92-3,78 (9H, m), 3,91-4,51 (3H, m), 4,59-4,83 (2H, m), 7,96-8,08 (1H, m), 8,00 (1H, s), 8,45 (1H, s), 9,07-9,29 (1,4H, m), 9,41 (0,3 H, d, J= 8,3 Hz), 9,49 (0,3H, d, J= 8,3 Hz), 10,13-10,53 (1,6H, m), 11,36-11,58 (0,4H, m), 11,84-12,31 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 532 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 534 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 5] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1-metanossulfonil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-tiazol [5,4-c] piridin-2-il) carbonil] amino}piperidin-4-il) etanodiamida



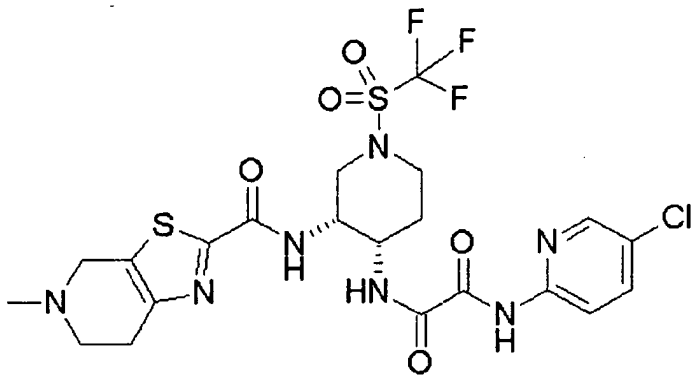
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 24 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,69-1,81 (1H, m), 2,12-2,29 (1H, m), 2,87-3,04 (4H, m), 2,89 (3H, s), 3,09-3,30 (3H, m), 3,39-3,60 (2H, m), 3,64-3,77 (2H, m), 4,11-4,24 (1H, m), 4,26-4,36 (1H, m), 4,37-4,50 (1H, m), 4,63-4,78 (1H, m), 8,01 (2H, br, s), 8,33-8,47 (1H, m), 8,45 (1H, br, s), 9,30 (0,5H, d, J= 8,8 Hz), 9,37 (0,5H , d, J= 8,1 Hz), 10,28 (1H, d, J= 13,2 Hz), 11,14, 11,48 (total 1H, cada br, s).

MS (ESI) m/z : 556 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 558 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 6] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-

N^2-((3R, 4S)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c] piridin-2-il)carbonil]amino-1-trifluormetanossulfonil} piperidin-4-il)etanodiamida

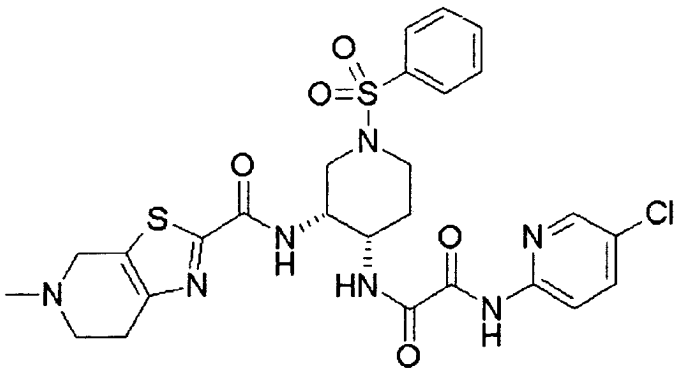


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 26 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,71-1,86 (1H, m), 2,22-2,39 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,04-3,90 (7H, m), 4,03 (1H, br, d, J= 12,5 Hz), 4,17 (1H, br, s), 4,32-4,54 (2H, m), 4,60-4,81 (1H, br), 7,97-8,08 (2H, m), 8,44 (1H, s), 8,76-8,97 (1H, m), 9,47 (1H, br, s), 10,29 (1H, br, s), 11,42, 11,70 (total 1H, cada br, s).

MS (ESI) m/z : 610 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 612 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 7] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c] piridin-2-il)carbonil]amino}-1-fenilsulfonilpiperidin-4-il) etanodiamida

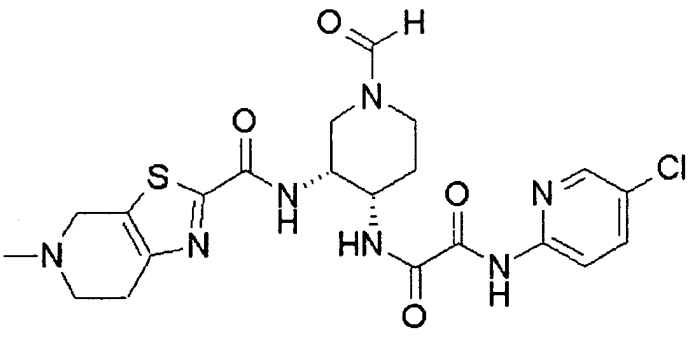


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 27 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,66-1,76 (1H, m), 2,16-2,30 (1H, m), 2,54-2,86 (2H, m), 2,93 (3H, br, s), 3,10-3,33 (2H, m), 3,37-3,6 2 (2H, m), 3,67-3,79 (2H, m), 4,02-4,15 (1H, m), 4,19-4,30 (1H , m), 4,39-4,50 (1H, m), 4,66-4,80 (1H, m), 7,57-7,66 (2H, m), 7,68-7,76 (3H, m), 7,99 (2H, s), 8,40-8,49 (2H, m), 9,22-9,35 (1H, m), 10,23, 10,26 (total 1H, cada s), 11,23 (0,5H, br, s), 11,46 (0,5H, br, s).

MS (ESI) m/z : 618 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 620 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl]

[Exemplo 8] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1-formil-3- {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il) etanodiamida

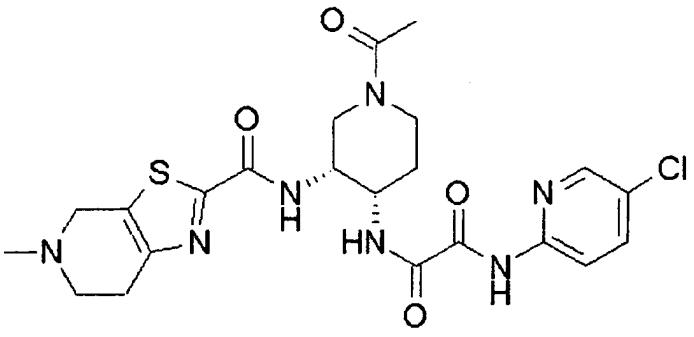


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 28 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,58-1,74 (1H, m), 1,95-2,18 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,94-3,05 (0,5H, m), 3,06-3,31 (3H, m), 3,39-3,51 (1,5H, m), 3,62-3,75 (1,5H, m), 3,76-3,84 (0,5H, m), 3,92-4,08 (0,5H, m), 4,12-4,50 (3,5H, m), 4,62-4,77 (1H, m), 7,85 (0,5H, br, d, J= 10,3 Hz), 7,96-8,07 (2,5H, m), 8,45 (1H, s), 8,47-8,63 (1H, m), 9,26-9,42 (1H, m), 10,28, 10,32 (total 1H, cada br, s), 11,22-11,61 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 506 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 508 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 9] cloridrato de N^1-((3R, 4S)-1-acetil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il) carbonil]amino}piperidin-4-il)-N^2-(5-cloropiridin-2-il) etanodiamida

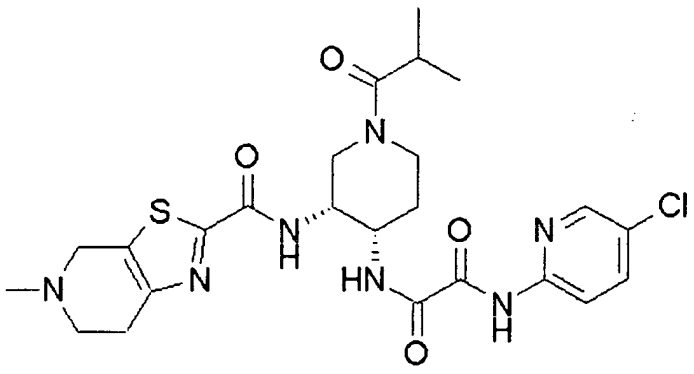


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 29 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,54-1,76 (1H, m), 1,80, 2,01 (total 3H, cada s), 2,02-2,17 (1H, m), 2,75-2,99 (0,5H, m), 2,91 (3H, s), 3,06-3,59 (4,5H, m), 3,62-3,79 (1,5H, m), 4,00-4,52 (4,5H, m), 4,63-4,79 (1H, m), 8,01 (2H, br, s), 8,44 (1H, s), 8,49-8,74 (1H, m), 9,17-9,47 (1H, m), 10,28, 10,31 (total 1H, cada br, s), 11,15-11,33 (0,5H, br), 11,38-11,57 (0,5H, br).

MS (ESI) m/z : 520 [$(M+H)^{+1}$, ^{35}Cl], 522 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 10] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1-isobutiril-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il) etanodiamida

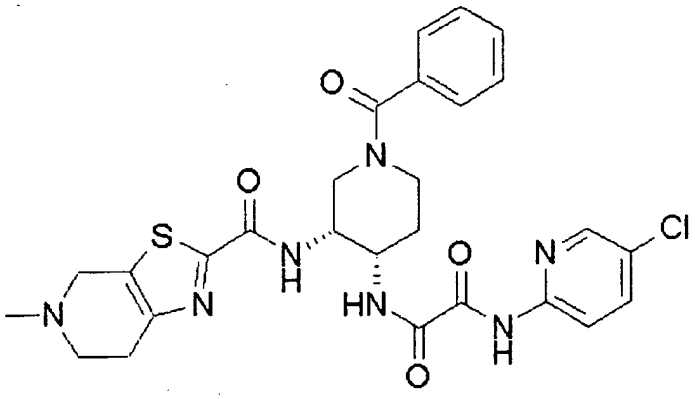


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 30 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0,70-0,85 (2H, m), 0,86-1,08 (5H, m), 1,56-1,77 (1H, m), 1,94-2,20 (1H, m), 2,58-2,74 (0,5H, m), 2,79-2,98 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,02-3,92 (4,5H, m), 4,09-4,50 (5H, m), 4,63-4,78 (1H, m), 8,01 (2H, br, s), 8,28-8,70 (1H, m), 8,44 (1H, s), 9,17-9,48 (1H, m), 10,29 (1H, br, d, J= 16,6 Hz), 11,34 (0,5H, br, s), 11,62 (0,5H, br, s).

MS (ESI) m/z : 548 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 550 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 11] cloridrato de N^1-((3R, 4S)-1-benzoil-3- {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c] piridin-2-il) carbonil]amino}piperidin-4-il)-N^2-(5-cloropiridin-2-il) etanodiamida

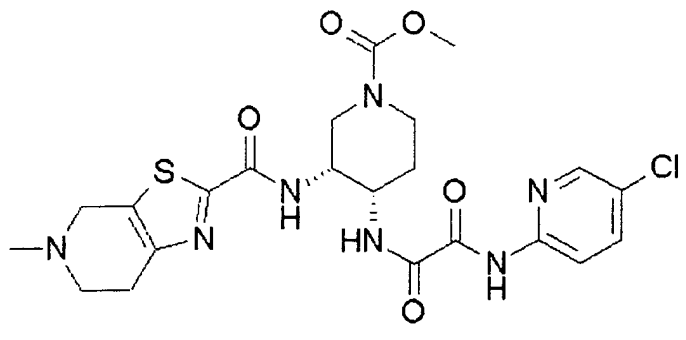


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 31 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

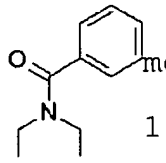
^{1}H-RMN (DMSO-d^6) δ: 1,60-1,75 (1H, m), 2,07-2,32 (1H, m), 2,91, 2,92 (total 3H, cada s), 2,97-4,07 (6H, m), 4,17-4,82 (6H, m), 6,85-7,58 (5H, m), 7,92-8,06 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,47-8,89 (1H, br), 9,12-9,54 (1H, br), 10,28 (1H, s), 11,21-11, 84 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 582 [(M+H)$^+$, ^{35}Cl], 584 [(M+H)$^+$, ^{37}Cl]

[Exemplo 12] cloridrato de éster metílico do ácido (3R, 4S)-4-({2- [(5- cloropiridin-2-il) amino] -2-oxoacetil} amino)-3-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonilamino]piperidina-1-carboxílico



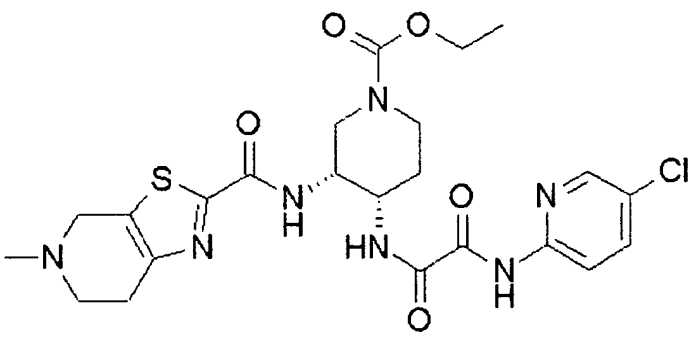
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 32 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.



^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,57-1,69 (1H, m), 2,03-2,17 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,01-3,31 (3,5H, m), 3,34-3,94 (6,5H, m), 4,03-4,30 (3H, m), 4,37-4,51 (1H, m), 4,64-4,80 (1H, m), 8,01 (2H, br, s), 8,44 (1H, br, s), 8,49-8,64 (0,5H, m), 9,23-9,40 (0,5H, m), 10,27, 10,31 (total 1H, cada br, s), 11,36 (1H, br, s), 11,54 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z : 536 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 538 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 13] cloridrato de éster etílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-3-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il) carbonilamino]piperidina-1-carboxílico



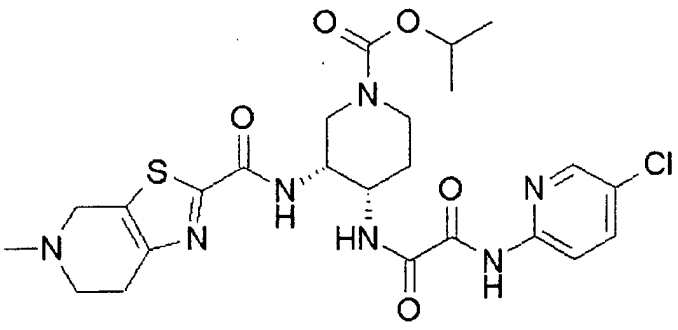
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 33 por um tratamento com ácido

clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0,79-1,27 (3H, m), 1,56-1,67 (1H, m), 2,03-2,17 (1H, m), 2,90 (3H, br, s), 2,98-3,33 (3,5H, m), 3,40-3,53 (1H, m), 3,64-4,29 (5,5H, m), 4,37-4,49 (1H, m), 4,52-4,7 7 (3H, m), 8,01 (2H, br, s), 8,44 (1H, s), 8,48 (0,5H, d, J= 6,8 Hz), 8,57 (0,5H, d, J= 6,1 Hz), 9,21-9,48 (1H, m), 10,26, 10,31 (total 1H, cada s), 11,54-11,71 (0,5H, br), 11,73-11,86 (0,5H, br),

MS (ESI) m/z : 550 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 552 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 14] cloridrato de éster isopropílico do ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil} amino) -3-(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridin-2-il)carbonilamino]piperidina-1-carboxílico



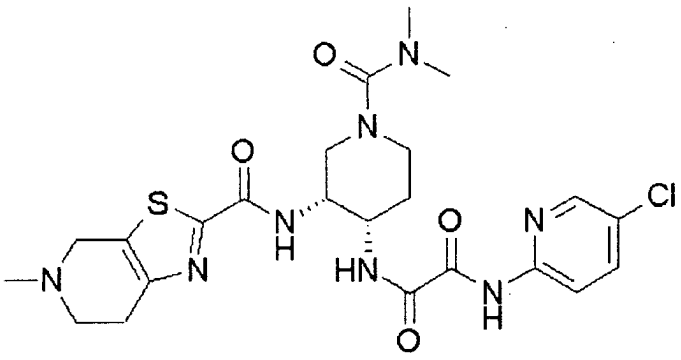
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 34 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

1H-RMN (DMSO-d6) : 0,83 (1H, s), 1,00-1,25 (5H,

m), 1,55-1,66 (1H, m), 2,02-2,16 (1H, m), 2,90 (3H, br, s), 2,96-3,32 (3,5H , m), 3,40-3,54 (1H, m), 3,64-3,75 (3H, m), 4,02-4,29 (2,5H, m), 4,37-4,49 (1H, m), 4,57-4,78 (2H, m), 8,01 (2H, br, s), 8,40-8,56 (1H, m), 8,44 (1H, s), 9,26-9,46 (1H, m), 10,26, 10,30 (total 1H, cada s), 11,41-11,74 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 564 [(M+H)+, 35Cl], 566 [(M+H)+, 37Cl]

[Exemplo 15] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S) -1-dimetilcarbamoil-3- {[(5- metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il)etanodiamida



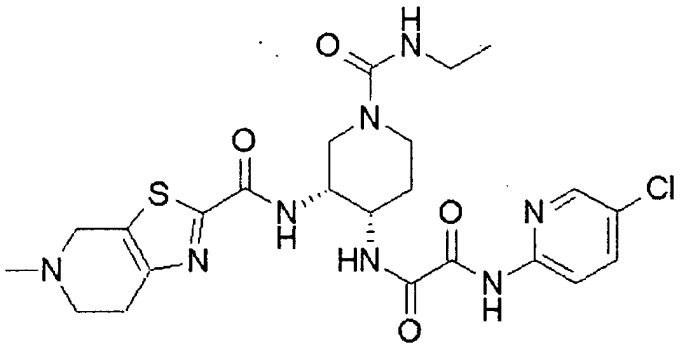
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 35 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,57-1,69 (1H, m), 2,04-2,19 (1H, m), 2,67 (6H, s), 2,82-3,01 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,04-3,54 (5,5H, m), 3,61-3,78 (1,5H, m), 4,10-4,25 (2H,

m), 4,33-4,53 (1H, m), 4,58-4,79 (1H, m), 8,00 (1H, dd, J= 8,8,2,2 Hz), 8,03 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,44 (1H, d, J= 2,2,1,0 Hz), 8,50-8,70 (1H, m), 9,25 (1H, br, s), 10, 26 (1H, s), 11,34, 11,53 (total 1H, cada br, s).

MS (ESI) m/z : 549 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 551 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 16] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2- ((3R, 4S) -1-etilcarbamoil -3- {[(5- metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il)etanodiamida



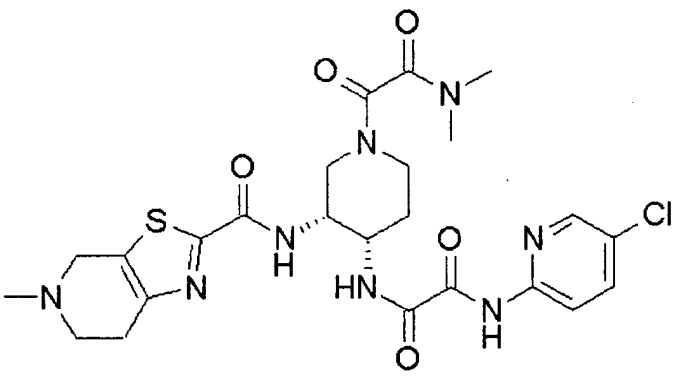
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 36 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0,94 (3H, t, J= 7,1 Hz), 1,53-1,64 (1H, m), 1,93-2,08 (1H, m), 2,90 (3H, br, s), 2,98 (2H, q, J= 7,1 Hz), 3,00-3,30 (4H, m), 3,39-3,52 (1H, m), 3,65-3,82 (2H, m), 3,90-4,05 (1H, m), 4,10-4,29 (2H, m), 4,36-4,47 (1H, m), 4,64-4,76 (1 H, m), 6,44-6,70 (1H, br), 8,01 (2H, br, s), 8,23 (0, 6H, d, J= 8,3H z), 8,33 (0, 4H, d, J=

8,1 Hz), 8,45 (1H, s), 9,19 (0, 4H, d, J= 7,3 Hz), 9,27 (0, 6H, d, J= 7,3 Hz), 10,25, 10,29 (total 1H, cada s), 11,34-11,50 (0,5H, br), 11,58-11,74 (0,5H, br).

MS (ESI) m/z : 549 [$(M+H)^+$, 35Cl], 551 [$(M+H)^+$, 37Cl].

[Exemplo 17] cloridrato de N^1- (5- cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S) -1-dimetilaminooxalil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il)etanodiamida

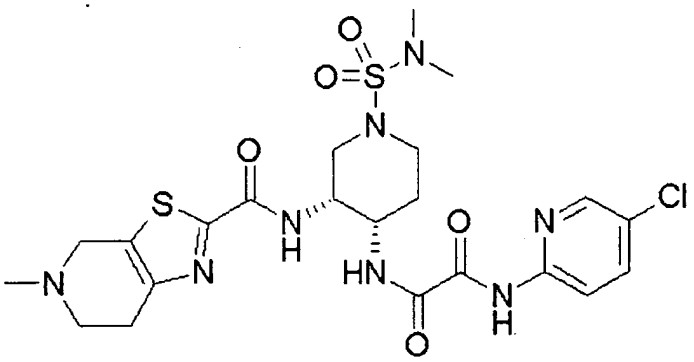


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 39 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,65-1,77 (1H, m), 2,04-2,29 (1H, m), 2,64-2,75 (3H, m), 2,82-3,01 (7H, m), 3,01-3,36 (3,5H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,59-3,88 (1,5H, m), 4,06-4,23 (1H, m), 4,30-4,50 (2H, m), 4,66-4,79 (1H, m), 8,01 (2H, s), 8,45 (1H, s), 8,6 0-8,80 (1H, m), 9,32-9,44 (1H, m), 10,26-10,34 (1H, m), 10,92-11,33 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 577 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 579 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 18] cloridrato de N^1- (5- cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1- dimetilsulfamoil-3- {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il)etanodiamida



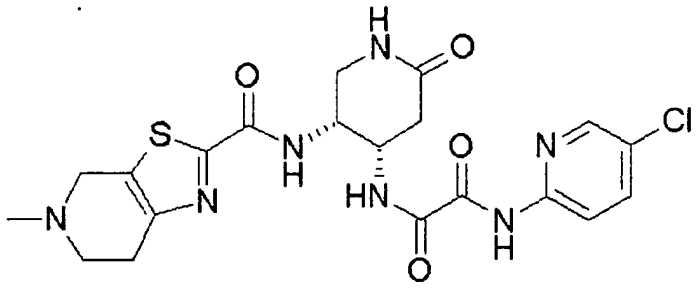
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 40 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,65-1,75 (1H, m), 2,10-2,23 (1H, m), 2,73 (6H, s), 2,92 (3H, s), 3,04-3,40 (4H, m), 3,42-3,80 (4H, m), 4,14-4,29 (2H, m), 4,36-4,52 (1H, m), 4,62-4,78 (1H, m), 8,01 (2H, br, s), 8,36-8,52 (1H, m), 8,45 (1H, s), 9,22-9,41 (1H, br), 10,28 (1H, br, s), 11,03-11,24 (0,5H, br), 11,31-11,52 (0,5H, br).

MS (ESI) m/z : 585 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 587 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 19] cloridrato de N^1- (5- cloropiridin-2-

il)-N^2-((4S, 5R)-5- {[(5- metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}-2-oxopiperidin-4-il) etanodiamida

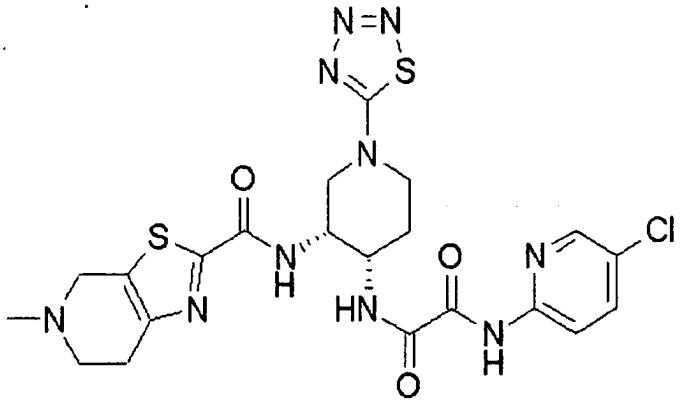


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 41 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

1H-RMN (DMSO-d_6) d: 2,47-2,59 (1H, m), 2,65-2,77 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,07-3,32 (2H, m), 3,35-3,77 (4H, m), 4,39-4,49 (3H, m), 4,69-4,73 (1H, m), 7,62 (1H, s), 8,00-8,07 (2H, m), 8,46 (1H, s), 8,75-8,82 (1H, m), 9,25-9,32 (1H, m), 10,32 (1H, d, J= 10,3 Hz), 11,60-11,73 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 492 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 494 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 20] cloridrato de N^1- (5- cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S) -3- {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}-1-([1, 2, 3, 4]tiatriazol-5-il)piperidin-4-il)etanodiamida

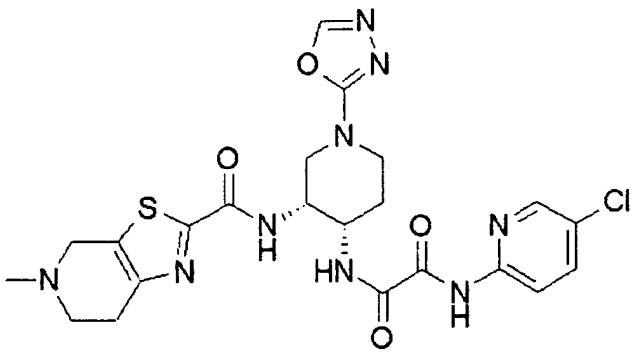


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 42 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,71-1,97 (1H, m), 2,22-2,47 (1H, m), 2,76-4,05 (7H, m), 2,89 (3H, s), 4,09-4,26 (1H, m), 4,28-4,56 (3 H, m), 4,59-4,85 (1H, m), 7,90-8,17 (1H, m), 8,02 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,78-9,06 (1H, m), 9,23-9,54 (1H, m), 10,20-10,44 (1H, m), 11,19-11,39 (0,5H, m), 11,47-11,73 (0,5H, m).

MS (ESI) m/z : 563 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 565 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 21] N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-3- {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c] piridin-2-il) carbonil]amino}-1- ([1, 3, 4] oxadiazol-2-il)piperidin-4-il) etanodiamida

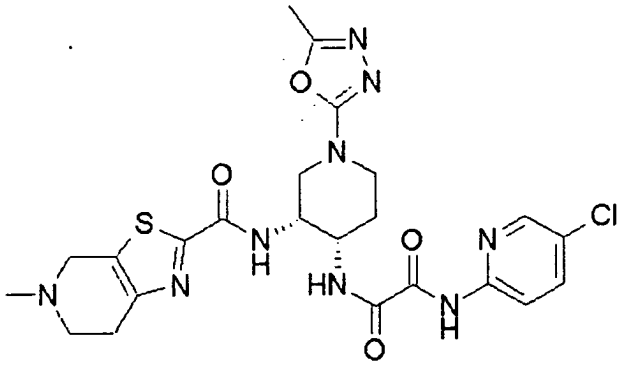


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 46 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,81-2,07 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,90-3,06 (4H, m), 3,06-3,16 (1H, m), 3,23-3,34 (1H, m), 3,43-3,53 (1H, m), 3,86 (2H, br, s), 3,97-4,30 (2H, m), 4,67-4,75 (1H, m), 7,66 (1H, br, d, J= 8,5 Hz), 7,70 (1H, dd, J= 8,8,2,4H z), 7,99 (1H, s), 8,19 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,23 (1H, br, d, J= 7,1 Hz), 8,31 (1H, d, J= 2,4 Hz), 9,69 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 546 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 548 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 22] cloridrato de N^1- (5- cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1-(5-metil-[1, 3, 4]oxadiazol-2-il)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil] amino}piperidin-4-il)etanodiamida

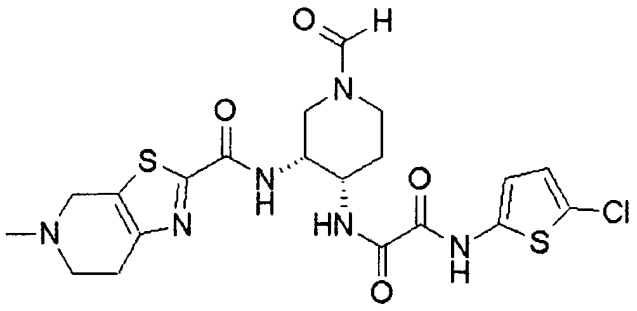


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 49 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,65-1,78 (1H, m), 2,13, 2,17 (total 3H, cada br, s), 2,20-2,36 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,01-3,15 (1H, m), 3,16-3,33 (2H, m), 3,34-3,56 (2H, m), 3,61-3,86 (2H, m), 3,90 -4,03 (1H, m), 4,18-4,35 (2H, m), 4,36-4,50 (1H, m), 4,59-4,78 (1H, m), 7,94-8,08 (2H, m), 8,44 (1H, s), 8,59 (0,5H, br, d, J= 6,6 Hz), 8,68 (0,5H, br, d, J= 5,9 Hz), 9,30 (0,5H, br, d, J= 7,8 Hz), 9,36 (0,5H, br, d, J= 6,8 Hz), 10,27, 10,31 (total 1H, cada br, s), 11,56-11,85 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 560 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 562 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 23] cloridrato de N^1- (5- clorotiofen-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1-formil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il) etanodiamida

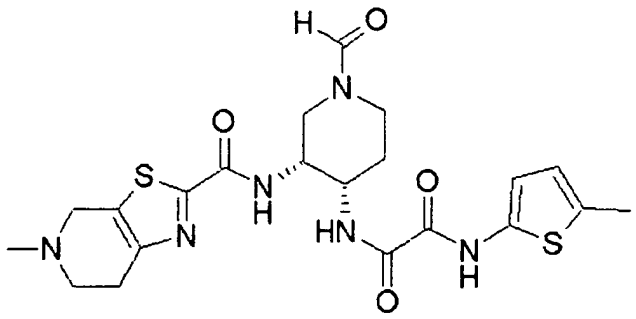


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 52 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,58-1,75 (1H, m), 1,93-2,16 (1H, m), 2,85-3,05 (0,5H, m), 2,91 (3H, s), 3,06-3,31 (3H, m), 3,32-3,5 3 (1,5H, m), 3,60-3,86 (2H, m), 3,90-4,05 (0,5H, m), 4,13-4,2 4 (1,5H, m), 4,27-4,49 (2H, m), 4,64-4,78 (1H, m), 6,89 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,93 (1H, d, J= 4,2 Hz), 7,83, 7,86 (total 0,5H, cada br, s), 8,05 (0,5H, s), 8,48-8,67 (1H, m), 9,23-9,41 (1H, m), 11, 16 -11, 53 (1H, m), 12, 34 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 511 [$(M+H)^+$, 35Cl], 513 [$(M+H)^+$, 37Cl].

[Exemplo 24] cloridrato de N^1-((3R, 4S)-1-formil-3- {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c] piridin-2-il) carbonil] amino}piperidin-4-il)-N^2-(5-metiltiofen-2-il) etanodiamida

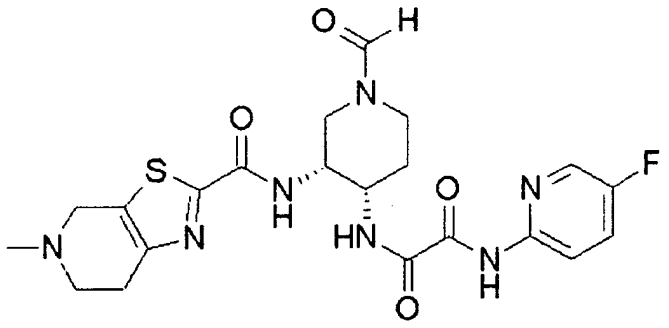


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 56 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1, 59-1,76 (1H, m), 1,95-2,20 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,96-3,04 (1H, m), 3,17-3,48 (4,5H, m), 360-3,76 (1H, m), 3,77-3,86 (0,5H, m), 3,91-4,06 (0,5H, m), 4,14-4,26 (1,5H, m), 4,27-4,38 (1H, m), 4,39-4,53 (0,5H, m), 4,69 (0,5H, br, s), 6,57 (1H, dd, J= 3,8,1,1 Hz), 6,86 (1H, d, J= 3,8 Hz), 7,86 (0,5H, br, s), 8,07 (0,5H, s), 8,51-8,71 (1H, m), 9,27 (1H, br, s), 11,44 (1H, br, s), 11,92 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 491 $(M+H)^+$.

[Exemplo 25] cloridrato de N^1-(5-fluorpiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1-formil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il) etanodiamida

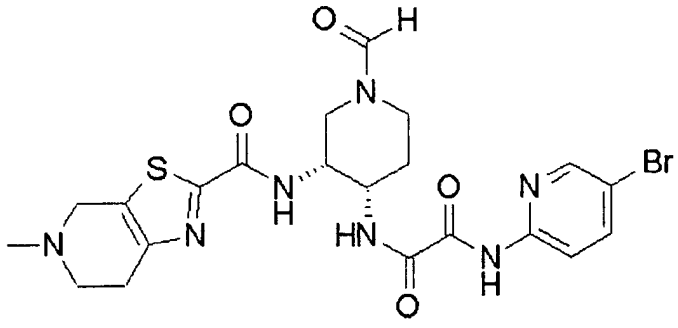


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 57 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,57-1,75 (1H, m), 1,94-2,19 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,91-3,04 (0,5H, m), 3,05-3,31 (3H, m), 3,34-3,5 9 (1,5H, m), 3,60-3,87 (2H, m), 3,91-4,09 (0,5H, m), 4,10-4,5 1 (3,5H, m), 4,61-4,79 (1H, m), 7,79-7,89 (1,5H, m), 7,98-8,0 9 (1,5H, m), 8,41 (1H, d, J= 2,9 Hz), 8,48-8,67 (1H, m), 9,26-9,4 4 (1H, m), 10,27, 10,30 (total 1H, cada br, s), 11,14-11,58 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 490 $(M+H)^+$.

[Exemplo 26] cloridrato de N^1-(5-bromopiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1-formil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il) etanodiamida

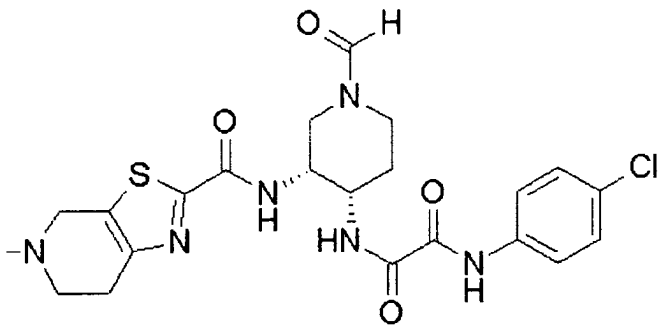


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 58 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,58-1,74 (1H, m), 1,94-2,18 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,91-3,04 (0,5H, m), 3,05-3,34 (3H, m), 3,39-3,5 2 (1,5H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 3,88-4,11 (0,5H, m), 4,14-4,4 8 (3,5H, m), 4,63-4,76 (1H, m), 7,85 (0,5H, d, J= 12, 0 Hz), 7,97 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,03-8,07 (0,5H, m), 8,11 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,46-8,64 (1H, m), 8,51 (1H, br, s), 9,26-9,44 (1H, m), 10,25, 10,30 (total 1H, cada br, s), 11,40-12,00 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 550 [$(M+H)^+$, ^{79}Br], 552 [$(M+H)^+$, ^{81}Br].

[Exemplo 27] cloridrato de N^1-(4-clorofenil)-N^2-((3R, 4S)-1-formil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il)etanodiamida



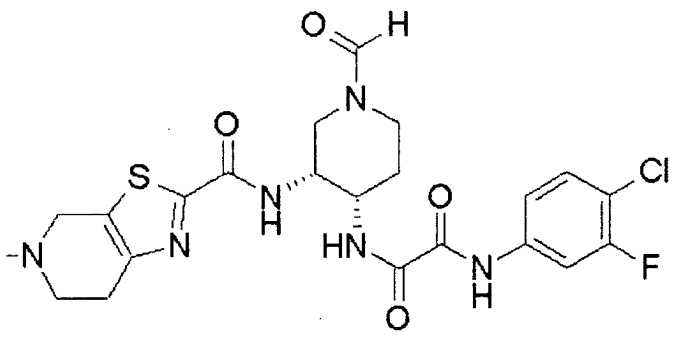
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 59 por um tratamento com ácido

clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,57-1,75 (1H, m), 1,95-2,20 (1H, m), 2,89-3,04 (0,5H, m), 2,91 (3H, s), 3,05-3,35 (3H, m), 3,37-3,54 (1,5H, m), 3,59-4,08 (2,5H, m), 4,10-4,48 (3,5H, m), 4,61-4,78 (1H, m), 7,40 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,83 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,86, 8,06 (total 1H, cada s), 8,49-8,69 (1H, m), 9,16-9,34 (1H, m), 10,83, 10,84 (total 1H, cada br, s), 11,32-11,92 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 505 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 507 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 28] cloridrato de N^1-(4-cloro-3-fluorfenil)-N^2-((3R, 4S)-1-formil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c] piridin-2-il)carbonil] amino}piperidin-4-il) etanodiamida

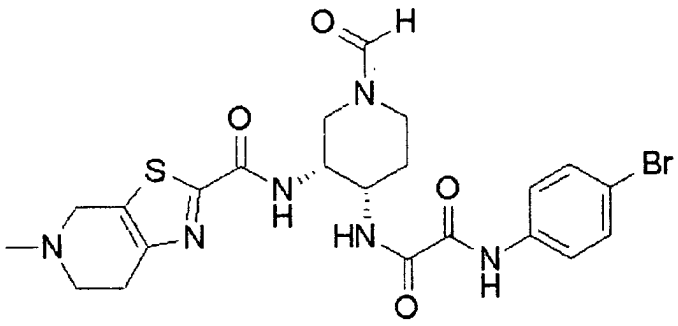


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 60 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,57-1,75 (1H, m), 1,94-2,29 (1H, m), 2,90-3,04 (0,5H, m), 2,90 (3H, s), 3,04-3,36 (3H, m), 3,39-3,8 5 (3,5H, m), 3,92-4,08 (0,5H, m), 4,12-4,49 (3,5H, m), 4,63-4,76 (1H, m), 7,56 (1H, t, J= 8,7 Hz), 7,70 (1H, br, d, J= 8,3 Hz), 7,8 1-7,96 (1,5H, m), 8,06 (0,5H, s), 8,49-8,68 (1H, m), 9,17-9,4 5 (1H, m), 11,02, 11,03 (total 1H, cada br, s), 11,32-11,94 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 523 [$(M^+ H)^+$, ^{35}Cl], 525 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 29] cloridrato de N^1-(4-bromofenil)-N^2-((3R, 4S)-1-formil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il)etanodiamida



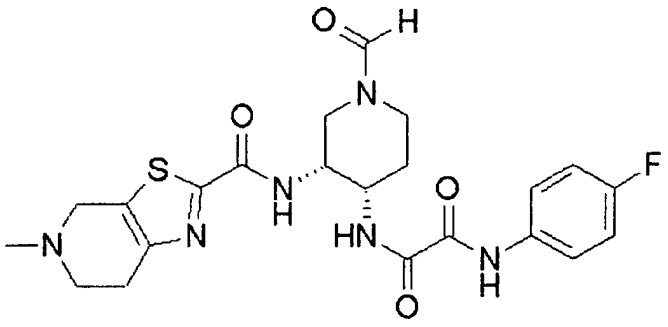
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 61 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,57-1,74 (1H, m), 1,96-2,19 (1H, m), 2,87-3,03 (0,5H, m), 2,91 (3H, s), 3,04-3,55 (4,5H, m), 3,60-3,86 (2H, m), 3,92-4,08 (0,5H, m), 4,11-4,52 (3,5H, m), 4,61-4,79 (1H, m), 7,52 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,77 (2H, d,

J= 8,5 Hz), 7,81-7,88 (0,5H, m), 8,05 (0,5H, s), 8,51-8,71 (1H, m), 9,15-9,35 (1 H, m), 10,83 (1H, s), 11,20-11,60 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 549 [$(M+H)^+$, ^{79}Br], 551 [$(M+H)^+$, ^{81}Br].

[Exemplo 30] cloridrato de N^1-(4-fluorfenil)-N^2-((3R, 4S)-1-formil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il)etanodiamida

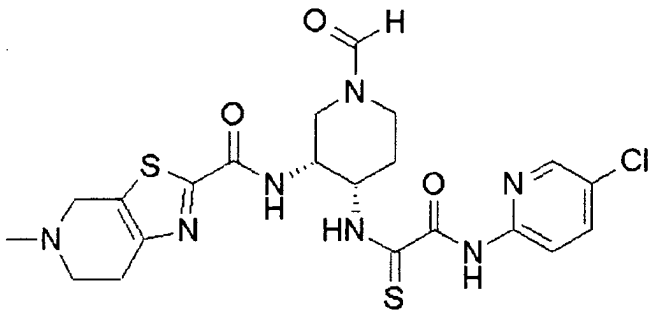


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 62 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,58-1,74 (1H, m), 1,96-2,20 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,91-3,01 (0,5H, m), 3,05-3,54 (4,5H, m), 3,60-3,86 (2H, m), 3,92-4,08 (0,5H, m), 4,12-4,52 (3,5H, m), 4,61-4,79 (1H, m), 7,18 (2H, t, J= 8,8 Hz), 7,82 (2H, dd, J= 8,8,5,1 Hz), 7,83, 8,06 (total 1H, cada, s), 8,52-8,73 (1H, m), 9,16-9,34 (1H, m), 10, 78 (1H, s), 11,19-11,66 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 489 $(M+H)^+$.

[Exemplo 31] cloridrato de N-[(3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il) amino]-2-oxoetanotioil}amino)-1-formilpiperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-carboxamida



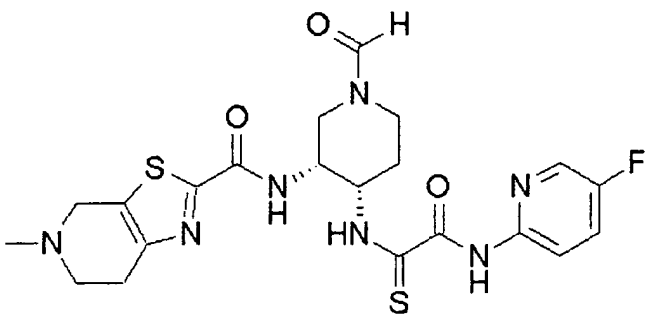
A uma solução misturada do composto obtido no exemplo de referência 63 (307 mg) em 1,4-dioxano (5 mL) e diclorometano (1 mL), uma solução de ácido clorídrico-dioxano 4 N (3 mL) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida seco por 2 horas por meio de uma bomba a vácuo. O pó resultante foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (6 mL), e o composto obtido no exemplo de referência 5 (205 mg), 1-hidroxibenzotriazol (134 mg), e cloridrato de 1- (3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (193 mg) foram adicionados e agitados por 17 horas à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida acetato de etila e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionados ao resíduo. Após extrair a mistura com acetato de etila, a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de

sódio anidro, o solvente foi destilado em baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (diclorometano:metanol = 15:1) usando sílica gel como suporte para obter uma forma livre do composto título (291 mg). A uma solução da forma livre (291 mg) em etanol (10 mL), um solução de etanol de ácido clorídrico 1 N (0,80 mL) foi adicionado, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi seco por meio de uma bomba a vácuo para obter o composto título (305 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,70-1,88 (1H, m), 2,15-2,41 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,90-3,34 (3,5H, m), 3,39-3,52 (1,5H, m), 3,55-3,89 (2H, m), 4,02-4,19 (0,5H, m), 4,25-4,54 (2,5H, m), 4,62-4,76 (1H, m), 4,77-4,90 (1H, m), 7,88 (0,5H, d, J= 10,7 Hz), 7,99-8,11 (2,5H, m), 8,45 (1H, d, J= 2,2 Hz), 8,48-8,68 (1H, m), 10,50-10,61 (1H, m), 11,09-11,23 (1H, m), 11,46-11,86 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 522 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 524 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 32] cloridrato de N-[(3R, 4S)-4-({2-[(5-flúor-2-piridinil)amino]-2-oxoetanotioil}amino)-1-formilpiperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-carboxamida

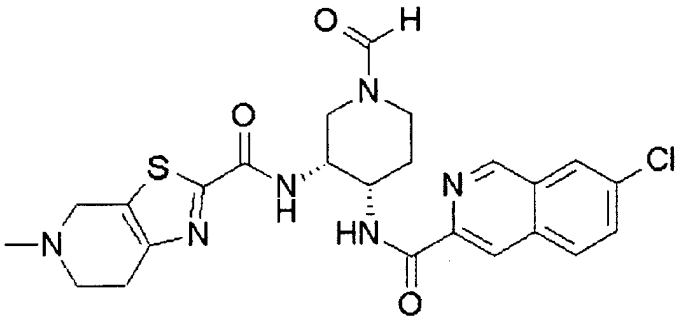


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 31, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 64 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,70-1,87 (1H, m), 2,16-2,42 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,90-3,34 (3,5H, m), 3,39-3,52 (1,5H, m), 3,62-3,91 (2H, m), 4,03-4,19 (0,5H, m), 4,28-4,54 (2,5H, m), 4,61-4,76 (1H, m), 4,76-4,90 (1H, m), 7,81-7,92 (1,5H, m), 8,03-8,1 5 (1,5H, m), 8,41 (1H, d, J= 2,7 Hz), 8,49-8,70 (1H, m), 10,48-10,58 (1H, m), 11,09-11,25 (1H, m), 11,51-11,95 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 506 $(M+H)^{+}$.

[Exemplo 33] cloridrato de 7-Cloro-N-((3R, 4S)-1-formil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il)-3-isoquinolinacarboxamida

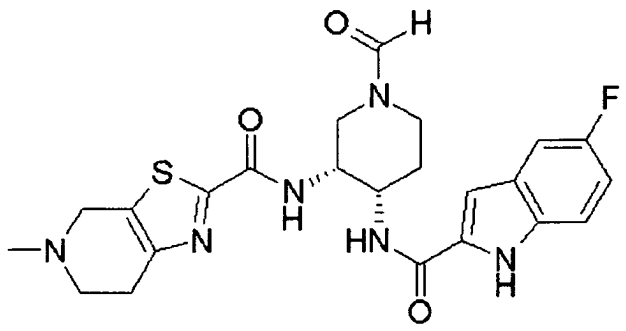


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 65 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,62-1,80 (1H, m), 2,11-2,34 (1H, m), 2,90 (3H, br, s), 2,92-3,03 (1H, m), 3,05-3,34 (3H, m), 3,39-3,5 1 (1H, m), 3,62-4,16 (2,5H, m), 4,21-4,47 (2,5H, m), 4,49-4,7 6 (2H, m), 7,81-7,93 (1,6H, m), 8,08 (0, 4H, br, s), 8,26 (1H, d, J= 8,8 Hz), 8,37 (1H, br, s), 8,62 (1H, s), 8,69-8,88 (1H, m), 9,11-9,30 (1H, m), 9,36 (1H, s), 11,32-11,76 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 513 [(M+H)$^+$, ^{35}Cl], 515 [(M+H)$^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 34] cloridrato de 5-flúor-N-((3R, 4S)-1-formil-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il)-2-indolcarboxamida



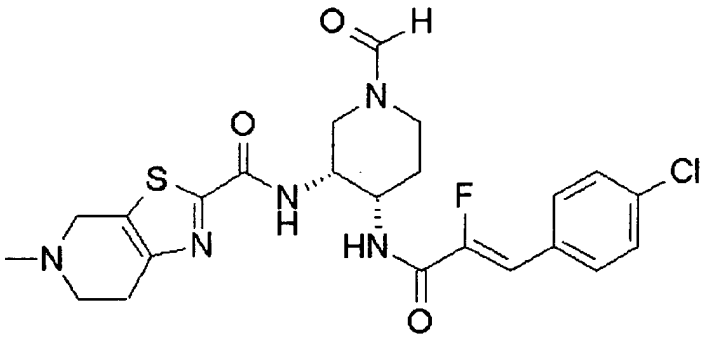
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 66 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,66-1,82 (1H, m), 1,82-2,06 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,00-3,59 (5,5H, m), 3,63-3,83 (1,5H, m), 3,87-4,14 (1H, m), 4,23-4,54 (3H, m), 4,59-4,78 (1H, m), 6,97-7,17 (2H, m), 7,34-7,47 (2H, m), 7,92 (0,5H, br, d, J=

8,1 Hz), 8,09 (0,5H, br, d, J= 3,7 Hz), 8,18-8,37 (1H, m), 8,38-8,49 (1H, m), 11,20-11,61 (1H, m), 11, 76 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z : 485 $(M+H)^+$.

[Exemplo 35] cloridrato de N-((3R, 4S)-4-{[(Z)-3-(4-clorofenil)-2-flúor-2-propenoil]amino}-1-formilpiperidin-3-il) -5- metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c] piridina-2-carboxamida



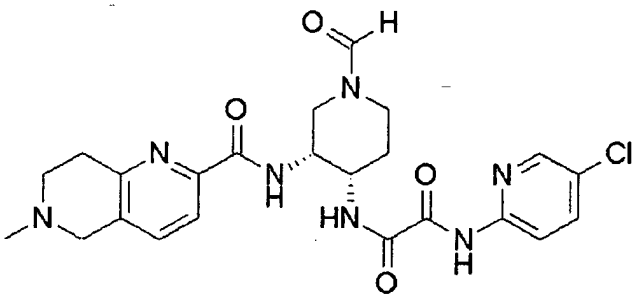
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 67 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

^{1}H-RMN (DMSO-d)d: 1,68 (1H, br, s), 1,93-2,06 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,18-3,81 (7H, m), 4,05-4,68 (5H, m), 6,93 (1H, d, J= 39,0 Hz), 7,50-7,52 (2H, m), 7,67-7,69 (2H, m), 7,89, 8,09 (total 1H, cada s), 8,37 (1H, br, s), 8,70 (1H, s), 11,79 (1H, b r, s).

MS (ESI) m/z : 506 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 508 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 36] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1-formil-3-{[(6-metil-5,6,7,8-tetraidro-[1,

6]naftiridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il)etanodiamida

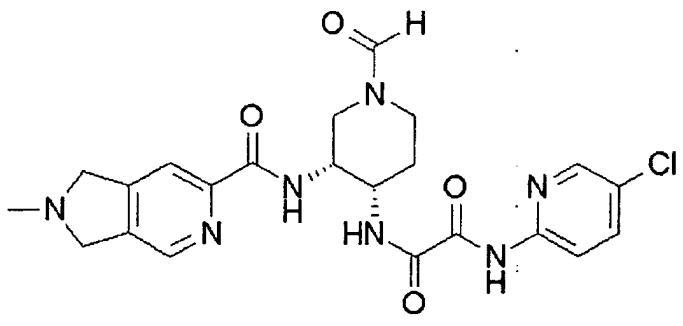


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 28 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com ácido 6-metil-5,6,7,8-tetraidro-[1, 6]naftiridina-2-carboxílico.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,61-1,83 (1H, m), 1,83-2,09 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,94-3,59 (5H, m), 3,63-3,84 (2H, m), 3,94-4,66 (5 H, m), 7,75-8,06 (4, 6H, m), 8,13 (0, 4H, d, J= 6,1 Hz), 8,30-8,4 9 (2H, m), 9,21-9,43 (1H, m), 10,28, 10,33 (total 1H, cada s), 11,50-12,01 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 500 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 502 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 37] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S) -1-formil-3-{[(2-metil-2,3-diidro-1H-pirrol [3,4-c]piridin-6-il)carbonil]amino}piperidin-4-il) etanodiamida

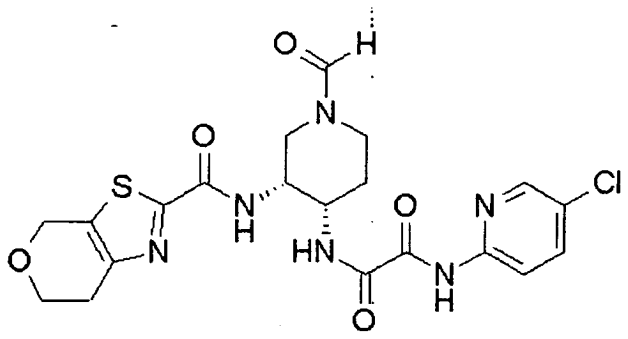


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 28 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com ácido 2-metil-2,3-diidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-6-carboxílico.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,60-1,79 (1H, m), 1,87-2,13 (1H, m), 2,92-3,05 (0,5H, m), 3,00 (3H, s), 3,11-3,34 (1H, m), 3,39-3,5 3 (0,5H, m), 3,62-3,97 (1H, m), 3,97-4,11 (0,5H, m), 4,12-4,2 3 (0,5H, m), 4,24-4,40 (2H, m), 4,45-4,63 (2H, m), 4,78-4,99 (2H, m), 7,87 (0, 55H, s), 8,00 (2H, s), 8,09 (0,45H, s), 8,11 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,45-8,61 (1H, m), 8,71 (1H, d, J= 10,5 Hz), 9,29-9,41 (1H, m), 10,27, 10,31 (total 1H, cada br, s), 11,79-12,29 (1H, m).

HRMS (FAB) m/z : 485, 1573 (Calcd. $C_{22}H_{24}{}^{35}ClN_7O_4$: 485, 1578).

[Exemplo 38] N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-3-{[(6, 7-diidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-il)carbonil] amino}-1-formilpiperidin-4-il)etanodiamida



A uma solução de cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1-formil-3-aminopiperidin-4-il) etanodiamida (97 mg), que foi obtida tratando o composto obtido no

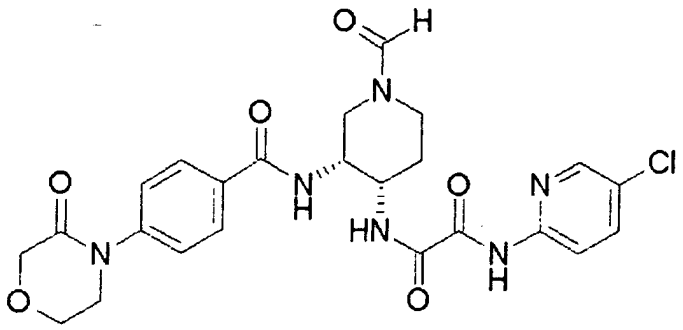
exemplo de referência 28 com ácido clorídrico, em sal de lítio do ácido N,N-dimetilformamida (4 mL), 6, 7-diidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-carboxílico (93 mg), cloridrato de 1-hidroxibenzotriazol (51 mg), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (71 mg) e trietilamina (38 μL) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 3 dias à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionado ao resíduo. A mistura foi extraída com diclorometano, e em seguida a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de ácido cítrico 10 % e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, subseqüentemente o solvente foi destilado em baixa pressão, e o resíduo foi purificado duas vezes por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 50:1 → 30:1 →

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1, 0-1,91 (1H, m), 2,00-2,21 (1H, m), 2,86-2,99 (3H, m), 3,08-3,15 (0,4H, m), 3,28-3,38 (0,4H, m), 3,47-3,56 (0,6H, m), 3,69-3,85 (0,6H, m), 3,96-4,10 (2H, m), 4,23-4,39 (1H, m), 4,48-4,67 (2H, m), 4,87 (2H, s), 7,45 (1H, br, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, dd, J= 8,8, 2,6 Hz), 7,94 (0,6H, br, d, J= 7,8 Hz), 8,04 (0,6H, s), 8,15 (0,6H, d, J= 8,8 Hz), 8,20 (0,4H, d, J= 8,8 Hz), 8,25 (0,4H, s), 8,31 (0,4H, d, J= 2,6 Hz), 8,32 (0,6H, d, J= 2,6 Hz), 8,45 (0,4H, br, d, J= 7,3 Hz), 9,70 (1H, br, s).

MS (ESI) m/z : 493 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 495 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl]

[Exemplo 39] N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-

1-formil-3-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)benzoil]amino}piperidin-4-il)etanodiamida

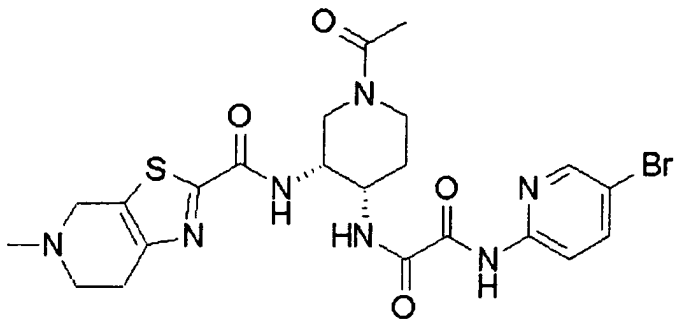


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 38, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 28 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com ácido 4-(3-oxo-4-morfolinil)benzóico.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,70 (1H, t, J= 14,9 Hz), 1,92-2,18 (1H, m), 2,90-3,10 (1H, m), 3,22-3,46 (1H, m), 3,69-3,82 (3H, m), 3,99 (2 H, t, J= 4,4 Hz), 4,09-4,26 (4H, m), 4,34 (1H, br, s), 7,51-7,56 (2H, m), 7,76-7,81 (2H, m), 7,84-8,11 (4H, m), 8,45 (1H, s), 9,00 (1H, d, J= 7,1 Hz), 10, 32 (1H, s),

MS (FAB) m/z : 529 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 531 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 40] cloridrato de N^1-((3R, 4S)-1-acetil-3- {[(5- metil -4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridin-2-il) carbonil]amino}piperidin-4-il)-N^2-(5-bromopiridin-2-il) etanodiamida

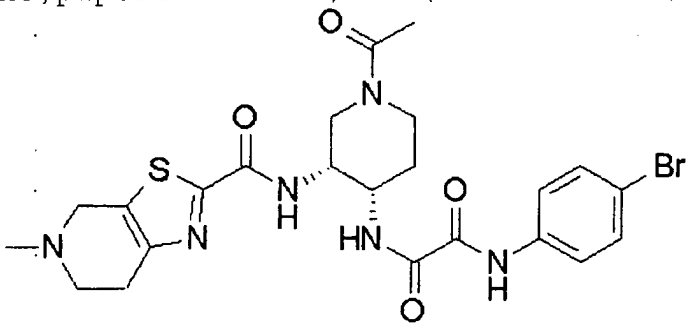


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 69 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,54-1,76 (1H, m), 1,80, 2,02 (total 3H, cada s), 1,96-2,18 (1H, m), 2,77-3,01 (0,5H, m), 2,91 (3H, s), 3,04-3,53 (5H, m), 3,61-3,78 (1H, m), 4,01-4,50 (4,5H, m), 4,62-4,78 (1H, m), 7,97 (1H, d, J= 8,6 Hz), 8,11 (1H, dd, J= 8,8, 2,5H z), 8,47-8,74 (1H, m), 8,51 (1H, d, J= 2,5 Hz), 9,18-9,47 (1H, m), 10,23-10,34 (1H, m), 11,33, 11,55 (total 1H, cada br, s).

MS (ESI) m/z : 564 [$(M+H)^+$, ^{79}Br], 5661 $(M+H)^+$, ^{81}Br].

[Exemplo 41] cloridrato de N^1-((3R, 4S)-1-acetil-3- {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c] piridin-2-il) carbonil]amino}piperidin-4-il)-N^2-(4-bromofenil)etanodiamida

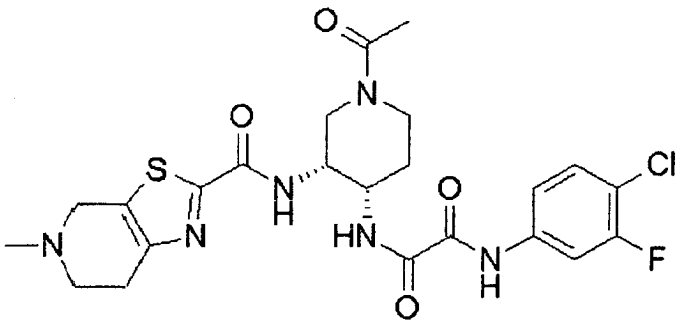


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 70 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1, 52-1,75 (1H, m), 1,79, 2,01 (total 3H, cada s), 1,93-2,20 (1H, m), 2,76-2,96 (0,5H, m), 2,90 (3H, s), 3,04-3,36 (3H, m), 3,36-3,54 (2H, m), 3,60-3,78 (1H, m), 4,01 -4,50 (4,5H, m), 4,61-4,78 (1H, m), 7,52 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,77 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,53-8,79 (1H, m), 9,07-9,39 (1H, m), 10,83 (1H, br, s), 11,53, 11,70 (total1H, cada br, s).

MS (ESI) m/z : 563 [$(M+H)^+$, ^{79}Br], 565 [$(M+H)^+$, ^{81}Br].

[Exemplo 42] cloridrato de N^1-((3R, 4S)-1-acetil-3- {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c] piridin-2-il) carbonil] amino} piperidin-4-il) -N^2- (4-cloro-3-fluorfenil) etanodiamida



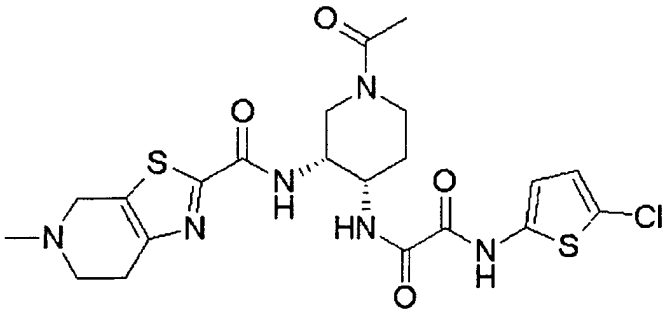
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 71 por um tratamento com ácido

clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,55-1,88 (1H, m), 1,80, 2,01 (total 3H, cada s), 1,96-2,19 (1H, m), 2,77-2,96 (0,5H, m), 2,90 (3H, s), 3,03-3,36 (3H, m), 3,36-3,78 (3H, m), 4,00-4,35 (3,5H, m), 4,3 5-4,50 (1H, m), 4,61-4,77 (1H, m), 7,56 (1H, t, J= 8,7 Hz), 7,70 (1H, br, d, J= 9,3 Hz), 7,91 (1H, dd, J= 11, 8,2,1 Hz), 8,51-8,77 (1H, m), 9,09-9,41 (1H, m), 11,01, 11,03 (total 1H, cada s), 11,62, 11,79 (total 1H, cada br, s).

MS (ESI) m/z : 537 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 539 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 43] cloridrato de N^1-((3R, 4S)-1-acetil-3- {[(5-metil-4,5,6,7- tetraidrotiazol[5,4-c] piridin-2-il) carbonil]amino}piperidin-4-il)-N^2-(5-clorotiofen-2-il) etanodiamida

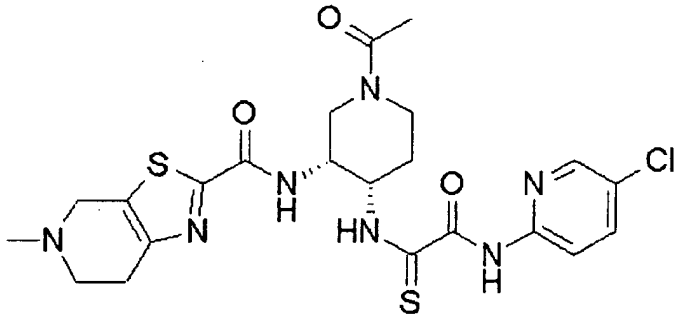


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 72 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1, 54-1,75 (1H, m), 1,80, 2,01 (total 3H, cada s), 1,94-2,15 (1H, m), 2,77-2,95 (0,5H, m), 2,82 (3H, s), 3,07-3,54 (5,5H, m), 3,63-3,74 (0,5H, m), 4,00-4,55 (5,5H, m), 6,90 (1H, d, J= 4,2 Hz), 6,93 (1H, d, J= 4,2 Hz), 8,57 (0, 4H, d, J= 7,1 Hz), 8,64 (0, 6H, d, J= 6,1 Hz), 9,21 (0,4H, d, J= 7,6 Hz), 9,36 (0,6H, d, J= 8,5 Hz), 11,25-11,78 (1H, br), 12,33 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 525 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 527 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl]

[Exemplo 44] cloridrato de N-[(3R, 4S)-1-acetil-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino) piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c] piridina-2-carboxamida

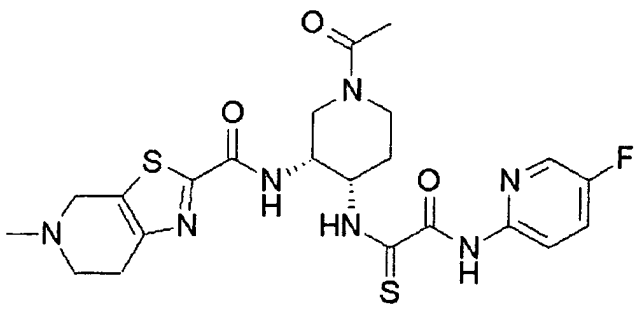


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 31, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 73 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,69-1,84 (1H, m), 1,81, 2,03 (total 3H, cada s), 2,19-2,38 (1H, m), 2,80-2,91 (0,5H, m), 2,91 (3H, s), 3,06-3,89 (6H, m), 4,12 (0,5H, br, d, J= 14,9

Hz), 4,25-4,50 (3H, m), 4,65-4,86 (2H, m), 8,02 (1H, d, J= 9,0 Hz), 8,08 (1H, d, J= 9,0 Hz), 8,45 (1H, d, J= 2,0 Hz), 8,51-8,78 (1H, m), 10,54-10,61 (1H, m), 11,02-11,24 (1H, m), MS (ESI) m/z : 536 [(M+H)$^+$, 35Cl], 538 [(M+H)$^+$, 37Cl].

[Exemplo 45] cloridrato de N-[(3R, 4S)-1-acetil-4-({2-[(5-fluorpiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino) piperidin-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c] piridina-2-carboxamida

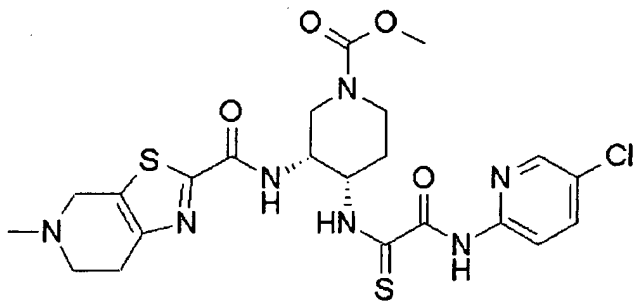


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 31, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 74 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,69-1,80 (1H, m), 1,81, 2,03 (total 3H, cada s), 2,18-2,40 (1H, m), 2,78-2,88 (0,5H, m), 2,92 (3H, br, s), 3,06-3,53 (4H, m), 3,65-4,16 (2,5H, m), 4,25-4,49 (3H, m), 4,65-4,87 (2H, m), 7,82-7,90 (1H, m), 8,07-8,14 (1H, m), 8,42 (1H, d, J= 2,7 Hz), 8,52-8,80 (1H, m), 10, 49-10, 57 (1H, m), 11, 0 2-11, 25 (1H, m), 11,28 (0,5H, br, s), 11,53 (0,5H, br, s).

MS (ESI) m/z : 520 $(M+H)^+$.

[Exemplo 46] cloridrato de éster metílico do ácido (3R, 4S)-4-{2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidina-1-carboxílico



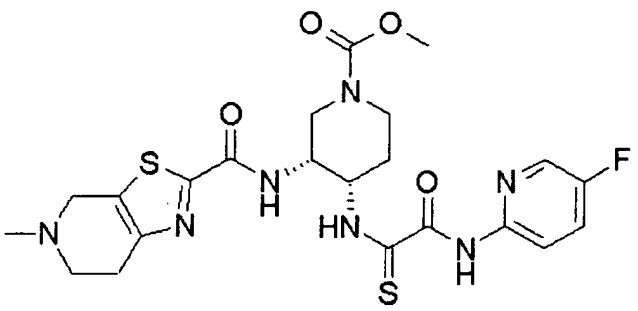
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 31, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 77 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,69-1,79 (1H, m), 2,25-2,38 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,03-3,29 (3,5H, m), 3,34-3,79 (5,5H, m), 3,86-4,00 (1H, m), 4,17 (1H, br, d, J= 11,7 Hz), 4,34-4,50 (2H, m), 4,65 -4,80 (2H, m), 8,02 (1H, d, J= 9,0 Hz), 8,08 (1H, d, J= 9,0 Hz), 8,4 5 (1H, d, J= 2,2 Hz), 8,53-8,67 (1H, m), 10,56, 10,58 (total 1H, cada s), 11,08-11,20 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 552 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 554 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 47] cloridrato de éster metílico do ácido (3R, 4S)-4-{2-[(5-fluorpiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}

amino-3- {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidina-1-carboxílico

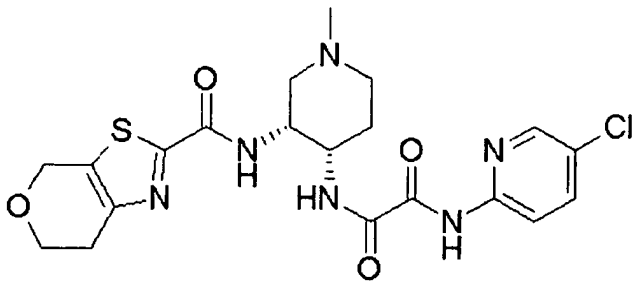


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 31, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 78 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,69-1,81 (1H, m), 2,26-2,39 (1H, m), 2,93 (3H, br, s), 3,01-3,30 (3,5H, m), 3,32-4,04 (6,5H, m), 4,19 (1H, br, d, J= 13,9 Hz), 4,35-4,49 (2H, m), 4,67-4,80 (2H, m), 7,82-7,90 (1H, m), 8,06-8,13 (1H, m), 8,42 (1H, d, J= 2,9 Hz), 8,59 (0,5H, d, J= 6,6 Hz), 8,65 (0,5H, d, J= 6,6 Hz), 10,53, 10,54 (total 1 H, cada s), 11,06-11,21 (1H, m), 11,26-11,38 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 536 $(M+H)^+$.

[Exemplo 48] cloridrato de N^1- (5- cloropiridin-2-il)-N^2- ((3R, 4S)-1-metil-3-{[(6, 7-diidro-4H-pirano [4,3-d] tiazol-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il)etanodiamida

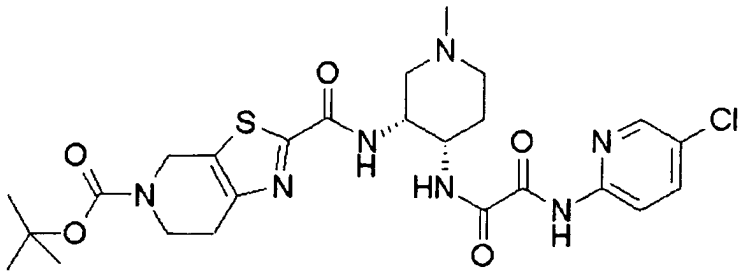


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 1, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 18 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com sal de lítio do ácido 6, 7-diidro-4H-pirano [4,3-d] tiazol-2-carboxílico.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1, 78-1,90 (1H, m), 2,01-2,22 (1H, m), 2,9-2,48 (1H, m), 2,76-2,95 (5H, m), 3,11-3,69 (3H, m), 3,91-4,01 (2H, m), 4,20-4,37 (1H, m), 4,53-4,66 (1H, m), 4,84 (2H, br, s), 8,00 (1H, d, J= 1,7 Hz), 8,01-8,08 (1H, m), 8,44-8,47 (1H, m), 8,88 (0,6H, d, J= 8,1 Hz), 9,13 (0, 4H, d, J= 7,6 Hz), 9,20 (0,4H, d, J= 8,1 Hz), 9,44 (0,6H, d, J= 8,1 Hz), 9,75-9,96 (0,6H, br), 10, 25 (0,6H, s), 10,37 (0,4H, s), 10,59-10,79 (0,4H, m).

MS (ESI) m/z : 479 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 481 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 49] éster terc-butílico do ácido 2-[N-((3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-metilpiperidin-3-il)carbamoil]-6, 7-diidro-4H-tiazol [5,4-c]piridina-5-carboxílico

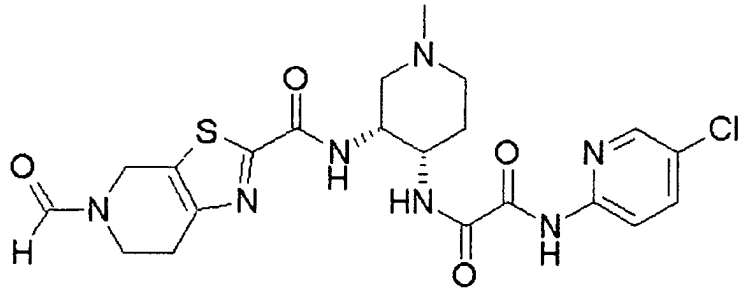


O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 38, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 18 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com sal de lítio do ácido 5-(terc-butoxicarbonil) -6, 7-diidro-4H-tiazol[5,4-c]piridina-2-carboxílico.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,50 (9H, s), 1,79-1,93 (1H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,11-2,25 (1H, m), 2,29-2,47 (1H, m), 2,33 (3H, br, s), 2,83-3,03 (4H, m), 3,70-3,86 (2H, m), 3,92-4,06 (1H, m), 4,48-4,60 (1H, m), 4,65-4,80 (2H, m), 7,66-7,75 (1H, m), 7,96-8,10 (1H, m), 8,16-8,37 (3H, m), 9,81 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 578 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 580 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 50] cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-{(3R, 4S)-3- [(5-formil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridin-2-il)carbonilamino]-1-metilpiperidin-4-il}etanodiamida



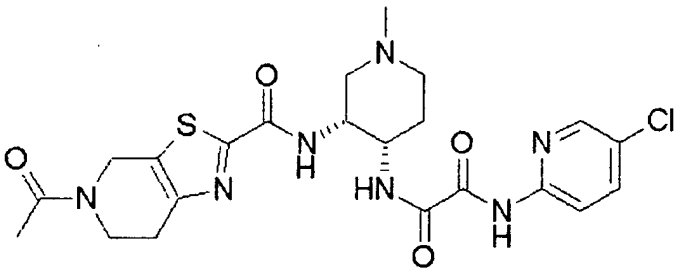
A uma solução do composto obtido no exemplo 49 (197 mg) em dioxano (5 mL), uma solução de ácido clorídrico-dioxano 4 N (6 mL) e metanol (3 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 5 horas à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e o resíduo foi seco por toda a noite à temperatura ambiente por meio de uma bomba a vácuo. O resíduo foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (12 mL), e ácido fórmico (75 µL), 1-hidroxi-benzotriazol (95 mg), cloridrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (273 mg), e trietilamina (240 µL) foram adicionados e agitados por 3 dias à temperatura ambiente. O solvente foi destilado em baixa pressão, e em seguida diclorometano e uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio foram adicionados ao resíduo. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (diclorometano:metanol = 20:1, 10:1) para obter um forma livre do composto título (86 mg). A uma solução da forma livre (86 mg) em etanol (10 mL), uma solução de ácido clorídrico-etanol 1 N (180 µL) foi adicionado, e o solvente foi destilado em baixa pressão. O resíduo foi dissolvido em etanol (cerca de 2 mL), subseqüentemente éter foi adicionado, e o matéria insolúvel foi coletada por filtração. O resultante sólido foi dissolvido em etanol, e em seguida o solvente foi destilado em baixa pressão para obter o composto título (64 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,84 (0,5H, br, d, J= 13, 4 Hz), 2,00-2,25 (1H, m), 2,31-2,49 (0,5H, m), 2,79 (3H, br,

s), 2,85-2,99 (2H, m), 3,11-3,56 (3H, m), 3,57-3,67 (1H, m), 3,69-3,83 (2H, m), 4,1 9-4,29 (0,5H, m), 4,31-4,39 (0,5H, m), 4,52-4,68 (1H, m), 4,7 1, 4,77 (total 2H, cada br, s), 7,98-8,08 (1H, m), 8,00 (1H, s), 8,15-8,24 (1H, m), 8,45 (1H, br, s), 8,85-8,96 (0,6H, m), 9,12 (0,4 H, br, d, J= 7,6 Hz), 9,14-9,23 (0,4H, m), 9,41 (0,6H, br, d, J= 7,6 Hz), 9,81-10,03 (0,5H, m), 10,24, 10,33, 10,35 (total 1H, cada s), 10,61-10,79 (0,5H, m).

MS (ESI) m/z : 506 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 508 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 51] cloridrato de N1-{(3R, 4S)-3-[(5-acetil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c] piridin-2-il) carbonilamino]-1-metilpiperidin-4-il}-N^2-(5-cloropiridin-2-il) etanodiamida



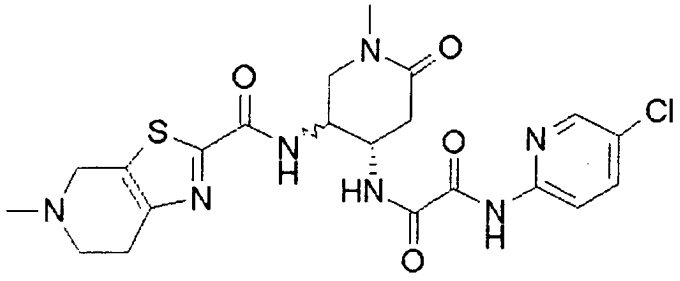
O composto título foi obtido da mesma maneira descrita no método no exemplo 50, desprotegendo o composto obtido no exemplo 49 por um tratamento com ácido clorídrico, e reagindo o produto de desproteção com cloreto de acetila.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,79-1,94 (0,5H, m), 2,01-2,26 (4H, m), 2,33-2,48 (0,5H, m), 2,78 (3H, s), 2,79-2,99 (2H, m), 3,10-3,91 (6H, m), 4,18-4,29 (0,5H, m), 4,31-4,40 (0,5H, m), 4,53-4,89 (3H, m), 8,00 (1H, s), 8,01-8,08 (1H, m), 8,44

(1H, s), 8,86-8,96 (0,5H, m), 9,04-9,22 (1H, m), 9,33-9,45 (0,5H, m), 10, 05-10, 39 (1,5H, m), 11, 06-11, 31 (0,5H, m).

MS (ESI) m/z : 520 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 522 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 52] N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((4S)-1-metil-5- {[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}-2-oxopiperidin-4-il)etanodiamida



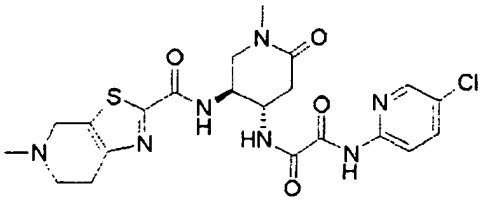
O composto título foi obtido as uma mistura de estereoisômeros na posição 5 (cerca de 1:1.7) da mesma maneira descrita no método no exemplo 38, desprotegendo o composto obtido no exemplo de referência 82 por um tratamento com ácido clorídrico, e condensando o produto de desproteção com o composto obtido no exemplo de referência 6.

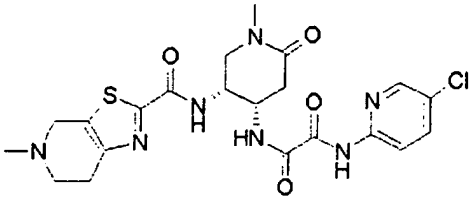
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2,54-2,69 (2H, m), 2,81 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,06-3,55 (5H, m), 3,68 (1H, br, s), 4,33-4,57 (3H, m), 4,64-4,76 (1H, m), 7,97-8,05 (2H, m), 8,42-8,48 (1H, m), 8,87-9,39 (2H, m), 10,26-10,29 (1H, m), 11,33-11,56 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 506 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 508 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

[Exemplo 53] N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((4S, 5S)-1-metil-5-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-

2-il)carbonil]amino}-2-oxopiperidin-4-il)etanodiamida e N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((4S, 5R)-1-metil-5-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol [5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}-2-oxopiperidin-4-il)etanodiamida





O composto obtido no exemplo 52 (422 mg) foi purificado por CHIRALPAK-AS (diâmetro: 2 cm, comprimento: 25 cm, eluente: um solvente misturado de hexano:etanol:dietilamina = 100:100:1), e os dois diastereômeros foram separados. O componente a ser primeiramente eluído (isômero A, 143 mg) foi obtido na forma de um sólido amarelo desbotado, e o componente a ser eluído por último (isômero B, 120 mg) foi obtido na forma de um sólido amarelo. Os componentes foram respectivamente purificados por cromatografia preparativa de camada delgada (densidade: 1 mm, diclorometano:metanol = 92:8) para obter o isômero A (60 mg) e o isômero B (35 mg).

Isômero A:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2,48 (3H, s), 2,63 (1H, dd, J= 17,2, 10,8 Hz), 2,74-3,03 (8H, m), 3,38 (1H, dd, J= 12,0, 10,0 Hz), 3,57-3,74 (3H, m), 4,37-4,48 (1H, m), 4,51-4,61 (1H, m), 7,55 (1H, d, J= 8,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J= 8,8, 2,7 Hz), 7,90 (1H, d, J= 8,6 Hz), 8,11 (1H, d d, J= 8,8, 0,6 Hz), 8,28 (1H, dd, J= 2,6, 0,6 Hz), 9,64 (1H, s).

HR-MS (EI) : 505, 1301 (Calculado para $C_{21}H_{24}$ $^{35}C_1N_7O_4S$:

505, 1299).

Isômero B:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2,52 (3H, s), 2,59-2,67 (1H, m), 2,77-3,04 (8H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 3,62-3,83 (3H, m), 4,50-4,57 (1H, m), 4,73-4,79 (1H, m), 7,71 (1H, dd, J= 8,9, 2,7 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,17 (1H, dd, J= 8,9 Hz), 8,27 (1H, d, J= 7,4 Hz), 8,31 (1H, d, J= 2,7 Hz), 9,73 (1H, s).

HR-MS (EI): 505, 1313 (Calculado para $C_{21}H_{24}$ $^{35}ClN_7O_4S$: 505, 1299).

[Exemplo teste 1] Determinação de efeito inibitório de FXa humano (valor de IC_{50})

A cada poço de uma microplaca de 96-poços, 10 μL de soluções DMSO 5 % de cada composto teste, cujas concentrações foram apropriadamente preparadas etapa por etapa, 40 μL de tampão Tris (Tris 100 mM, cloreto de potássio 200 mM, BSA 0,2 %, pH 7,4), e 10 μL de 0,0625 FXa humano U/mL (Enzyme Research Labolatories, Inc., dissolvido e diluído com tampão Tris) foram adicionados, e 40 μL de um solução aquosa de S-2222 750 μM (Chromogenix Co.) foi adicionado. Absorbância a 405 nm foi medida por 10 minutos à temperatura ambiente para determinar um aumento na absorbância (ΔOD/min). Como um controle, tampão Tris foi usado no lugar do composto teste.

A taxa de inibição (%) na concentração final do composto teste calculado usando a equação seguinte e a concentração final do composto teste foram colocados em gráfico como ordenada e como abscissa, respectivamente em um papel

de probabilidade normal logarítimica, para determinar a dose de inibição 50 % (valor de IC^{50}).

Taxa de inibição (%) = (1 - (ΔOD/min) de composto teste ÷ (ΔOD/min) de controle) × 100

(Resultados) Na Tabela 1 é demonstrado que os compostos de acordo com a presente invenção têm um efeito de inibição de FXa potente.

[Exemplo teste 2] Determinação de tempo de protrombina (PT)

Plasma sangüíneo humano (50 μL) foi adicionado a 50 μL de cada composto teste dissolvido em salina fisiológica/DMSO 4%, e a mistura foi pré-incubada a 37 °C por 1 minuto. Subseqüentemente, 100 μL de 0,5 U/mL Tromboplastina C Plus (Dade Behring) foi adicionado para iniciar a reação. O tempo de coagulação foi medido usando micro coagulômetro Amelung KC-10A (MC Medical). Como um controle, salina fisiológica/DMSO 4% foi usada no lugar do composto teste. A concentração na qual PT é dobrada (PTCT2) foi calculada por regressão linear. O resultados são apresentados na Tabela 1.

[Exemplo teste 3] Teste para administração oral

A um macaco que foi jejuado durante 15 horas, cada composto teste foi oralmente administrado em uma forma livre em uma dose de 1 mg/2 mL/kg. O composto teste foi dissolvido ou suspenso em uma solução de metil celulose 0,5%. Antes e 0,5, 1, 2, 4, 8 e 24 horas após a administração, o sangue foi coletado em uma razão em peso de 9 volumes até 1 volume de 3,13 citrato de tri-sódio diidratado (total 1 mL). O sangue foi centrifugado (3000 rpm, 10 minutos, 4 °C), e o plas-

ma foi coletado por separação. O plasma separado foi pré-tratado, e foi submetido a medições com HPLC/MS/MS, para calcular a concentração plasmática das áreas sob pico do material padrão interno e o composto teste dado por cromatografia SRM usando uma curva de calibração. Os resultados são apresentados na tabela 1.

Além do mais, para os exemplos testes 1 a 3, cloridrato de N^1-(5-cloropiridin-2-il)-N^2-((3R, 4S)-1-(2-metoxiacetil)-3-{[(5-metil-4,5,6,7-tetraidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}piperidin-4-il) etanodiamida (composto A)(Exemplo 259 descrito em WO 2004/058715) foi usado como um controle positivo.

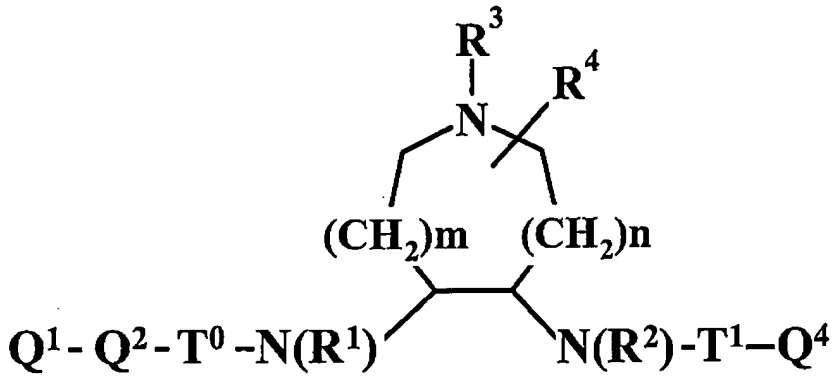
[Tabela 1]

composto Teste	FXa IC_{50} (nM)	PTCT2 (μM)	AUC (ng.h/mL)
Exemplo 8	2,2	0,26	826
Exemplo 9	1,6	0,25	482
Exemplo 23	0,9	0,14	899
Exemplo 38	3,0	0,50	880
Composto A	2,3	0,37	157

Como é óbvio da tabela 1, o composto da presente invenção tem efeitos inibitórios de FXa excelentes e efeitos anticoagulantes potentes, e apresenta excelente absorbabilidade oral.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela fórmula geral (1) :



(1)

um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

R^1 e R^2 cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi;

Q^1 representa um grupo hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

Q^2 representa uma ligação simples, um grupo alquileno de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquenileno de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo alquileno de cadeia

linear ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo hidrocarboneto de 5 a 6 membros cíclico, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído;

R^3 e R^4 são substituídos no átomo de carbono ou átomo de nitrogênio no anel, e cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um átomo de halogênio, um grupo halogenoalquila, um grupo ciano, um grupo cianoalquila, um grupo amino, um grupo aminoalquila, um grupo N-alquilaminoalquila, um grupo N,N-dialquilaminoalquila, um grupo acila, um grupo acilalquila, um grupo acilamino que pode ser substituído, um grupo alcoxiimino, um grupo hidroxiimino, um grupo acilaminoalquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo hidroxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alcoxicarbonilalquila, um grupo alcoxicarbonilalquilamino, um grupo carboxialquilamino, um grupo alcoxicarbonilamino, um grupo alcoxicarbonilaminoalquila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N-

alquenilcarbamoíla, um grupo N-alquenilcarbamoilalquila, um grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoíla, um grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoilalquila, um grupo N-alcoxicarbamoíla, um grupo N-alquil-N-alcoxicarbamoíla, um grupo N-alcoxicarbamoilalquila, um grupo N-alquil-N-alcoxicarbamoilalquila, um grupo carbazoíla que pode ser substituído por 1 a 3 grupos alquila, um grupo alquilsulfonila que pode ser substituído com um átomo de halogênio, um grupo alquilsulfonilalaquila, um grupo carbonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo carbamoilalquila, um grupo N-alquilcarbamoilalquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilalquila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo carbamoiloxialquila, um grupo N-alquilcarbamoiloxialquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoiloxialquila, um grupo carbonilalquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo carboniloxialquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo arila, um grupo aralquila, um grupo heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo alquila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo arilsulfonilamino, um grupo alquilsulfonilaminoalquila, um grupo arilsulfonilaminoalquila, um grupo alquilsulfonilaminocarbonila, um grupo arilsulfonilaminocarbonila, um grupo alquilsulfonilaminocarbonilalquila, um grupo

arilsulfonilaminocarbonilalquila, um grupo oxo, um grupo carbamoiloxi, um grupo aralquiloxi, um grupo carboxialquiloxi, um grupo alcoxicarbonilalquiloxi, um grupo aciloxi, um grupo aciloxialquila, um grupo arilsulfonila, um grupo alcoxicarbonilalquilsulfonila, um grupo carboxialquilsulfonila, um grupo alcoxicarbonilacila, um grupo alcoxialquiloxicarbonila, um grupo hidroxiacila, um grupo alcoxiacila, um grupo halogenoacila, um grupo carboxiacila, um grupo aminoacila, um grupo aciloxiacila, um grupo aciloxialquilsulfonila, um grupo hidroxialquilsulfonila, um grupo alcoxialquilsulfonila, um grupo sulfonila heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo N-alquilaminosulfonila, um grupo N,N-dialquilaminosulfonila, um grupo oxi heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo N-alquilaminoacila, um grupo N,N-dialquilaminoacila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilacila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilsulfonila que pode ter um substituinte no grupo alquila, um grupo alquilsulfonilacila, um grupo N-arilcarbamoíla, um grupo carbamoíla heterocíclico de N-3 a 6 membros, um grupo N-alquil-N-arilcarbamoíla, um grupo carmaboíla heterocíclico N-alquila-N de 3 a 6 membros, um grupo N-arilcarbamoilalquila, um grupo carbamoilalquila heterocíclico de N-3 a 6 membros, um grupo N-alquil-N-arilcarbamoilalquila, um grupo carbamoilalquila heterocíclico N-alquila-N de 3 a 6 membros, um grupo N-alquilaminooxalila, um grupo N,N-dialquilaminooxalila, um

grupo aminocarbotioíla, um grupo N-alquilaminocarbotioíla, um grupo N,N-dialquilaminocarbotioíla, um grupo alcoxialquil(tiocarbonila), um grupo alquiltioalquila, um grupo N-acil-N-alquilaminoalquila ou um grupo oxo, ou R^3 e R^4 são unidos para representar um grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono, um grupo alquenileno tendo 2 a 5 átomos de carbono, um grupo alquilenodioxi tendo 1 a 5 átomos de carbono, ou um grupo carbonildióxi;

m e n cada um independentemente representa um número inteiro de 0 a 3;

Q^4 representa um grupo arila que pode ser substituído, um grupo arilalquenila que pode ser substituído, um grupo arilalquinila que pode ser substituído, um grupo heteroarila que pode ser substituído, um grupo heteroarilalquenila que pode ser substituído, um grupo hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado, que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado, que pode ser substituído;

T^0 representa um grupo carbonila ou um grupo tiocarbonila; e

T^1 representa um grupo carbonila, um grupo sulfonila, um grupo a -C(=O)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')-, um grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')- (em que R' representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi), um grupo -C(=O)-A^1-N(R")- (em que A^1 representa um grupo alquileno C_{1-5} que pode ser substituído; e R" representa um

átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi), um grupo -C(=O)-NH-, um grupo -C(=S)-NH-, um grupo -C(=O)-NH-NH-, um grupo -C(=O)-A^2-C(=O)- (em que A^2 representa uma ligação simples ou um grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono), um grupo -C(=O)-A^3-C(=O)-NH- (em que A^3 representa um grupo alquileno tendo 1 a 5 átomos de carbono), um grupo -C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b) -, um grupo -C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)- (em que R^a representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo alcanoíla; e R^b representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi), um grupo -C(=O)-N=N-, um grupo -C(=S)-N=N-, um grupo -C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)- (em que R^c representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alcanoíla, um grupo arila ou um grupo aralquila; e R^d representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi), um grupo -C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)- (em que R^e e R^f cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alcanoíla ou um grupo alquil(tiocarbonila); e R^g representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi), um grupo -C(=O)-NH-C(=O)-, um grupo -C(=S)-NH-C(=O)-, um grupo -C(=O)-NH-C(=S)-, um grupo -C(=S)-NH-C(=S)-, um grupo -C(=O)-NH-SO_2-, um grupo -SO_2-NH-, um grupo -C(=NCN)-NH-C(=O)-, um grupo -C(=S)-C(=O)- ou um grupo tiocarbonila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que na

fórmula (1), o grupo Q^4 é selecionado de um grupo fenila que pode ser substituído, um grupo naftila que pode ser substituído, um grupo antrila que pode ser substituído, um grupo fenantrila que pode ser substituído, um grupo estirila que pode ser substituído, um grupo feniletinila que pode ser substituído, um grupo piridila que pode ser substituído, um grupo piridazinila que pode ser substituído, um grupo pirazinila que pode ser substituído, um grupo furila que pode ser substituído, um grupo tienila que pode ser substituído, um grupo pirrolila que pode ser substituído, um grupo tiazolila que pode ser substituído, um grupo oxazolila que pode ser substituído, um grupo pirimidinila que pode ser substituído, um grupo tetrazolila que pode ser substituído, um grupo tieniletenila que pode ser substituído, um grupo piridiletenila que pode ser substituído, um grupo indenila que pode ser substituído, um grupo indanila que pode ser substituído, um grupo tetraidronaftila que pode ser substituído, um grupo naftila que pode ser substituído, um grupo benzofurila que pode ser substituído, um grupo isobenzofurila que pode ser substituído, um grupo benzotienila que pode ser substituído, um grupo indolila que pode ser substituído, um grupo indolinila que pode ser substituído, um grupo isoindolila que pode ser substituído, um grupo isoindolinila que pode ser substituído, um grupo indazolila que pode ser substituído, um grupo quinolila que pode ser substituído, um grupo diidroquinolila que pode ser substituído, um grupo 4-oxodiidroquinolila (diidroquinolin-4-ona) que pode ser substituído, um grupo tetraidroquinolila

que pode ser substituído, um grupo isoquinolila que pode ser substituído, um grupo tetraidroisoquinolila que pode ser substituído, um grupo cromenila que pode ser substituído, um grupo cromanila que pode ser substituído, um grupo isocromanila que pode ser substituído, um grupo a 4H-4-oxobenzopiranila que pode ser substituído, um grupo 3,4-diidro-4H-4-oxobenzopiranila que pode ser substituído, um grupo 4H-quinolidinila que pode ser substituído, um grupo quinazolinila que pode ser substituído, um grupo diidroquinazolinila que pode ser substituído, um grupo tetraidroquinazolinila que pode ser substituído, um grupo quinoxalinila que pode ser substituído, um grupo tetraidroquinoxalinila que pode ser substituído, um grupo cinolinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrocinolinila que pode ser substituído, um grupo indolidinila que pode ser substituído, um grupo tetraidroindolidinila que pode ser substituído, um grupo benzotiazolila que pode ser substituído, um grupo tetraidrobenzotiazolila que pode ser substituído, um grupo benzoxazolila que pode ser substituído, um grupo benzisotiazolila que pode ser substituído, um grupo benzisooxazolila que pode ser substituído, um grupo benzimidazolila que pode ser substituído, um grupo naftilidinila que pode ser substituído, um grupo tetraidronaftilidinila que pode ser substituído, um grupo tienopiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotienopiridila que pode ser substituído, um grupo tiazolopiridila que pode ser substituído, um grupo

tetraidrotiazolopiridila que pode ser substituído, um grupo tiazolopiridazinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotiazolopiridazinila que pode ser substituído, um grupo pirrolopiridila que pode ser substituído, um grupo diidropirrolopiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidropirrolopiridila que pode ser substituído, um grupo pirrolopirimidinila que pode ser substituído, um grupo diidropirrolopirimidinila que pode ser substituído, um grupo piridoquinazolinila que pode ser substituído, um grupo diidropiridoquinazolinila que pode ser substituído, um grupo piridopirimidinila que pode ser substituído, um grupo tetraidropiridopirimidinila que pode ser substituído, um grupo piranotiazolila que pode ser substituído, um grupo diidropiranotiazolila que pode ser substituído, um grupo furopiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidrofuropiridila que pode ser substituído, um grupo oxazolopiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidrooxazolopiridila que pode ser substituído, um grupo oxazolopiridazinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrooxazolopiridazinila que pode ser substituído, um grupo pirrolotiazolila que pode ser substituído, um grupo diidropirrolotiazolila que pode ser substituído, um grupo pirrolooxazolila que pode ser substituído, um grupo diidropirrolooxazolila que pode ser substituído, um grupo tienopirrolila que pode ser substituído, um grupo tiazolopirimidinila que pode ser substituído, um grupo 4-oxo-tetraidrocinolinila que pode ser substituído, um grupo 1,2,4-benzotiadiazinila que pode ser substituído, um grupo

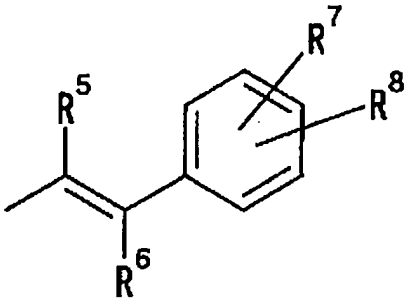
1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinila que pode ser substituído, um grupo 1,2,4-benzoxadiazinila que pode ser substituído, um grupo ciclopentapiranila que pode ser substituído, um grupo tienofuranila que pode ser substituído, um grupo furanopiranila que pode ser substituído, um grupo piridooxazolila que pode ser substituído, um grupo pirazolooxazolila que pode ser substituído, um grupo imidazotiazolila que pode ser substituído, um grupo imidazopiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidroimidazopiridila que pode ser substituído, um grupo pirazinopiridazinila que pode ser substituído, um grupo benzisoquinolila que pode ser substituído, um grupo furocinolila que pode ser substituído, um grupo pirazolotiazolopiridazinila que pode ser substituído, um grupo tetraidropirazolotiazolopiridazinila que pode ser substituído, um grupo hexaidrotiazolopiridazinopiridazinila que pode ser substituído, um grupo imidazoriazinila que pode ser substituído, um grupo oxazolopiridila que pode ser substituído, um grupo benzoxepinila que pode ser substituído, um grupo benzazepinila que pode ser substituído, um grupo etraidrobenzazepinila que pode ser substituído, um grupo benzodiazepinila que pode ser substituído, um grupo benzotriazepinila que pode ser substituído, um grupo tienoazepinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotienoazepinila que pode ser substituído, um grupo tienodiazepinila que pode ser substituído, um grupo tienotriazepinila que pode ser

substituído, um grupo tiazoloazepinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotiazoloazepinila que pode ser substituído, um grupo 4,5,6,7-tetraidro-5,6-tetrametilenotiazolopiridazinila que pode ser substituído, e um grupo 5,6-trimetileno 4,5,6,7-tetraidrotiazolopiridazinila que pode ser substituído.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, um sal deste, um solvato do composto ou do sal, ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo Q^4 tem um a três substituintes selecionados de um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo halogenoalquila, um grupo amino, um grupo ciano, um grupo aminoalquila, um grupo nitro, um grupo hidroxialquila, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo alcoxicarbonilalquila, um grupo acila, um grupo amidino, um grupo hidroxiamidino, um grupo alquila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alcóxi de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo amidino substituído com um grupo alquila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo amidino substituído com um grupo alcóxi de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo amidino substituído com um grupo alcoxicarbonila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 2 a 7 átomos de carbono, um grupo alquenila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo alquinila de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono,

um grupo alcoxicarbonila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla substituído no átomo de nitrogênio com um grupo alquila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo mono- ou dialquilamino substituído com um grupo alquila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono, e um grupo heterocíclico contendo nitrogênio de 5 a 6 membros.

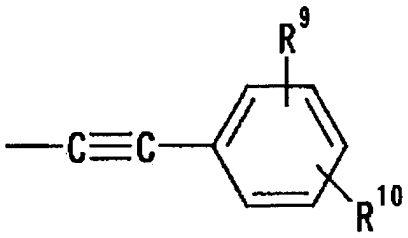
4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que na fórmula (1), o grupo Q^4 representa qualquer um dos seguintes grupos:



(a)

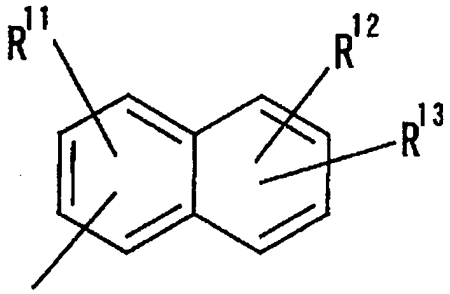
em que R^5 e R^6 cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alcoxicarbonilalquila, ou um grupo fenila que pode ser substituído com um grupo ciano, um grupo

hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alcóxi; e R^7 e R^8 cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino ou um grupo alcoxicarbonilalquila;



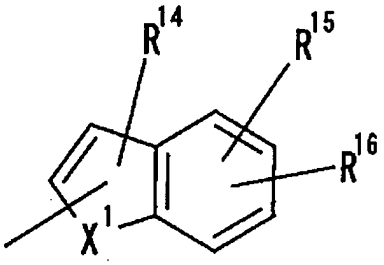
(b)

em que R^9 e R^{10} cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino ou um grupo alcoxicarbonilalquila;



(c)

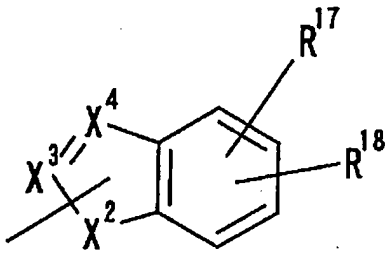
em que R^{11}, R^{12} e R^{13} cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino ou um grupo alcoxicarbonilalquila;



(d)

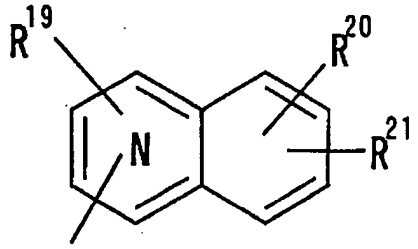
em que X^1 representa CH_2, CH, NH, NOH, N, O ou S; R^{14}, R^{15} e R^{16} cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi,

um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino ou um grupo alcoxicarbonilalquila;



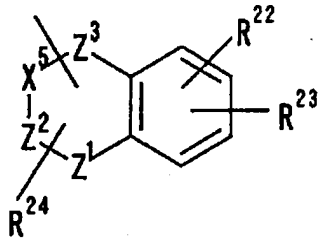
(e)

em que X^2 representa NH, N, O ou S; X^3 representa N, C ou CH; X^4 representa N, C ou CH; R^{17} e R^{18} cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino ou um grupo alcoxicarbonilalquila, desde que os casos onde X^3 e X^4 intercambiavelmente representam C e CH, e onde ambos representam C ou CH sejam excluídos;



(f)

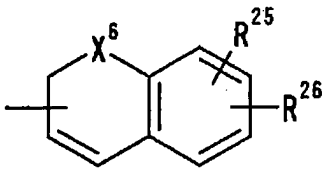
em que N indica que 1 ou 2 átomos de carbono do anel substituído com R^{19} foram substituídos com um átomo de nitrogênio; e R^{19}, R^{20} e R^{21} cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino ou um grupo alcoxicarbonilalquila;



(g)

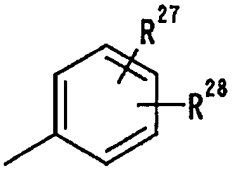
em que X^5 representa CH_2, CH, N ou NH; Z^1 representa N, NH ou O; Z^2 representa CH_2, CH, C ou N; Z^3 representa CH_2, CH, S, SO_2 ou C=O; X^5-Z^2 indica que X^5 e Z^2 são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples ou uma ligação dupla; R^{22} e R^{23} cada um independentemente é um

átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino ou um grupo alcoxicarbonilalquila; e R^{24} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila



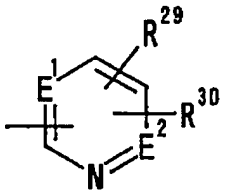
(h)

em que X^6 representa O ou S; e R^{25} e R^{26} cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino ou um grupo alcoxicarbonilalquila;



(i)

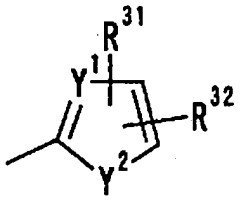
em que R^{27} e R^{28} cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino ou um grupo alcoxicarbonilalquila;



(j)

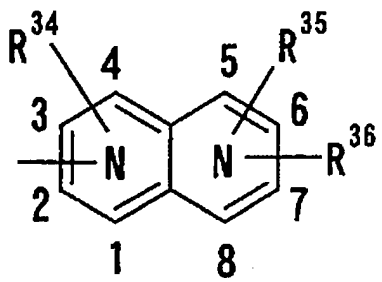
em que E^1 e E^2 cada um independentemente representa N ou CH; e R^{29} e R^{30} cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um

grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino ou um grupo alcoxicarbonilalquila;



(k)

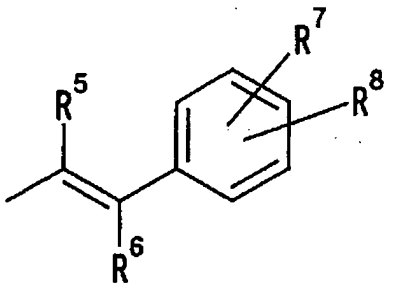
em que Y^1 representa CH ou N; Y^2 representa $-N(R^{33})$ - (em que R^{33} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono), O ou S; e R^{31} e R^{32} cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino ou um grupo alcoxicarbonilalquila; e



(1)

em que números 1 a 8 indicam posições; cada N indica que qualquer um dos átomos de carbono nas posições 1 a 4 e qualquer um dos átomos de carbono nas posições 5 a 8 foram respectivamente substituídos com um átomo de nitrogênio; e R^{34}, R^{35} e R^{36} cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo halogenoalquila, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi, um grupo alcoxialquila, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila, um grupo acila, um grupo carbamoíla, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla, um grupo alcoxicarbonila, um grupo amidino ou um grupo alcoxicarbonilalquila.

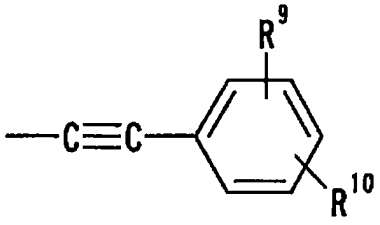
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que na fórmula (1), o grupo Q^4 representa qualquer um dos seguintes grupos:



(a)

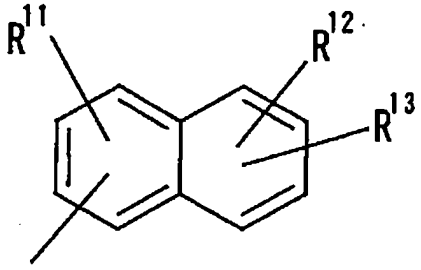
em que R^5 e R^6 cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo

alquila; R^7 representa um átomo de hidrogênio; e R^8 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila;



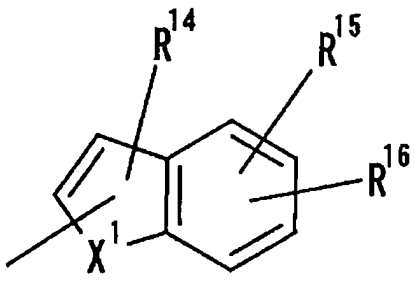
(b)

em que R^9 representa um átomo de hidrogênio; e R^{10} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila;



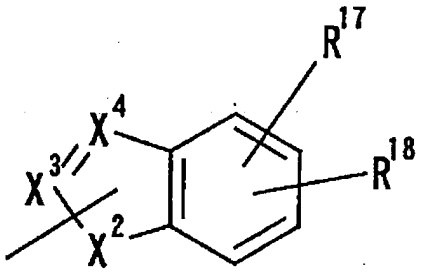
(c)

em que R^{11} e R^{12} ambos representam um átomo de hidrogênio; e R^{13} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila;



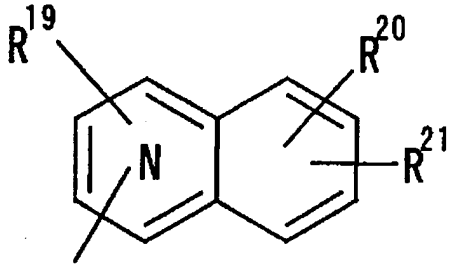
(d)

em que X^1 representa NH, NOH, N, O ou S; R^{14} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo acila, um grupo N-alquilcarbamoíla, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla ou um grupo alquila; R^{15} representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio; R^{16} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila;



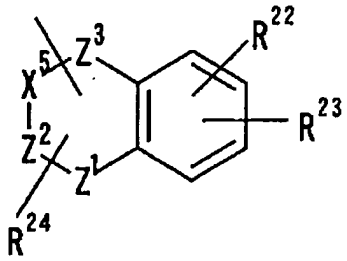
(e)

em que X^2 representa NH, O ou S; X^3 representa N, C ou CH; X^4 representa N, C ou CH; R^{17} representa um átomo de hidrogênio; e R^{16} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila, desde que os casos onde X^3 e X^4 intercambiavelmente representam C e CH, e onde ambos representam C ou CH sejam excluídos;

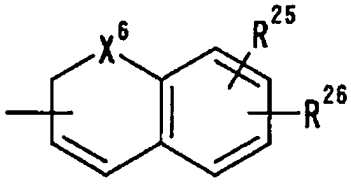


(f)

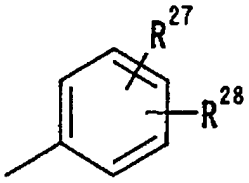
em que N indica que 1 ou 2 átomos de carbono do anel substituído com R^{19} foram substituídos com um átomo de nitrogênio; R^{19} e R^{20} ambos representam um átomo de hidrogênio; e R^{21} representa um átomo de hidrogênio, grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila ou um grupo halogenoalquila;


(g)

em que X^5 representa CH_2, CH, N ou NH; Z^1 representa N, NH ou O; Z^2 representa CH_2, CH, C ou N; Z^3 representa CH_2, CH, S, SO_2 ou C=O; X^5-Z^2 indica que X^5 e Z^2 são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples ou uma ligação dupla; R^{22} representa um átomo de hidrogênio; R^{23} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila; e R^{24} representa um átomo de hidrogênio;

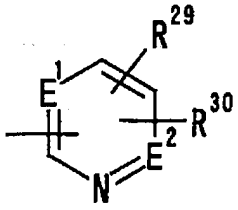

(h)

em que X^6 representa O; R^{25} representa um átomo de hidrogênio; R^{26} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila;



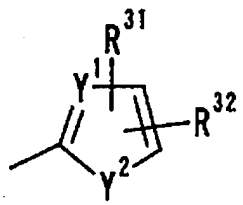
(i)

em que R^{27} representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio; R^{28} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila;



(j)

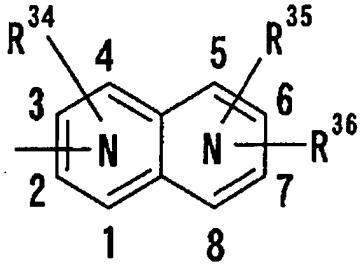
em que E^1 e E^2 cada um independentemente representa N ou CH; R^{29} representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio; R^{30} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila;



(k)

em que Y^1 representa CH ou N; Y^2 representa $-N(R^{33})$ - (em que R^{33} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono), O ou S; R^{31}

representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio; R^{32} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila; e



(I)

em que os números 1 a 8 indicam posições; cada N indica que qualquer um dos átomos de carbono nas posições 1 a 4 e qualquer um dos átomos de carbono nas posições 5 a 8 foram respectivamente substituídos com um átomo de nitrogênio; R^{34} representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio; R^{35} representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio; R^{36} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila ou um grupo alquinila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo Q^4 é um grupo 4-cloroestirila, um grupo 4-fluorestirila, um grupo 4-bromoestirila, um grupo 4-metilestirila, um grupo 4-etinilestirila, um grupo α-flúor-4-cloroestirila, um grupo α-flúor-4-fluorestirila, um grupo α-flúor-4-bromoestirila, um grupo 4-clorofeniletinil, um grupo 4-fluorfeniletinila, um grupo 4-bromofeniletinila, um grupo 4-metilfeniletinila, um grupo 4-etinilfeniletinila, um

grupo 6-cloro-2-naftila, um grupo 6-flúor-2-naftila, um grupo 6-bromo-2-naftila, um grupo 6-etinil-2-naftila, um grupo 7-cloro-2-naftila, um grupo 7-flúor-2-naftila, um grupo 7-bromo-2-naftila, um grupo 7-etinil-2-naftila, um grupo 5-cloroindol-2-ila, um grupo 5-fluorindol-2-ila, um grupo 5-bromoindol-2-ila, um grupo 5-etinilindol-2-ila, um grupo 5-metilindol-2-ila, um grupo 5-cloro-4-fluorindol-2-ila, um grupo 5-cloro-3-fluorindol-2-ila, um grupo 3-bromo-5-cloroindol-2-ila, um grupo 3-cloro-5-fluorindol-2-ila, um grupo 3-bromo-5-fluorindol-2-ila, um grupo 5-bromo-3-cloroindol-2-ila, um grupo 5-bromo-3-fluorindol-2-ila, um grupo 5-cloro-3-formilindol-2-ila, um grupo 5-flúor-3-formilindol-2-ila, um grupo 5-bromo-3-formilindol-2-ila, um grupo 5-etinil-3-formilindol-2-ila, um grupo 5-cloro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ila, um grupo 5-flúor-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ila, um grupo 5-bromo-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ila, um grupo 5-etinil-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ila, um grupo 6-cloroindol-2-ila, um grupo 6-fluorindol-2-ila, um grupo 6-bromoindol-2-ila, um grupo 6-etinilindol-2-ila, um grupo 6-metilindol-2-ila, um grupo 5-clorobenzotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorbenzotiofen-2-ila, um grupo 5-bromobenzotiofen-2-ila, um grupo 5-etinilbenzotiofen-2-ila, um grupo 5-metilbenzotiofen-2-ila, um grupo 5-cloro-4-fluorbenzotiofen-2-ila, um grupo 6-clorobenzotiofen-2-ila, um grupo 6-fluorbenzotiofen-2-ila, um grupo 6-bromobenzotiofen-2-ila, um grupo 6-etinilbenzotiofen-2-ila, um grupo 6-metilbenzotiofen-2-ila, um grupo 5-clorobenzofuran-2-ila, um grupo 5-

fluorbenzofuran-2-ila, um grupo 5-bromobenzofuran-2-ila, um grupo 5-etinilbenzofuran-2-ila, um grupo 5-metilbenzofuran-2-ila, um grupo 5-cloro-4-fluorbenzofuran-2-ila, um grupo 6-clorobenzofuran-2-ila, um grupo 6-fluorbenzofuran-2-ila, um grupo 6-bromobenzofuran-2-ila, um grupo 6-etinilbenzofuran-2-ila, um grupo 6-metilbenzofuran-2-ila, um grupo 5-clorobenzimidazol-2-ila, um grupo 5-fluorbenzimidazol-2-ila, um grupo 5-bromobenzimidazol-2-ila, um grupo 5-etinilbenzimidazol-2-ila, um grupo 6-cloroquinolin-2-ila, um grupo 6-fluorquinolin-2-ila, um grupo 6-bromoquinolin-2-ila, um grupo 6-etinilquinolin-2-ila, um grupo 7-cloroquinolin-3-ila, um grupo 7-fluorquinolin-3-ila, um grupo 7-bromoquinolin-3-ila, um grupo 7-etinilquinolin-3-ila, um grupo 7-cloroisoquinolin-3-ila, um grupo 7-fluorisoquinolin-3-ila, um grupo 7-bromoisoquinolin-3-ila, um grupo 7-etinilisoquinolin-3-ila, um grupo 7-clorocinolin-3-ila, um grupo 7-fluorcinolin-3-ila, um grupo 7-bromocinolin-3-ila, um grupo 7-etinilcinolin-3-ila, um grupo 7-cloro-2H-cromen-3-ila, um grupo 7-flúor-2H-cromen 3-ila, um grupo 7-bromo-2H-cromen-3-ila, um grupo 7-etinil-2H-cromen-3-ila, um grupo 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 6-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 6-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 6-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-2-ila, um grupo 6-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 6-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 6-bromo-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo 6-etinil-4-oxo-1,4-diidroquinazolin-2-ila, um grupo fenila, um grupo 4-

clorofenila, um grupo 4-fluorfenila, um grupo 4-bromofenila, um grupo 4-metilfenila, um grupo 4-etinilfenila, um grupo 3-clorofenila, um grupo 3-fluorfenila, um grupo 3-bromofenila, um grupo 3-etinilfenila, um grupo 3-cloro-4-fluorfenila, um grupo 4-cloro-3-fluorfenila, um grupo 4-cloro-2-fluorfenila, um grupo 2-cloro-4-fluorfenila, um grupo 4-bromo-2-fluorfenila, um grupo 2-bromo-4-fluorfenila, um grupo 2, 4-diclorofenila, um grupo 2,4-difluorfenila, um grupo 2, 4-dibromofenila, um grupo 4-cloro-3-metilfenila, um grupo 4-flúor-3-metilfenila, um grupo 4-bromo-3-metilfenila, um grupo 4-cloro-2-metilfenila, um grupo 4-flúor-2-metilfenila, um grupo 4-bromo-2-metilfenila, um grupo 3,4-diclorofenila 4-difluorfenila, um grupo 3,4-dibromofenila, 1 um grupo, um grupo 3-piridila, um grupo 4-piridila, um grupo piridila, um grupo 4-flúor-2-piridila, um grupo piridila, um grupo 4-metil-2-piridila, um grupo 2-piridila, um grupo 4-cloro-3-piridila, um grupo piridila, um grupo 4-bromo-3-piridila, um grupo piridila, um grupo 4-etinil-3-piridila, um grupo piridila, um grupo 5-flúor-2-piridila, um grupo piridila, um grupo 5-metil-2-piridila, um grupo 2-piridila, um grupo 4-cloro-5-flúor-2-piridila cloro-4-flúor-2-piridila, um grupo piridila, um grupo 5-flúor-3-piridila, um grupo piridila, um grupo 5-metil-3-piridila, um grupo 3-piridila, um grupo 4-cloro-2-tienila, um grupo tienila, um grupo 4-bromo-2-tienila, um grupo -tienila, um grupo 4-etinil-2-tienila, um grupo pirrolila, um grupo 4-flúor-2-pirrolila, um grupo pirrolila, um grupo 4-metil-2-pirrolila, um grupo 2-pirrolila, um grupo 4-cloro-2-furila, um grupo -furila, um

grupo 4-bromo-2-furila, um grupo furila, um grupo 4-etinil-2-furila, um grupo tienila, um grupo 5-flúor-2-tienila, um grupo tienila, um grupo 5-metil-2-tienila, um grupo 2-tienila, um grupo 5-cloro-2-tiazolila, um grupo tiazolila, um grupo 5-bromo-2-tiazolila, um grupo tiazolila, um grupo 5-etinil-2-tiazolila, um grupo oxazolila, um grupo 5-flúor-2-oxazolila, um grupo 5-bromo-2-oxazolila, um grupo 5-metil-2-oxazolila, um grupo 5-etinil-2-oxazolila, um grupo 6-cloro-3-piridazinila, um grupo 6-flúor-3-piridazinila, um grupo 6-bromo-3-piridazinila, um grupo 6-etinil-3-piridazinila, um grupo 5-cloro-2-tiazolila, um grupo 5-flúor-2-tiazolila, um grupo 5-bromo-2-tiazolila, um grupo 5-etinil-2-tiazolila, um grupo 2-clorotieno[2,3-b]pirrol-5-ila, um grupo 2-fluortieno [2, 3 -b] pirrol - 5 -ila, um grupo 2-bromotieno[2,3-b]pirrol-5-ila ou um grupo 2-etiniltieno[2,3-b]pirrol-5-ila.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que na fórmula (1), o grupo Q^1 é um grupo hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado que pode ser substituído, ou um grupo, saturado ou insaturado, bicíclico ou tricíclico, heterocíclico fundido que pode ser substituído.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, um sal deste, um solvato do composto ou do sal, ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo Q^1 é um grupo

tienopiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotienopiridila que pode ser substituído, um grupo naftilidinila que pode ser substituído, um grupo tetraidronaftilidinila que pode ser substituído, um grupo tiazolopiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotiazolopiridila que pode ser substituído, um grupo tiazolopiridazinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotiazolopiridazinila que pode ser substituído, um grupo piranotiazolila que pode ser substituído, um grupo diidropiranotiazolila que pode ser substituído, um grupo furopiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidrofuropiridila que pode ser substituído, um grupo oxazolopiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidrooxazolopiridila que pode ser substituído, um grupo pirrolopiridila que pode ser substituído, um grupo diidropirrolopiridila que pode ser substituído, um grupo tetraidropirrolopiridila que pode ser substituído, um grupo pirrolopirimidinila que pode ser substituído, um grupo diidropirrolopirimidinila que pode ser substituído, um grupo oxazolopiridazinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrooxazolopiridazinila que pode ser substituído, um grupo pirrolotiazolila que pode ser substituído, um grupo diidropirrolotiazolila que pode ser substituído, um grupo pirrolooxazolila que pode ser substituído, um grupo diidropirrolooxazolila que pode ser substituído, um grupo benzotiazolila que pode ser substituído, um grupo tetraidrobenzotiazolila que pode ser substituído, um grupo tiazolopirimidinila que pode ser substituído, um grupo

diidrotiazolopirimidinila que pode ser substituído, um grupo benzazepinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrobenzazepinila que pode ser substituído, um grupo tiazoloazepinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotiazoloazepinila que pode ser substituído, um grupo tienoazepinila que pode ser substituído, um grupo tetraidrotienoazepinila que pode ser substituído, um grupo 4,5,6,7-tetraidro-5,6-tetrametilenotiazolopiridazinila que pode ser substituído, ou um grupo 5,6-trimetileno 4,5,6,7-tetraidrotiazolopiridazinila que pode ser substituído.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo Q^1 tem um a três substituintes selecionados de um grupo hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo halogenoalquila, um grupo amino, um grupo ciano, um grupo amidino, um grupo hidroxiamidino, um grupo alquila C_1-C_6, um grupo cicloalquil C_3-C_6-alquila C_1-C_6, um grupo hidróxi alquila-C_1-C_6, um grupo alcóxi C_1-C_6, um grupo alcóxi C_1-C_6 alquila C_1-C_6, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila C_2-C_6, um grupo alcoxicarbonil C_2-C_6 alquila C_1-C_6, um grupo amidino substituído com um grupo alcoxicarbonila C_2-C_6, um grupo alquenila C_2-C_6, um grupo alquinila C_2-C_6, um grupo alcoxicarbonila C_2-C_6, um grupo amino-alquila C_1-C_6, um grupo alquilamino C_1-C_6 alquila C_1-C_6, um grupo di(alquil C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, um grupo alcoxicarbonilamino C_2-C_6 alquila C_1-C_6, um grupo alcanoíla C_1-C_6, um grupo alcanoilamino C_1-C_6 alquila C_1-C_6, um grupo

alquilsulfonila C_1-C_6, um grupo alquilsulfonilamino C_1-C_6 alquila C_1-C_6, um grupo carbamoíla, um grupo alquilcarbamoíla C_1-C_6, um grupo N,N-di(alquil C_1-C_6) carbamoíla, um grupo alquilamino C_1-C_6, um grupo di(alquil C_1-C_6)amino, um grupo aminossulfonila, um grupo arilsulfonila, um grupo arilcarbonila que pode ser substituído com um átomo de halogênio, um grupo alcoxicarbonila C_2-C_6 (alquil C_1-C_6) amino-alquila C_1-C_6, um grupo alquilsulfonil-C_1-C_6 alquila C_1-C_6, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros contendo um ou dois átomos iguais ou diferentes selecionados do átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio e átomo de enxofre, um grupo alquila C_1-C_4 -grupo heterocíclico de 5 a 6 membros, um grupo carbonila-grupo heterocíclico de 5 a 6 membros, um grupo amino-alquila C_1-C_4 heterocíclico de 5 a 6 membros, um grupo amino grupo heterocíclico de 5 a 6 membros, um grupo oxi grupo heterocíclico de 5 a 6 membros, um grupo carbonil alquila C_1-C_4 grupo heterocíclico de 3 a 6 membros, um grupo (alquil C_1-C_6)amino-alquila C_1-C_4 grupo heterocíclico de 5 a 6 membros e um grupo oxo.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, um sal deste, um solvato ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que na fórmula (1), o grupo T^1 é um grupo carbonila, um grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')- ou um grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')- (em que R' representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi).

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, um sal deste, um solvato ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que na fórmula (1), o grupo T^1 é um grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, um grupo -C(=O)-C(=S)-N(R)- ou um grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')- (em que R' representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi).

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, um sal deste, um solvato ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q^2 é uma ligação simples.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, um sal deste, um solvato ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que T^0 é um grupo carbonila.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, um sal deste, um solvato ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que m e n são cada um número inteiro de 0 ou 1.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, um sal deste, um solvato ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo acila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo N-alquilcarbamoíla que pode ser substituído, um grupo N,N-dialquilcarbamoíla que pode ser substituído, um grupo alquilsulfonila que pode ser substituído com um átomo de

halogênio, um grupo heterocíclico de 3 a 6 membros que pode ser substituído, um grupo N-alquilaminosulfonila, um grupo N,N-dialquilaminosulfonila, um grupo N-alquilaminooxalila, ou um grupo N,N-dialquilaminooxalila.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, um sal deste, um solvato ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo oxo.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, um sal deste, um solvato ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é um grupo alcanoíla tendo 1 a 6 átomos de carbono, e R^4 é um átomo de hidrogênio.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, um sal deste, um solvato ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é um grupo formila, e R^4 é um átomo de hidrogênio.

19. Medicamento, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal.

20. Inibidor do fator X de coagulação do sangue ativado, **CARACTERIZADO** pelo fato de que contém o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal.

21. Anticoagulante, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende o composto, conforme definido em qualquer uma das

reivindicações 1 a 18, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal.

22. Agente profilático e/ou terapêutico para trombose ou embolia, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal.

23. Agente profilático e/ou terapêutico para infarto cerebral, embolia cerebral, infarto do miocárdio, angina pectoris, infarto pulmonar, embolia pulmonar, doença de Buerger, trombose de veia profunda, síndrome de coagulação intravascular disseminada, substituição válcula/junta artificial depois da formação do trombo, formação do trombo e reoclusão depois da angioplastia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS), formação do trombo durante circulação extracorpórea, ou coagulação do sangue mediante retirada do sangue, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal.

24. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, um sal deste, um solvato do composto ou do sal, ou um N-óxido do composto ou do sal, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

25. Uso do composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, um sal deste, um solvato do

composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a produção de um medicamento.

26. Uso do composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a produção de um inibidor do fator X de coagulação do sangue ativado.

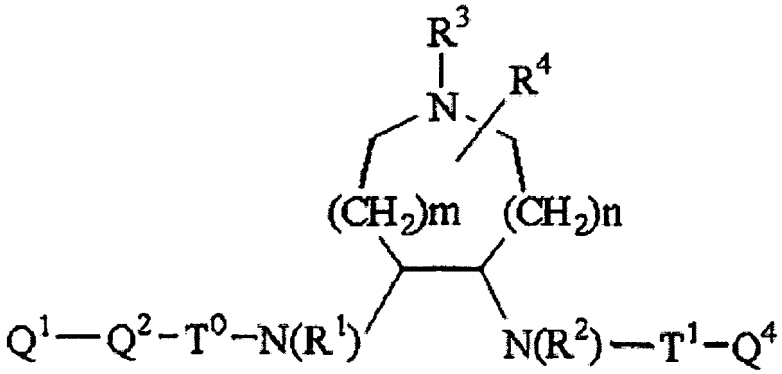
27. Uso do composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a produção de um anticoagulante.

28. Uso do composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, um sal deste, um solvato do composto ou do sal, ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a produção de um agente profilático e/ou terapêutico para trombose ou embolia.

29. Uso do composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, um sal deste, um solvato do composto ou do sal ou um N-óxido do composto ou do sal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a produção de um agente profilático e/ou terapêutico para infarto cerebral, embolia cerebral, infarto do miocárdio, angina pectoris, infarto pulmonar, embolia pulmonar, doença de Buerger, trombose de veia profunda, síndrome de coagulação intravascular disseminada, substituição válcula/junta

artificial depois da formação do trombo, formação do trombo e reoclusão depois da angioplastia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS), formação do trombo durante circulação extracorpórea, ou coagulação do sangue mediante retirada do sangue.

PI0609419-8



(1)

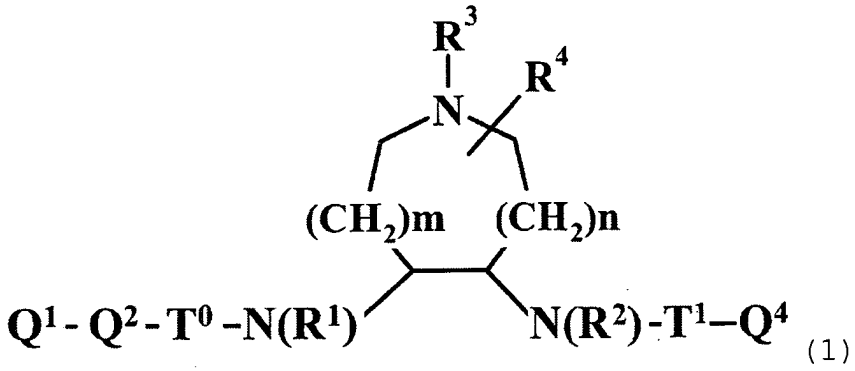
PI0609419-8

RESUMO

"DERIVADOS DE TIAMINA"

É fornecido um composto inédito com uma forte potência de inibição de FXa e capaz de apresentar um excelente efeito antitrombótico através de administração oral. São fornecidos compostos da fórmula geral: (1) em que cada R^1 e R^2 independentemente são um átomo de hidrogênio, hidroxila, um alquila ou um alcóxi; Q^1 é um grupo hidrocarboneto condensado bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado opcionalmente substituído ou um grupo heterocíclico condensado bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado opcionalmente substituído etc.; Q^2 é uma ligação simples, um alquileno C_1-C_6 linear ou ramificado, um alquenileno C_2-C_6 linear ou ramificado, etc.; cada um de R^3 e R^4 é um alquila, etc.; cada um de m e n é um número de 0 a 3; Q^4 é um arila; e cada um de T^0 e T^1 é carbonila, etc., e fornecidos produtos farmacêuticos compreendendo qualquer um dos compostos.

PI 0609419-8



(1)

um sal deste, um solvato do composto ou o sal ou um N-óxido do composto ou o sal,

em que R^1 e R^2 cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila ou um grupo alcóxi;

Q^1 representa um grupo hidrocarboneto cíclico de 5 a 6 membros saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado que pode ser substituído, ou um grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico, saturado ou insaturado que pode ser substituído;

Q^2 representa uma ligação simples, um grupo alquileno de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquenileno de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo alquinileno de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, um grupo de hidrocarboneto de 5 a 6 membros cíclico, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros, divalente saturado ou insaturado que pode ser substituído, um grupo de hidrocarboneto fundido

benzoxazepinila, um grupo 1H-2-benzoxazepinila e um grupo 1H-3-benzoxazepinila, ou pode ser um grupo benzoxazepinila tipo derivado de diidro-oxo, tal como um grupo 4,5-diidro-1-oxo-1H-2-benzoxazepinila. Outras formas fundidas às descritas anteriormente são também permitidas.

O grupo arila supramencionado, grupo heteroarila, grupo arilalquenila, grupo heteroarilalquenila, grupo de hidrocarboneto fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, e grupo heterocíclico fundido bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, pode respectivamente ter 1 a 3 substituintes, e exemplos dos substituintes podem incluir grupo hidróxi, um átomo de halogênio, tais como um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo, grupo halogenoalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono e substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, grupo amino, grupo ciano, grupo aminoalquila, grupo nitro, grupo hidroxialquila (por exemplo, um grupo hidroximetila, um grupo 2-hidroxietila, etc.), grupo alcoxialquila (por exemplo, um grupo metoximetila, um grupo 2-metoxietila, etc.), grupo carbóxi, grupo carboxialquila (por exemplo, um grupo carboximetila, um grupo 2-carboxietila, etc.), grupo alcoxicarbonilalquila (por exemplo, um grupo metoxicarbonilmetila, um grupo etoxicarbonilmetila, etc.), grupo acila (por exemplo, grupo alcanoíla, tais como grupo formila, um grupo acetila ou um grupo propionila), grupo amidino, grupo hidroxiamidino (um grupo amino(hidroxiimino)metila), grupo alquila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo metila, um grupo etila,

etc.), grupo alcóxi de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo metóxi, um grupo etóxi, etc.), grupo amidino substituído com grupo alquila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo imino(metilamino) metila, etc.), grupo amidino substituído com grupo alcóxi de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo amino(metoxiimino) metila, etc.), grupo amidino substituído com grupo alcoxicarbonila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 2 a 7 átomos de carbono (por exemplo, um grupo amino(metoxicarbonilimino) metila, um grupo amino(etoxicarbonilimino) metila, etc.), grupo alquenila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 2 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo vinila, um grupo alila, etc.), um grupo alquinila de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo etinila, um grupo propinila, etc.), grupo alcoxicarbonila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 2 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, etc.), grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla substituído no átomo de nitrogênio com grupo alquila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo metilcarbamoíla, um grupo etilcarbamoíla, um grupo dimetilcarbamoíla, um grupo etilmetilcarbamoíla, etc.), grupo mono- ou dialquilamino substituído com grupo alquila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, um grupo etilamino, um grupo dimetilamino, um grupo metiletila-

respectivamente substituídos com um átomo de nitrogênio; e R^{34}, R^{35} e R^{36} cada qual independentemente representa um átomo de hidrogênio, grupo hidróxi, grupo nitro, grupo amino, grupo ciano, um átomo de halogênio, grupo alquila, grupo alquenila, grupo alquinila, grupo halogenoalquila, grupo hidroxialquila, grupo alcóxi, grupo alcoxialquila, grupo carbóxi, grupo carboxialquila, grupo acila, grupo carbamoíla, grupo N-alquilcarbamoíla, grupo N,N-dialquilcarbamoíla, grupo alcoxicarbonila, grupo amidino ou grupo alcoxicarbonilalquila.

Daqui em diante, os grupos supradescritos serão descritos adicionalmente.

O átomo de halogênio descrito por R^5 a R^{36} nos grupos supradescritos representa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo; o grupo alquila representa o grupo alquila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono; o grupo alquenila representa o grupo alquenila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 2 a 6 átomos de carbono; o grupo alquinila representa um grupo alquinila de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono; o grupo hidroxialquila representa um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com grupo hidróxi; o grupo alcóxi representa o grupo alcóxi de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono; o grupo alcoxialquila representa um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormente, que foi substituído com um do grupo alcóxi C_1-C_6 da forma descrita anteriormente; o grupo carboxialquila representa um grupo alquila C_1-C_6 da forma descrita anteriormen-

genoalquila substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, um grupo amino, um grupo ciano, um grupo amidino, um grupo hidroxiamidino, um grupo alquila de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 6 átomos de carbono (daqui em diante referido como grupo alquila C_1-C_6, que significa a forma de cadeia linear ramificada ou cíclica; por exemplo, um grupo alquila C_1-C_6 de cadeia linear ou ramificada, tal como um grupo metila, um grupo etila, um grupo isopropila ou um grupo terc-butila, e um grupo cicloalquila C_3-C_6, tal como um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila ou um grupo 1-metilciclopropila), um grupo cicloalquil C_3-C_6 alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo ciclopropilmetila, etc.), um grupo hidróxi - alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo hidroxietila, um grupo 1,1-dimetil-2-hidroxietila, etc.), um grupo alcóxi C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metóxi, um grupo etóxi, etc.), um grupo alcóxi C_1-C_6 alquila -C_1-C_6, um grupo carbóxi, um grupo carboxialquila C_2-C_6 (por exemplo, um grupo carboximetila, etc.), um grupo alcoxicarbonil C_2-C_6 alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo metoxicarbonilmetila, um grupo terc-butoxicarbonilmetila, etc.), um grupo amidino substituído com um grupo alcoxicarbonila C_2-C_6, um grupo alquenila C_2-C_6 (por exemplo, um grupo vinila, um grupo alila, etc.), um grupo alquinila C_2-C_6 (por exemplo, um grupo etinila, um grupo propinila, etc.), um grupo alcoxicarbonila C_2-C_6 (por exemplo, um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, um grupo, terc-butoxicarbonila etc.), um grupo amino alquila C_1-C_6 (por exemplo, um grupo aminometila, um grupo aminoetila, etc.), um grupo alquilamino C_1-C_6