

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2001.05.26**

(30) Prioridade(s): **2000.06.06 EP 00112116**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.04.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.07.22**
191/2009

(73) Titular(es):

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
BRÜNINGSTRASSE 50 65929 FRANKFURT AM
MAIN DE

(72) Inventor(es):

MANFRED SCHUDOK DE
HANS MATTER DE
OTMAR KLINGLER DE
HANS-PETER NESTLER DE
HERMAN SCHREUDER DE

(74) Mandatário:

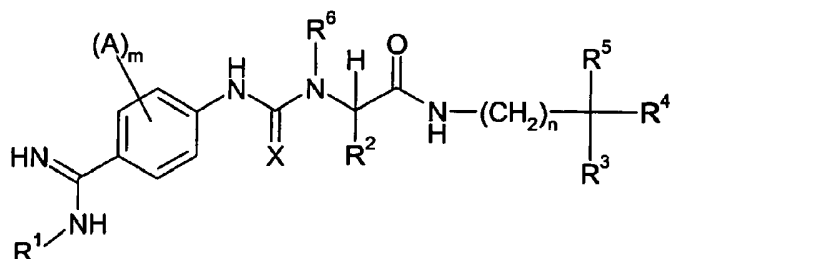
ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO
RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE (TIO)UREIA INIBIDORES DO FACTOR VIIA, SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

RESUMO

"DERIVADOS DE (TIO)UREIA INIBIDORES DO FACTOR VIIA, SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO"

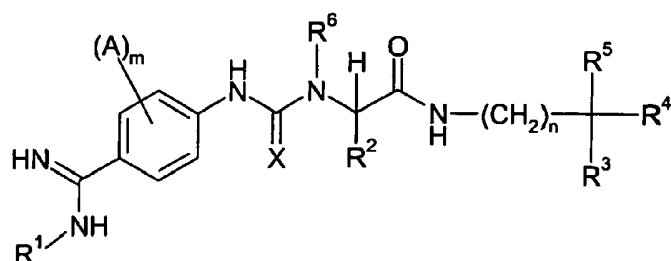


A presente invenção refere-se a composto de fórmula (I), na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, X, m e n têm os significados indicados nas reivindicações. Os compostos de fórmula (I) são compostos farmacologicamente activos valiosos. Exibem um forte efeito antitrombótico e são adequados, por exemplo, para a terapia e profilaxia de doenças tromboembólicas e restenoses. São inibidores reversíveis da enzima de coagulação sanguínea factor VIIa e podem, no geral, ser aplicados em estados nos quais está presente uma actividade indesejável do factor VIIa ou para a cura ou prevenção na qual se pretende a inibição do factor VIIa. Além disso, a invenção refere-se a processos para a preparação de composto de fórmula (I), sua utilização, em particular como ingredientes activos em fármacos e preparações farmacêuticas contendo estes.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE (TIO)UREIA INIBIDORES DO FACTOR VIIA, SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO"

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I,



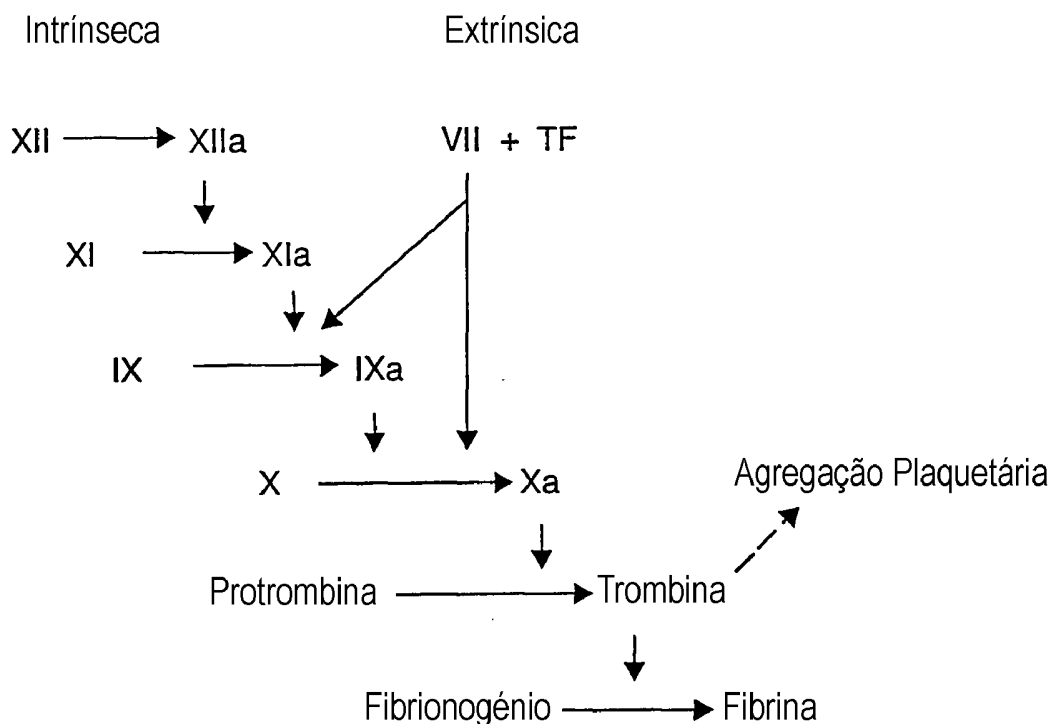
na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, X, m e n têm os significados indicados abaixo. Os compostos de fórmula I são compostos farmacologicamente activos valiosos. Exibem um forte efeito antitrombótico e são adequados, por exemplo, para a terapia e profilaxia de doenças tromboembólicas e restenoses. São inibidores reversíveis da enzima de coagulação sanguínea factor VIIa e podem, no geral, ser aplicados em estados nos quais está presente uma actividade indesejável do factor VIIa, ou para a cura ou prevenção na qual se pretende a inibição do factor VIIa. Além disso, a invenção refere-se a processos para a preparação de compostos de fórmula I, sua utilização, em particular como ingredientes activos em fármacos e preparações farmacêuticas contendo estes.

A capacidade para formar coágulos sanguíneos é vital para a sobrevivência. A formação de um coágulo sanguíneo ou trombo é normalmente o resultado de lesão tecidual que inicia a cascata de coagulação e tem o efeito de abrandar ou prevenir o fluxo sanguíneo na cicatrização da lesão. Outros factores que não estão directamente relacionados com a lesão tecidual, tais como a aterosclerose e inflamação, podem também iniciar a cascata de coagulação. No geral, existe uma relação entre a inflamação e a cascata de coagulação. Os mediadores de inflamação regulam a cascata de coagulação e os componentes de coagulação influenciam a produção e actividade dos mediadores da inflamação. No entanto, em certos estados de doença, a formação de coágulos sanguíneos dentro do sistema circulatório atinge uma extensão indesejável e é, ela própria, a fonte de morbilidade, conduzindo potencialmente a consequências patológicas.

Apesar disso, não é desejável, em tais estados de doença, inibir completamente o sistema de coagulação do sangue, porque poderia resultar em hemorragia com risco de vida. No tratamento de tais estados, é necessária uma intervenção bem equilibrada no sistema de coagulação do sangue e continua a existir uma necessidade por substâncias que exibam uma actividade farmacológica adequada para atingir um tal resultado.

A coagulação do sangue é um processo complexo envolvendo várias reacções de activação enzimática amplificadas progressivamente, nas quais os zimogénios plasmáticos são sequencialmente activados por proteólise limitada. Mecanicamente, a cascata de coagulação sanguínea foi dividida em vias intrínsecas e extrínsecas, que convergem na activação do factor X; a subsequente geração de trombina prossegue através de uma via única comum (ver Esquema 1). Evidências actuais sugerem

que a via intrínseca tem uma função importante na manutenção e crescimento da formação de fibrina, enquanto a via extrínseca é fundamental na fase de iniciação da coagulação do sangue (H. Cole, Aust. J. Med. Sci. 16 (1995) 87; G. J. Broze, Blood Coagulation and Fibrinolysis 6, Supl. 1 (1995) S7). É geralmente aceite que a coagulação do sangue é iniciada fisicamente após formação de um complexo factor VIIa/factor tecidular (TF). Uma vez formado, este complexo inicia rapidamente a coagulação por activação dos factores IX e X. O novo factor activado X gerado, i. e., factor Xa, forma então um complexo um-para-um com o factor Va e fosfolípidos para formar um complexo protrombinase, que é responsável por converter o fibrinogénio solúvel em fibrina insolúvel via a activação da trombina, a partir do seu precursor protrombina. Com o avançar do tempo, a actividade do complexo factor VIIa/factor tecidular (via extrínseca) é suprimida por uma proteína inibidora da protease do tipo Kunitz, TFPI, que, quando complexada ao factor Xa, pode inibir directamente a actividade proteolítica do factor VIIa/factor tecidular. De modo a manter o processo de coagulação na presença de um sistema extrínseco inibido, é produzido factor Xa adicional via a actividade mediada pela trombina da via intrínseca. Assim, a trombina desempenha uma função autocatalítica dupla,



Esquema 1 : Cascata de coagulação do sangue

mediando a sua própria produção e a conversão de fibrinogénio em fibrina. A natureza autocatalítica da produção de trombina é uma salvaguarda importante contra a hemorragia descontrolada e garante que, uma vez presente um determinado nível limite de protrombinase, a coagulação do sangue irá continuar até estar completa. Assim, é mais desejado desenvolver agentes que inibam a coagulação sem inibição directa da trombina mas sim por inibição de outros passos na cascata de coagulação, tal como a actividade do factor VIIa.

Em muitas aplicações clínicas existe uma grande necessidade de prevenção de coágulos sanguíneos intravasculares ou de algum tratamento anticoagulante. Por exemplo, perto de 50% dos doentes

que sofreram uma substituição total de anca desenvolveram trombose venosa profunda (DVT). Os fármacos disponíveis actualmente, como a heparina e seus derivados, não são satisfatórios em muitas aplicações clínicas específicas. As terapias aprovadas actualmente incluem heparina de baixo peso molecular de dose fixa (LMWH) e heparina de dose variável. Mesmo com estes regimes de fármaco, 10% a 20% dos doentes desenvolvem DVT e 5 % a 10 % desenvolvem complicações hemorrágicas.

Outra situação clínica para a qual são necessários melhores anticoagulantes refere-se aos indivíduos que sofrem angioplastia coronária transluminal e indivíduos em risco de enfarte do miocárdio ou que sofrem de angina em crescendo. A presente terapia convencionalmente aceite, que consiste na administração de heparina e aspirina, está associada a uma taxa de encerramento brusco de vasos de 6% a 8% durante as 24 horas do processo. A taxa de complicações hemorrágicas que requer terapia de transfusão, devido à utilização de heparina, é também de, aproximadamente, 7%. Além disso, mesmo que os encerramentos retardados sejam significativos, a administração de heparina após o final dos processos é de pouco valor e pode ser prejudicial.

Os inibidores da coagulação sanguínea do tipo heparina e polissacáridos sulfatados relacionados do tipo LMWH e o sulfato de heparina, utilizados amplamente, exercem os seus efeitos anticoagulantes ao promover a ligação de um regulador natural do processo de coagulação, antitrombina III, à trombina e ao factor Xa. A actividade inibidora da heparina é direccionada essencialmente à trombina que é inactivada aproximadamente 100 vezes mais rápido que o factor Xa. A hirudina e o hirulog são dois anticoagulantes específicos de trombina adicionais,

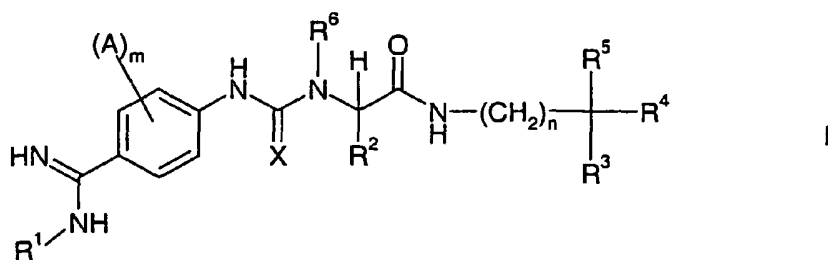
actualmente em ensaios clínicos. No entanto, estes anticoagulantes que inibem a trombina estão também associados a complicações hemorrágicas. Estudos pré-clínicos em babuínos e cães demonstraram que as enzimas alvo envolvidas, nas fases iniciais da cascata de coagulação, tal como factor Xa ou factor VIIa, previnem a formação de coágulos sem produzir os efeitos secundários hemorrágicos observados com inibidores directos da trombina (L. A. Harker *et al.*, *Thromb. Haemostas.* 74 (1995) 464).

A inibição específica do complexo catalítico factor VIIa/factor tecidual, utilizando anticorpos monoclonais (cf. documento WO-A-92/06711) ou uma proteína, tal como factor VIIa inactivado por clorometilcetona (cf. documentos WO-A-96/12800 ou WO-A-97/47651), são meios extremamente eficazes para controlar a formação de trombos provocada por lesão arterial aguda ou as complicações trombóticas relacionadas com septicemia bacteriana. Existem também evidências experimentais que sugerem que a inibição da actividade do factor VIIa/factor tecidual inibe a restenose após angioplastia de balão (L. A. Harker *et al.*, *Haemostasis* 26 (1996) S1:76). Foram efectuados estudos de hemorragia em babuínos e indicam que a inibição do complexo factor VIIa/factor tecidual apresenta uma janela de segurança mais ampla relativamente à eficácia terapêutica e risco de hemorragia do que qualquer abordagem anticoagulante testada, incluindo inibição de trombina, plaqueta e do factor Xa (L. A. Harker *et al.*, *Thromb. Haemostas.* 74 (1995) 464).

Um inibidor específico do factor VIIa, que tem um perfil de propriedades favorável, terá valor prático substancial na prática de medicina. Em particular, um inibidor do factor VIIa será eficaz sob circunstâncias onde os presentes fármacos de

escolha, como a heparina e polissacáridos sulfatados relacionados, não são eficazes ou são apenas ligeiramente eficazes. Foram já descritos alguns inibidores do factor VIIa. O documento EP-A-987274, por exemplo, revela compostos contendo uma unidade tripeptídica que inibe o factor VIIa. No entanto, o perfil de propriedades destes compostos continua a não ser o ideal e existe uma necessidade de outros inibidores de coagulação de sangue específicos do factor VIIa de baixo peso molecular que sejam eficazes e não provoquem efeitos secundários indesejáveis. A presente invenção satisfaz esta necessidade ao proporcionar novos derivados de ureia inibidores da actividade do factor VIIa de fórmula I. Foram já descritos outros derivados de (tio)ureia, por exemplo, no documento US-A-5314902 (correspondendo ao documento WO-A-94/17041) e documento US-A-5703050 (correspondendo ao documento WO-A-94/22907), no entanto, os compostos revelados são antagonistas dos receptores da integrina, como o receptor do fibrinogénio GPIIb/IIIa.

Assim, um objectivo da presente invenção são os compostos de fórmula I,



em que

m é 0, 1 ou 2;

n é 0 ou 1;

A é halogéneo;

X é oxigénio;

R¹ é seleccionado de hidrogénio, hidroxilo e alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo;

R² é seleccionado de hidrogénio, alquilo-(C₁-C₈), arilo-(C₆-C₁₀) e aril-(C₆-C₁₀)-alquilo-(C₁-C₄);

R³ é hidrogénio;

R⁴ é seleccionado de arilo-(C₆-C₁₀) e Het, onde os grupos arilo e Het são não substituídos ou substituídos com um ou mais substituintes R¹⁰ idênticos ou diferentes;

R⁵ é seleccionado de hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄) e fenilo, onde o grupo alquilo é não substituído e o grupo fenilo é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R¹⁰ idênticos ou diferentes;

R⁶ é seleccionado de hidrogénio ou hidroxilo;

R¹⁰ é seleccionado de alquilo-(C₁-C₁₂), aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₁-C₄)-, alcoxilo-(C₁-C₈), alcoxi-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₂-C₄)-, aril-(C₆-C₁₄)-alcoxi-(C₁-C₄)-, ariloxi-(C₆-C₁₄)-, Het-oxi-, Het-alcoxi-(C₁-C₄)-, arilo-(C₆-C₁₄), Het, Het-alquil-(C₁-C₄)-, trifluorometoxilo, trifluorometilo, halogéneo, oxo, hidroxilo, amino, alquil-(C₁-C₁₂)-carbonilamino-, aminocarbonilamino-, aril-(C₆-C₁₄)-carbonilamino-, Het-carbonilamino-, aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₁-C₄)-carbonilamino-, Het-alquil-(C₁-C₄)-carbonilamino-, alquil-(C₁-C₈)-carbonilo-, aril-(C₆-C₁₄)-carbonilo-,

alquil-(C₁-C₈)-aminocarbonil-, aril-(C₆-C₁₄)-aminocarbonil-,
 aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonil-, Het-aminocarbonil-,
 Het-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonil-, aminocarbonil-, alcoxi-(C₁-C₈)-
 carbonil-, hidroxycarbonil-, ciano, nitro, amidino, acetimino,
 tri-(alquil-(C₁-C₄))amónio-, alquil-(C₁-C₈)-amino-,
 di-(alquil-(C₁-C₈))amino-, hidroxycarbonilmetoxil-,
 alquil-(C₁-C₈)-sulfonil-, aril-(C₆-C₁₄)-sulfonil-,
 alquil-(C₁-C₈)aminossulfonil-, aril-(C₆-C₁₄)-aminossulfonil-,
 aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₁-C₄)-aminossulfonil-, Het-aminossulfonil-,
 Het-alquil-(C₁-C₄)-aminossulfonil-, alquil-(C₁-C₈)-sulfonilamino-,
 aril-(C₆-C₁₄)-sulfonilamino-, aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₁-C₄)-
 sulfonilamino-, Het-sulfonilamino- e
 Het-alquil-(C₁-C₄)-sulfonilamino-, onde
 alquil-(C₁-C₁₂)-carbonilamino-, representando R¹⁰, é não
 substituído ou substituído no grupo alquilo com um substituinte
 seleccionado de amino, hidroxilo e alcoxi-(C₁-C₄) e onde
 alquilo-(C₁-C₁₂) e alcoxi-(C₁-C₈), representando R¹⁰, são não
 substituídos ou substituídos com um ou mais substituintes
 idênticos ou diferentes seleccionados de
 alcoxi-(C₁-C₈)-carbonil-, hidroxycarbonil- e aminocarbonil-,

onde cada dos grupos arilo e grupos Het num grupo R¹⁰ é não
 substituído ou substituído com um ou mais substituintes
 idênticos ou diferentes seleccionados de halogéneo, nitro, oxo,
 hidroxilo, alquilo-(C₁-C₈), alcoxi-(C₁-C₈), alcoxi-(C₁-C₄)-
 alcoxi-(C₂-C₄)-, ariloxi-(C₆-C₁₄)-, aril-(C₆-C₁₄)-alcoxi-(C₁-C₄)-,
 Het-oxi-, Het-alcoxi-(C₁-C₄)-, arilo-(C₆-C₁₄), aril-(C₆-C₁₄)-
 alquil-(C₁-C₄)-, Het, Het-alquil-(C₁-C₄)-, trifluorometilo, ciano,
 trifluorometoxilo, alquil-(C₁-C₈)-sulfonil-, alcoxi-(C₁-C₈)-
 carbonil-, hidroxycarbonil-, aminocarbonil-, amino,
 alquil-(C₁-C₈)-amino-, di-(alquil-(C₁-C₈))amino-, alquil-(C₁-C₈)-
 carbonilamino-, aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₁-C₄)-carbonilamino-,

aryl-(C₆-C₁₄)-carbonilamino-, Het-carbonilamino-,
Het-alquil-(C₁-C₄)-carbonilamino- e alquil-(C₁-C₈)-carbonil-, onde
alquilo-(C₁-C₈) e alcoxi-(C₁-C₈), representando um substituinte
num grupo arilo ou grupo Het num grupo R¹⁰, são não substituídos
ou substituídos com um ou mais substituintes idênticos ou
diferentes seleccionados de alcoxi-(C₁-C₈)-carbonil-,
hidroxicarbonil- e aminocarbonil-;

Het é um resíduo de um sistema de anel heterocíclico com
3 membros até 10 membros, monocíclico ou bicíclico saturado ou
insaturado contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel idênticos ou
diferentes seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre;

em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas em
qualquer proporção e seus sais fisiologicamente toleráveis.

Todos os grupos, substituintes, resíduos etc., que podem
ocorrer várias vezes nos compostos de fórmula I, por exemplo, A,
R¹⁰ ou Het, podem, cada, independentemente uns dos outros, ter os
significados indicados e podem, em cada caso, ser idênticos ou
diferentes.

Como aqui utilizado, o termo alquilo é para ser entendido no
sentido mais amplo como significando resíduos hidrocarboneto
que podem ser lineares, i. e., de cadeia linear ou ramificados e
que podem ser grupos acíclicos ou cíclicos ou compreendem
qualquer combinação de subunidades acíclicas e cíclicas. Além
disso, o termo alquilo, como aqui utilizado, inclui
expressamente os grupos saturados, bem como os grupos
insaturados cujos últimos grupos contêm uma ou mais, por exemplo
uma, duas ou três ligações duplas e/ou ligações triplas, desde
que as ligações duplas não estejam localizadas dentro de um

grupo alquilo cíclico de tal modo que resulte num sistema aromático. Todas estas afirmações aplicam-se também se um grupo alquilo ocorre como um substituinte noutro grupo ou é substituído, por exemplo, num grupo alcoxilo (alquil-O-), um grupo alcoxycarbonilo- ou um grupo arilalquilo-. Exemplos de grupos alquilo contendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 átomos de carbono são metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, os n-isómeros de todos estes grupos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isso-hexilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-pentilo, 2,3,4-trimetil-hexilo, isodecilo.

Os grupos alquilo insaturados são, por exemplo, grupos alcenilo, tais como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo ou 1,3-pentadienilo ou grupos alcinilo, tais como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) ou 2-butinilo. Os grupos alquilo podem ser também insaturados quando são substituídos.

Exemplos de grupos alquilo cíclicos são os grupos cicloalquilo contendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono no anel, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo ou ciclooctilo que podem também ser substituídos e/ou insaturados. Os grupos alquilo cíclicos insaturados e os grupos cicloalquilo insaturados como, por exemplo, ciclopentenilo ou ciclo-hexenilo podem ser ligados via qualquer átomo de carbono. O termo alquilo, como aqui utilizado, pode compreender também grupos alquilo substituídos com cicloalquilo como ciclopropilmetil-, ciclobutilmetil-,

ciclopentilmetil-, ciclo-hexilmetil-, ciclo-heptilmetil-,
 1-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-,
 1-ciclo-hexiletil-, 2-ciclopropiletil-, 2-ciclobutiletil-,
 2-ciclopentiletil-, 2-ciclo-hexiletil-, 3-ciclopropilpropil-,
 3-ciclobutilpropil-, 3-ciclopentilpropil- etc., em cujos grupos,
 o subgrupo cicloalquilo, bem como o subgrupo acíclico, podem ser
 insaturados e/ou substituídos.

Com certeza, um grupo cíclico tem que conter, pelo menos,
 três átomos de carbono e um grupo alquilo insaturado tem que
 conter, pelo menos, dois átomos de carbono. Assim, um grupo como
 o alquilo-(C₁-C₈) é para ser entendido como compreendendo, entre
 outros, alquilo-(C₁-C₈) acíclico saturado, cicloalquilo-(C₃-C₈),
 grupos cicloalquil-alquil-, como o
 cicloalquil-(C₃-C₇)-alquil-(C₁-C₃)-, em que o número total de
 átomos de carbono pode variar de 4 a 8 e alquilo-(C₂-C₈)
 insaturado, como o alcenilo-(C₂-C₈) ou alcinilo-(C₂-C₈). De um
 modo semelhante, um grupo como o alquilo-(C₁-C₄) é para ser
 entendido como compreendendo, entre outros, alquilo-(C₁-C₄)
 acíclico saturado, cicloalquilo-(C₃-C₄), ciclopropil-metil- e
 alquilo-(C₂-C₄) insaturado, como o alcenilo-(C₂-C₄) ou
 alcinilo-(C₂-C₄).

A não ser que seja mencionado o contrário, numa forma de
 realização da invenção, o termo alquilo compreende resíduos
 hidrocarboneto saturados acíclicos que têm de um até seis átomos
 de carbono e que podem ser lineares ou ramificados. Um grupos
 particular de grupos alquilo acíclicos saturados é formado por
 grupos alquilo-(C₁-C₄) como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
 n-butilo, isobutilo, sec-butilo e terc-butilo.

As afirmações acima, relacionadas com os grupos alquilo, não se aplicam aos resíduos monovalentes mas correspondem aos resíduos divalentes e polivalentes como os grupos alcanediilo, grupos alquilenos ou grupos polimetileno, exemplos dos quais são o metileno, 1,2-etileno (=etano-1,2-diilo), 1,1-etileno (= 1-metil-metileno), 1-isobutil-metileno, 1,3-propileno, 2,2-dimetil-1,3-propileno, 1,4-butileno, but-2-en-1,4-diilo, 1,2-ciclopropileno, 1,2-ciclo-hexileno, 1,3-ciclo-hexileno ou 1,4-ciclo-hexileno.

Exemplos de grupos alcoxi-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₂-C₄)- são 2-metoxietoxi-, 2-etoxietoxi-, 2-isopropoxietoxi-, 3-metoxipropoxi- ou 4-etoxibutoxi-.

O termo arilo refere-se a um resíduo hidrocarboneto monocíclico ou policíclico, em cujo resíduo está presente, pelo menos, um anel carbocíclico que tem um sistema de electrões pi conjugados, i. e., que é um anel aromático e cujo resíduo está ligado via um átomo de carbono contido num anel que tem um sistema de electrões pi conjugados. Num grupo arilo-(C₆-C₁₄) estão presentes de 6 a 14 átomos de carbono no anel. Exemplos de grupos arilo-(C₆-C₁₄) são fenilo, naftilo, bifenililo, fluorenilo, antracenilo, indenilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo ou 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzociclo-heptenilo. Exemplos de grupos arilo-(C₆-C₁₀) são fenilo, naftilo, indenilo, indanilo ou 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo. A não ser que seja referido o contrário e independentemente de quaisquer substituintes específicos ligados aos grupos arilo que são indicados na definição dos compostos de fórmula I, os grupos arilo, por exemplo, fenilo, naftilo ou fluorenilo, podem, no geral, ser não substituídos ou substituídos com um ou mais, por

exemplo, um, dois, três ou quatro substituintes idênticos ou diferentes, por exemplo, pelos substituintes referidos abaixo.

Os grupos arilo podem ser ligados via qualquer posição desejada num anel aromático. Nos grupos arilo substituídos, os substituintes podem estar localizados em qualquer posição desejada. Em grupos fenilo mono-substituídos, o substituinte pode estar localizado na posição 2, na posição 3 ou na posição 4, sendo preferida a posição 3 e a posição 4. Se um grupo fenilo tem dois substituintes, estes podem estar localizados na posição 2,3, posição 2,4, posição 2,5, posição 2,6, posição 3,4 ou posição 3,5. Nos grupos fenilo com três substituintes, os substituintes podem estar localizados na posição 2,3,4, posição 2,3,5, posição 2,3,6, posição 2,4,5, posição 2,4,6 ou posição 3,4,5. Os grupos naftilo podem ser 1-naftilo (=naftaleno-1-ilo) e 2-naftilo (=naftaleno-2-ilo). Nos grupos naftilo substituídos, os substituintes podem estar localizados em quaisquer posições, por exemplo, nos grupos 1-naftilo mono-substituídos na posição 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 e nos grupos 2-naftilo mono-substituídos na posição 1, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8. O 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, quando ligado via um átomo de carbono no anel aromático e compreendido pelo termo arilo, pode ser 1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-5-ilo ou 1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-6-ilo. Os grupos bifenilo podem ser bifenil-2-ilo, bifenil-3-ilo ou bifenil-4-ilo. Os grupos fluorenilo, quando compreendidos pelo termo arilo, podem ser ligados via a posição 1, 2, 3 ou 4, de outro modo via a posição 1, 2, 3, 4 ou 9. Nos grupos fluorenilo mono-substituídos ligados via a posição 9, o substituinte está presente, de um modo preferido, na posição 1, 2, 3 ou 4.

As afirmações acima relacionadas com os grupos arilo aplicam-se, de modo correspondente, a grupos divalentes e

polivalentes derivados de grupos arilo, e. g., a grupos arileno, como fenileno, que pode ser 1,2-fenileno, 1,3-fenileno ou 1,4-fenileno não substituído ou substituído ou naftileno, que pode ser 1,2-naftalenodiilo, 1,3-naftalenodiilo, 1,4-naftalenodiilo, 1,5-naftalenodiilo, 1,6-naftalenodiilo, 1,7-naftalenodiilo, 1,8-naftalenodiilo, 2,3-naftalenodiilo, 2,6-naftalenodiilo ou 2,7-naftalenodiilo não substituído ou substituído. As afirmações acima também se aplicam, de modo correspondente, ao subgrupo arilo nos grupos arilalquilo-. Exemplos de grupos arilalquilo- que podem ser também não substituídos ou substituídos no subgrupo arilo, bem como no subgrupo alquilo, são benzilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 1-fenilbutilo, 4-fenilbutilo, 1-metil-3-fenil-propilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 1-(1-naftil)etilo, 1-(2-naftil)etilo, 2-(1-naftil)etilo, 2-(2-naftil)etilo ou 9-fluorenilmetilo.

Os grupos Het compreendem grupos contendo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos no anel no sistema de anel heterocíclico, monocíclico ou bicíclico, relacionado. Nos grupos Het monocíclicos o anel heterocíclico é, de um modo preferido, um anel com 3 membros, 4 membros, 5 membros, 6 membros ou 7 membros, de um modo particularmente preferido, um anel com 5 membros ou 6 membros. Nos grupos Het bicíclicos, estão presentes, de um modo preferido, dois anéis fundido, um dos quais é um anel heterocíclico com 5 membros ou 6 membros e o outro dos quais é um anel heterocíclico ou carbocíclico com 5 membros ou 6 membros. I. e., um anel bicíclico Het contém, de um modo preferido, 8, 9 ou 10 átomos no anel, de um modo particularmente preferido, 9 ou 10 átomos no anel.

Het compreende sistemas de anel heterocíclico saturado que não contêm quaisquer ligações duplas dentro dos anéis, bem como sistemas de anel heterocíclico insaturados incluindo sistemas de anel heterocíclicos mono-insaturados e poli-insaturados que contêm um ou mais, por exemplo um, dois, três, quatro ou cinco ligações duplas dentro dos anéis, desde que o sistema resultante seja estável. Os anéis insaturados podem ser parcialmente insaturados ou não-aromáticos ou podem ser aromáticos, *i. e.*, ligações duplas dentro dos anéis no grupo Het podem ser arranjadas de tal modo que resulte num sistema de electrões pi. Os anéis aromáticos num grupo Het podem ser anéis com 5 membros ou 6 membros, *i. e.*, grupos aromáticos num grupo Het contêm 5 até 10 átomos no anel. Os anéis aromáticos num grupo Het compreendem assim heterociclos monocíclicos e heterociclos bicíclicos com 5 membros e 6 membros, constituídos por anéis com 5 membros, um anel com 5 membros e um anel com 6 membros ou dois anéis com 6 membros. Nos grupos aromáticos bicíclicos, num grupo Het, um ou ambos os anéis podem conter heteroátomos. Os grupos Het aromáticos podem também ser referidos pelo termo convencional heteroarilo para o qual todas as definições e explicações acima e abaixo relacionadas com Het se aplicam em conformidade. Estas explicações relacionadas com a saturação/insaturação nos sistemas de anel heterocíclico representando o grupo Het, aplicam-se de um modo correspondente a qualquer outro sistema de anel heterocíclico que possa estar presente num composto de fórmula I.

Num grupo Het e qualquer outro grupo heterocíclico, de um modo preferido, estão presentes 1 ou 2 heteroátomos no anel idênticos ou diferentes, seleccionados de átomos de azoto, oxigénio e enxofre. No geral, os heteroátomos no anel podem estar presentes em qualquer combinação desejada e em quaisquer

posições desejadas relativamente um ao outro, desde que o sistema heterocíclico resultante seja conhecido na técnica e seja estável e adequado como um subgrupo numa substância de fármaco. Exemplos de estruturas semelhantes de heterociclos dos quais o grupo ou quaisquer outros grupos heterocíclicos podem derivar são aziridina, oxirano, azetidina, pirrole, furano, tiofeno, dioxole, imidazole, pirazole, oxazole, isoxazole, tiazole, isotiazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, piridina, pirano, tiopirano, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,4-dioxina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, azepina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, indole, isoindole, benzofurano, benzotiofeno, 1,3-benzodioxole, benzo[1,4]dioxina, 4H-benzo[1,4]oxazina, indazole, benzimidazole, benzoxazole, benzotiazole, quinolina, isoquinolina, cromano, isocromano, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, piridoimidazoles, piridopiridinas, piridopirimidinas, etc. bem como sistemas de anel que resultam dos heterociclos indicados por fusão (ou condensação) de um anel carbocíclico, por exemplo, derivados benzo-fundido, ciclopenta-fundido, ciclo-hexa-fundido ou ciclo-hepta-fundido destes heterociclos.

O facto de muitos dos nomes de heterociclos referidos acima serem nomes químicos de sistemas de anel insaturados ou aromáticos não implica que os grupos Het e outros grupos heterocíclicos possam apenas ser derivados do respectivo sistema de anel insaturado. Os nomes aqui apenas servem para descrever o sistema de anel relativamente ao tamanho do anel e ao número de heteroátomos e suas posições relativas. Como explicado acima, por exemplo, um grupo Het pode ser saturado ou parcialmente insaturado ou aromático e, assim, ser derivado não só dos

próprios heterociclos referidos acima como também a partir de todos os seus análogos parcialmente ou completamente hidrogenados e também a partir dos seus análogos mais altamente insaturados se aplicável. Como exemplos de análogos completamente ou parcialmente hidrogenados dos heterociclos referidos anteriormente, a partir dos quais um grupo Het e qualquer outro grupo heterocíclico pode derivar, podem ser mencionados os seguintes: pirrolina, pirrolidina, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, di-hidropiridina, tetra-hidropiridina, piperidina, 1,3-dioxolano, 2-imidazolina, imidazolidina, 4,5-di-hidro-1,3-oxazole, 1,3-oxazolidina, 4,5-di-hidro-1,3-tiazole, 1,3-tiazolidina, per-hidro-1,4-dioxina (=1,4-dioxano), piperazina, per-hidro-1,4-oxazina (=morfolina), 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxina (=1,4-benzodioxano), 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina, per-hidro-1,4-tiazina (= tiomorfolina), per-hidroazepina, indolina, isoindolina, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, etc.

O grupo Het, e qualquer outro grupo heterocíclico, podem ser ligados via qualquer átomo de carbono do anel e, no caso de heterociclos de azoto, via quaisquer átomos de azoto no anel adequado, se aplicável. Assim, por exemplo, um grupo pirrolilo pode ser pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo ou pirrol-3-ilo, um grupo pirrolidinilo pode ser pirrolidin-1-ilo (=pirrolidino), pirrolidin-2-ilo ou pirrolidin-3-ilo, um grupo piridinilo pode ser piridin-2-ilo, piridin-3-ilo ou piridin-4-ilo, um grupo piperidinilo pode ser piperidin-1-ilo (=piperidino), piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo ou piperidin-4-ilo. O furilo pode ser furan-2-ilo ou fur-3-ilo, tienilo pode ser tiofen-2-ilo ou tiofen-3-ilo, imidazolilo pode ser imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou imidazol-5-ilo, 1,3-oxazolilo pode ser 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo ou 1,3-oxazol-5-ilo,

1,3-tiazolilo pode ser 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo ou 1,3-tiazol-5-ilo, pirimidinilo pode ser pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo (=pirimidin-6-ilo) ou pirimidin-5-ilo, piperazinilo pode ser piperazin-1-ilo (=piperazin-4-ilo (=piperazino) ou piperazin-2-ilo. Indolilo pode ser indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo ou indol-7-ilo. De um modo semelhante, os grupos benzimidazolilo, benzoxazolilo e benzotiazolilo podem ser ligados via a posição 2 e via qualquer uma das posições 4, 5, 6 e 7 e no caso de benzimidazolilo, também via a posição 1. O quinolinilo pode ser quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo ou quinolin-8-ilo, isoquinolinilo pode ser isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo ou isoquinolin-8-ilo. Além de estar ligado via qualquer uma das posições indicadas para quinolinilo e isoquinolinilo, o 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinilo e 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolinilo podem estar também ligados via os átomos de azoto na posição 1 e posição 2, respectivamente.

A não ser que seja referido o contrário, e independentemente de quaisquer substituintes específicos nos grupos arilo, os grupos Het ou quaisquer outros grupos heterociclos que são indicados na definição dos compostos de fórmula I, grupos arilo, grupos Het e outros grupos heterocíclicos podem ser não substituídos ou substituídos nos átomos de carbono no anel com um ou mais, por exemplo, um, dois, três, quatro ou cinco substituintes idênticos ou diferentes como o alquilo-(C₁-C₄), alcóxilo-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-tio, halogéneo, nitro, amino, alquil-(C₁-C₄)-amino, di-(alquil-(C₁-C₄))amino, (alquil-(C₁-C₄))carbonilamino, tal como, por exemplo, acetilamino, trifluorometilo, trifluorometóxilo, hidróxilo, oxo,

hidroximetilo, metilenodioxilo, etilenodioxilo, formilo, acetilo, ciano, metilsulfonilo, fenilo opcionalmente substituído, fenoxilo opcionalmente substituído, benzilo opcionalmente substituído no grupo fenilo, benziloxilo opcionalmente substituído no grupo fenilo, etc. Os substituintes podem estar presentes em qualquer posição desejada desde que resulte numa estrutura molecular estável. Um substituinte oxo (=O) pode, certamente, não estar presente num anel aromático, mas pode estar presente se o grupo Het ou qualquer outro grupo heterocíclico ou carbocíclico for saturado ou parcialmente insaturado. Exemplos de grupos heterocíclicos oxo-substituídos são 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 3H-isobenzofuran-1-ona, benzo[1,4]dioxin-2-ona, croman-2-ona, etc. Exemplos do grupo Het-oxilo-, *i. e.*, o grupo Het-O-, são piridiniloxilo incluindo piridin-3-iloxilo e piridin-4-iloxilo, pirimidiniloxilo incluindo pirimidin-2-iloxilo, piperidiniloxilo incluindo piperidin-3-iloxilo e piperidin-4-iloxilo ou pirrolidin-3-iloxilo. De um modo preferido, não mais do que dois grupos nitro estão presentes nos compostos de fórmula I.

Também, a não ser que seja referido o contrário e independentemente de quaisquer substituintes específicos nos grupos Het ou quaisquer outros grupos heterocíclicos que são indicados na definição dos compostos de fórmula I, os grupos Het e outros grupos heterocíclicos podem, em cada átomo de azoto no anel adequado, independentemente uns dos outros, ser não substituídos, *i. e.*, têm um átomo de hidrogénio ou são substituídos, por exemplo, com alquilo-(C₁-C₃), por exemplo, alquilo-(C₁-C₄), tal como metilo ou etilo, fenilo opcionalmente substituído, fenil-alquil-(C₁-C₄)-, por exemplo, benzilo, opcionalmente substituído no grupo fenilo, hidroxi-alquil-(C₂-C₄)-, tal como, por exemplo, 2-hidroxietilo,

acetilo ou outro grupo acilo, metilsulfonilo ou outro grupo sulfonilo, etc. Outro grupo que pode ocorrer como um substituinte num átomo de azoto no anel adequado é o grupo acetimino $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-}$. Os heterociclos de azoto adequados podem também estar presentes como N-óxidos ou como sais quaternários. Os átomos de enxofre no anel podem ser oxidados no sulfóxido ou na sulfona. Assim, por exemplo, um resíduo tetra-hidrotienilo pode estar presente como um resíduo S,S-dioxotetra-hidrotienilo ou um resíduo tiomorfolinilo, como o tiomorfolin-4-ilo, pode estar presente como 1-oxo-tiomorfolin-4-ilo ou 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo.

As explicações relacionadas com o grupo Het, aplicam-se, em conformidade, aos grupos Het divalentes e polivalentes, incluindo grupos heteroaromáticos divalentes e polivalentes que podem ser ligados via qualquer átomo de carbono do anel e, no caso dos heterociclos de azoto, via quaisquer átomos de carbono e quaisquer átomos de azoto do anel adequados. Por exemplo, um grupo piridinodiilo pode ser piridin-2,3-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,5-diilo, piridin-2,6-diilo, piridin-3,4-diilo ou piridin-3,5-diilo, um grupo piperidinodiilo pode ser, entre outros, piperidin-1,2-diilo, piperidin-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo, piperidin-2,3-diilo, piperidin-2,4-diilo ou piperidin-3,5-diilo, um grupo piperazinediilo pode ser, entre outros, piperazin-1,3-diilo, piperazin-1,4-diilo, piperazin-2,3-diilo, piperazin-2,5-diilo, etc. As afirmações acima também se aplicam em conformidade, ao subgrupo Het nos grupos Het-alquilo-. Exemplos de tais grupos Het-alquilo- que podem também ser não substituídos ou substituídos no subgrupo Het, bem como no subgrupo alquilo, são (piridin-2-il)-metilo, (piridin-3-il)-metilo, (piridin-4-il)-

metilo, 2-(piridin-2-il)-etilo, 2-(piridin-3-il)-etilo ou 2-(piridin-4-il)-etilo.

Halogéneo é flúor, cloro, bromo ou iodo, de um modo preferido, flúor, cloro ou bromo.

Os átomos de carbono opticamente activos presentes nos compostos de fórmula I podem, independentemente uns dos outros, ter configuração R ou configuração S. Os compostos de fórmula I podem estar presentes na forma de enantiómeros puros ou diastereómeros puros ou na forma de misturas de enantiómeros e/ou diastereómeros, por exemplo, na forma de racematos. A presente invenção refere-se a enantiómeros puros e misturas de enantiómeros, bem como a diastereómeros puros e misturas de diastereómeros. A invenção compreende misturas de dois ou mais do que dois estereoisómeros de fórmula I e compreende todas as proporções de estereoisómeros nas misturas. No caso dos compostos de fórmula I, podem estar presentes como isómeros E ou isómeros Z (ou isómeros cis ou isómeros trans) a invenção refere-se a isómeros E puros e isómeros Z puros e a misturas E/Z em todas as proporções. A invenção compreende também todas as formas tautoméricas dos compostos de fórmula I, por exemplo, a forma na qual, em vez do grupo $R^1-NH-C(=NH)-$ representado pela fórmula I, está presente o grupo tautomérico $R^1-N=C(-NH_2)-$.

Os diastereómeros, incluindo os isómeros E/Z, podem ser separados nos isómeros individuais, por exemplo, por cromatografia. Os racematos podem ser separados em dois enantiómeros através de métodos convencionais, por exemplo, por cromatografia em fases quirais ou por resolução, por exemplo, por cristalização de sais diastereoméricos obtidos com ácidos ou bases opticamente activos. Os compostos estereoquimicamente

uniformes de fórmula I podem também ser obtidos empregando materiais de partida estereoquimicamente uniformes ou utilizando reacções estereosselectivas.

A escolha da incorporação de um bloco de construção com a configuração R ou configuração S num composto de fórmula I ou, no caso de uma unidade de aminoácido presente num composto de fórmula I, da incorporação de um bloco de construção designado como aminoácido D ou aminoácido L, pode depender, por exemplo, das características desejadas do composto de fórmula I. Por exemplo, a incorporação de um bloco de construção de aminoácido D pode conferir estabilidade aumentada *in vitro* ou *in vivo*. A incorporação de um bloco de construção de aminoácido D pode também conferir um aumento ou diminuição desejado na actividade farmacológica do composto. Em alguns casos pode ser desejável permitir que o composto permaneça activo durante apenas um curto período de tempo. Em tais casos, a incorporação de um bloco de construção de aminoácido L num composto pode permitir que as peptidases endógenas num indivíduo consigam digerir o composto *in vivo*, limitando, deste modo, a exposição do indivíduo ao composto activo. Pode também ser observado um efeito semelhante nos compostos da invenção alterando a configuração noutro bloco de construção da configuração S para a configuração R ou vice-versa. Tendo em conta as necessidades médicas, o especialista da técnica pode determinar as características desejadas, por exemplo, uma estereoquímica favorável do composto pretendido da invenção.

Os sais fisiologicamente toleráveis dos compostos de fórmula I são sais não tóxicos que são fisiologicamente aceitáveis, em particular, sais farmaceuticamente utilizáveis. Tais sais dos compostos de fórmula I contendo grupos ácidos, por

exemplo, um grupo carboxilo COOH , são, por exemplo, sais de metal alcalino ou sais de metal alcalino-terroso, tais como sais de sódio, sais de potássio, sais de magnésio e sais de cálcio e também sais com iões de amónio quaternário fisiologicamente toleráveis, tais como tetrametilamónio ou tetraetilamónio e sais de adição de ácido com amónia e aminas orgânicas fisiologicamente toleráveis, tais como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, etanolamina ou tris-(2-hidroxietil)amina. Os grupos básicos presentes nos compostos de fórmula I, por exemplo, grupos amino ou grupos amidino, formam sais de adição de ácidos, por exemplo, com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico ou com ácidos carboxílicos e ácidos sulfónicos orgânicos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido benzóico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanossulfónico ou ácido p-toluenossulfónico. A presente invenção inclui também sais de adição de ácido dos compostos de fórmula I que contêm, por exemplo, dois grupos básicos com um ácido equivalente ou com dois ácidos equivalentes.

Os sais dos compostos de fórmula I podem ser obtidos através de métodos convencionais conhecidos pelos especialistas na técnica, por exemplo, por combinação de um composto de fórmula I com um ácido ou base inorgânico ou orgânico num solvente ou diluente, ou a partir de outros sais por permuta catiónica ou permuta aniónica. A presente invenção inclui também todos os sais dos compostos de fórmula I que, devido à baixa tolerabilidade fisiológica, não são directamente adequados para utilização em fármacos mas são adequados, por exemplo, como intermediários para efectuar outras modificações químicas dos

compostos de fórmula I ou como materiais de partida para a preparação de sais fisiologicamente toleráveis.

Os aniões dos ácidos mencionados que podem estar presentes em sais de adição de ácidos dos compostos de fórmula I, são também exemplos de aniões que podem estar presentes nos compostos de fórmula I se apresentarem um ou mais grupos carregados positivamente como os substituintes trialquilamónio, *i. e.*, grupos de fórmula $(\text{alquil})_3\text{N}^+$ ligados via o átomo de azoto carregado positivamente, cujos grupos podem representar R^{10} ou átomos de azoto quaternizado no anel em grupos heterocíclicos. No geral, um composto de fórmula I contém um ou mais aniões fisiologicamente toleráveis ou aniões equivalentes como contra-íões se contem um ou mais grupos carregados positivamente mais permanentemente, tais como trialquilamónio. Os compostos de fórmula I que contêm simultaneamente um grupo básico ou um grupo carregado positivamente e um grupo ácido, por exemplo, um grupo amidino e um grupo carboxilo, podem também ser apresentados como zwitteriões (ou betaínas ou sais internos) que são, do mesmo modo, incluídos na presente invenção.

A presente invenção inclui também todos os solvatos dos compostos de fórmula I, por exemplo, hidratos ou aductos com álcoois. A invenção inclui também derivados e modificações dos compostos de fórmula I, por exemplo, formas protegidas, profármacos, *i. e.*, compostos que *in vitro* não exibem necessariamente actividade farmacológica mas que *in vivo* são convertidos em compostos activos, e outros derivados fisiologicamente toleráveis incluindo ésteres e amidas de grupos ácidos, bem como os metabolitos activos dos compostos de fórmula I.

Os elementos estruturais nos compostos de fórmula I têm as seguintes denominações preferidas que podem ter independentemente das denominações de outros elementos.

O número m , *i. e.*, o número de átomos de halogéneo que estão presentes como substituintes no grupo fenileno representado pela fórmula I é, de um modo preferido, 0 ou 1, de um modo particularmente preferido, 0. As posições do grupo fenileno representado na fórmula I, que não suportam um substituinte A, suportam átomos de hidrogénio. Assim, se m é zero e, consequentemente, não está presente nenhum substituinte A, o referido grupo fenileno suporta quatro átomos de hidrogénio. Se estão presentes 1 ou 2 substituintes A, o referido grupo fenileno suporta 3 ou 2 átomos de hidrogénio, respectivamente.

O número n , *i. e.*, o número dos grupos CH_2 na cadeia polimetileno ligando o azoto do grupo amido $\text{C}(=\text{O})\text{-NH}$ representado na fórmula I e o grupo $\text{-CR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ é, de um modo preferido, 0. Assim, o grupo $\text{-(CH}_2)_n\text{-}$ é uma ligação directa ou o grupo $\text{-CH}_2\text{-}$ e, de um modo preferido, o grupo $\text{-(CH}_2)_n\text{-}$ é uma ligação directa, *i. e.*, o átomo de azoto do grupo amino $\text{-C}(=\text{O})\text{-NH-}$ está ligado directamente ao grupo $\text{-CR}^3\text{R}^4\text{R}^5$.

Os substituintes A, que no geral podem ser idênticos ou diferentes são, de um modo preferido, seleccionados de flúor, cloro e bromo, de um modo mais preferido, de flúor e cloro. Como referido acima relativamente aos grupos arilo e grupos fenilo no geral, os substituintes A podem estar presentes em qualquer posição desejada no anel fenilo ao qual estão ligados. Se está apenas presente um substituinte A, pode estar localizado na posição 2 ou na posição 3 relativamente ao grupo ureia, se estão presentes dois substituintes A, podem estar localizados na

posição 2,3, posição 2,5, posição 2,6 e posição 3,5, relativamente ao grupo ureia.

R^1 é, de um modo preferido, hidrogénio ou hidroxilo, de um modo especialmente preferido, hidrogénio.

R^2 é, de um modo preferido, hidrogénio.

Se um grupo R^4 ou R^5 é substituído com um ou mais substituintes R^{10} , pode suportar, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes R^{10} idênticos ou diferentes, de um modo preferido, 1, 2, 3 ou 4, de um modo mais preferido, 1, 2 ou 3, de um modo particularmente mais preferido, 1 ou 2, substituintes R^{10} idênticos ou diferentes.

R^4 é, de um modo preferido, arilo-(C_6-C_{10}), por exemplo, fenilo, onde os grupos arilo e fenilo são não substituídos ou substituídos com um ou mais substituintes R^{10} idênticos ou diferentes.

R^5 é, de um modo preferido, seleccionado de alquilo-(C_1-C_4) e fenilo, por exemplo, de metilo, etilo e fenilo, onde os grupos alquilo são não substituídos e o grupo fenilo é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R^{10} idênticos ou diferentes. Além disso, de um modo preferido, R^5 é alquilo-(C_1-C_4), por exemplo, metilo ou etilo.

R^6 é, de um modo preferido, hidrogénio.

Numa forma de realização da invenção, um grupo arilo ou grupo Het, em particular um grupo arilo, representando R^4 ou R^5 , em particular, tal grupo representando R^4 , é substituído com um

ou mais substituintes R^{10} idênticos ou diferentes. Incluída na referida forma de realização da invenção, um subgrupo de compostos é formado pelos compostos nos quais o substituinte R^{10} ou os substituintes R^{10} em grupos arilo ou grupos Het representando R^4 ou R^5 , são seleccionados de halogéneo, em particular, flúor, cloro ou bromo, alquilo-(C_1-C_8), alcoxilo-(C_1-C_8), ariloxilo-(C_6-C_{10}) e aril-(C_6-C_{10})-alcoxi-(C_1-C_4)-, onde cada um dos grupos arilo num grupo R^{10} é não substituído ou substituído como definido acima. Outro subgrupo de compostos incluídos na referida forma de realização da invenção é formado pelos compostos nos quais nos grupos arilo ou grupos Het representando R^4 ou R^5 , está presente um substituinte R^{10} que é seleccionado de alquil-(C_1-C_8)-carbonilamino-, aril-(C_6-C_{10})-carbonilamino-, arilo-(C_6-C_{10})-alquil-(C_1-C_4)-carbonilamino-, Het-carbonilamino-, Het-alquil-(C_1-C_4)-carbonilamino-, alquil-(C_1-C_8)-aminocarbonilo-, aril-(C_6-C_{10})-aminocarbonilo-, aril-(C_6-C_{10})-alquil-(C_1-C_4)-aminocarbonilo-, Het-aminocarbonilo-, Het-alquil-(C_1-C_4)-aminocarbonilo-, alquil-(C_1-C_8)-aminossulfonil-, aril-(C_6-C_{10})-aminossulfonil-, aril-(C_6-C_{10})-alquil-(C_1-C_4)-aminossulfonil-, Het-aminossulfonil-, Het-alquil-(C_1-C_4)-aminossulfonil-, alquil-(C_1-C_8)-sulfonilamino-, aril-(C_6-C_{10})-sulfonilamino-, aril-(C_6-C_{10})-alquil-(C_1-C_4)-sulfonilamino-, Het-sulfonilamino- e Het-alquil-(C_1-C_4)-sulfonilamino- e zero, um ou dois substituintes R^{10} idênticos ou diferentes estão presentes que são seleccionados de halogéneo, em particular flúor, cloro e bromo, alquilo-(C_1-C_8), alcoxi-(C_1-C_8), ariloxi-(C_6-C_{10})- e aril-(C_6-C_{10})-alcoxi-(C_1-C_4)-, onde cada um dos grupos arilo e grupos Het num grupo R^{10} é não substituído ou substituído, como definido acima. Outros subgrupos de compostos incluídos na referida forma de realização da invenção são formados por compostos nos quais nos grupos arilo ou grupos Het representando R^4 ou R^5 , está presente um substituinte R^{10} que é seleccionado

quer de alquil-(C₁-C₈)-carbonilamino-, aril-(C₆-C₁₀)-carbonilamino-, aril-(C₆-C₁₀)-alquil-(C₁-C₄)-carbonilamino-, Het-carbonilamino- e Het-alquil-(C₁-C₄)-carbonilamino- ou de alquil-(C₁-C₈)-aminocarbonilo-, aril-(C₆-C₁₀)-aminocarbonilo-, aril-(C₆-C₁₀)-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo-, Het-aminocarbonilo- e Het-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonil- ou de alquil-(C₁-C₈)-aminossulfonil-, aril-(C₆-C₁₀)-aminossulfonil-, arilo-(C₆-C₁₀)-alquil-(C₁-C₄)-aminossulfonil-, Het-aminossulfonil- e Het-alquil-(C₁-C₄)-aminossulfonil- ou de alquil-(C₁-C₈)-sulfonilamino-, aril-(C₆-C₁₀)-sulfonilamino-, aril-(C₆-C₁₀)-alquil-(C₁-C₄)-sulfonilamino-, Het-sulfonilamino- e Het-alquil-(C₁-C₄)-sulfonilamino- e em cada um destes casos estão presentes zero, um ou dois substituintes R¹⁰ idênticos ou diferentes, que são seleccionados de halogéneo, em particular flúor, cloro e bromo, alquilo-(C₁-C₈), alcoxilo-(C₁-C₈), ariloxilo-(C₆-C₁₀) e aril-(C₆-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₄)-, em que cada um dos grupos arilo e grupos Het num grupo R¹⁰ é não substituído ou substituído, como definido acima.

Os compostos preferidos de fórmula I são aqueles compostos nos quais um ou mais dos grupos têm significados preferidos ou têm um ou mais das denominações específicas referidas nas suas definições respectivas ou nas explicações gerais nos grupos respectivos, sendo todas as combinações de tais significados preferidos e denominações específicas um tema da presente invenção. Também, todos os compostos preferidos de fórmula I são um tema da presente invenção em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas em qualquer proporção e na forma dos seus sais fisiologicamente toleráveis. Por exemplo, um grupo de compostos preferido é formado por compostos de fórmula I, nos quais n é 0;

R^5 é metilo, etilo ou fenilo onde o grupo fenilo é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R^{10} idênticos ou diferentes;

e m, A, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 e R^{10} são como definidos nas suas definições gerais ou definições preferidas, em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas em qualquer proporção e seus sais fisiologicamente toleráveis.

Um grupo de compostos mais preferidos é formado por compostos de fórmula I nos quais

n é 0;

m é 0 ou 1;

R^2 é hidrogénio;

R^5 é metilo, etilo ou fenilo, onde o grupo fenilo é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R^{10} idênticos ou diferentes;

e A, X, R^1 , R^3 , R^4 , R^6 e R^{10} são como definidos nas suas definições gerais ou definições preferidas, em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas em qualquer proporção e seus sais fisiologicamente toleráveis.

Um subgrupo de compostos da invenção é formado por compostos de fórmula I,

em que

m é 0, 1 ou 2;

n é 0 ou 1;

A é halogéneo;

X é oxigénio;

R¹ é seleccionado de hidrogénio, hidroxilo e alcoxi-(C₁-C₄)-carbonil-;

R² é seleccionado de hidrogénio, alquilo-(C₁-C₈), arilo-(C₆-C₁₀) e aril-(C₆-C₁₀)-alquil-(C₁-C₄)-;

R³ é hidrogénio;

R⁴ é seleccionado de arilo-(C₆-C₁₀) e Het, onde os grupos arilo e Het são não substituídos ou substituídos com um ou mais substituintes R¹⁰ idênticos ou diferentes;

R⁵ é seleccionado de hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄) e fenilo, onde o grupo alquilo é não substituído e o grupo fenilo é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R¹⁰ idênticos ou diferentes;

R⁶ é seleccionado de hidrogénio e hidroxilo;

R¹⁰ é seleccionado de alquilo-(C₁-C₁₂), fenil-alquil-(C₁-C₄)-, alcoxilo-(C₁-C₈), fenil-alcoxi-(C₁-C₄)-, fenoxi-, fenilo, Het, trifluorometoxilo, trifluorometilo, halogéneo, oxo, hidroxilo, amino, alquil-(C₁-C₁₂)-carbonilamino-, alquil-(C₁-C₈)-carbonil-, ciano, nitro, amidino, acetimino, tri-(alquil-(C₁-C₄))amónio-,

alquil-(C₁-C₈)-amino-, di-(alquil-(C₁-C₈))amino-,
hidroxicarbonilmetoxi-, alquil-(C₁-C₈)-sulfonil-, alquil-(C₁-C₈)-
sulfonilamino-, fenilsulfonilamino- e fenilsulfonil-, onde o
grupo Het e cada um dos grupos fenilo contidos em R¹⁰ é não
substituído ou substituído com um ou mais substituintes
idênticos ou diferentes, seleccionados de halogéneo, nitro, oxo,
hidroxilo, alquilo-(C₁-C₈), alcoxilo-(C₁-C₈), trifluorometilo,
ciano, trifluorometoxilo, alquil-(C₁-C₈)-sulfonil-, amino,
alquil-(C₁-C₈)-amino-, di-(alquil-(C₁-C₈))amino-, alquil-(C₁-C₈)-
carbonilamino- e alquil-(C₁-C₈)-carbonil-;

Het é um resíduo de um sistema de anel heterocíclico com
3 membros a 10 membros, monocíclico ou bicíclico, saturado ou
insaturado, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel idênticos ou
diferentes, seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre;

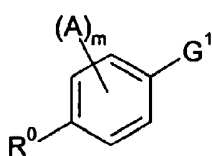
em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas em
qualquer proporção e seus sais fisiologicamente toleráveis.

Além disso, os compostos preferidos de fórmula I são
compostos nos quais os centros quirais, independentemente uns
dos outros, estão presentes em configuração uniforme ou
substancialmente uniforme.

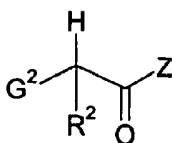
A presente invenção refere-se também a processos de
preparação através dos quais dos compostos de fórmula I são
obtidos. Os compostos de fórmula I podem ser geralmente
preparados por ligação de dois ou mais fragmentos (ou blocos de
construção) que podem derivar retrosinteticamente da fórmula I.
Na preparação dos compostos de fórmula I, pode ser geralmente
vantajoso ou necessário, durante a síntese, introduzir grupos
funcionais que poderão conduzir a reacções indesejáveis ou

reações secundárias, num passo de síntese, na forma de precursores que são convertidos depois nos grupos funcionais desejados. Como exemplos de grupos precursores, podem ser mencionados os grupos ciano que podem, posteriormente, ser convertidos em grupos amidino ou grupos nitro que podem ser convertidos em grupos amino. Os grupos de protecção (ou grupos de bloqueio) que podem estar presentes em grupos funcionais incluem alilo, terc-butilo, benzilo, aliloxicarbonilo (Alloc), terc-butoxicarbonilo (Boc), benziloxicarbonilo (Z) e 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) como grupos de protecção para grupos hidroxilo, ácido carboxílico, amino e amidino.

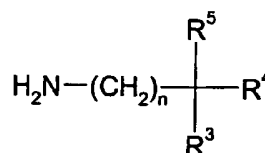
Em particular, na preparação dos compostos de fórmula I, os blocos de construção podem ser ligados ao efectuar uma ou mais reacções de condensação e/ou reacções de adição, tais como junções amida e formações de ureia, *i. e.*, ao formar uma ligação amida entre um ácido carboxílico de um bloco de construção e um grupo amino de outro bloco de construção ou ao estabelecer uma ligação ureia entre dois grupos amino dos dois blocos de construção. Por exemplo, os compostos de fórmula I podem ser preparados por ligação dos blocos de construção de fórmulas II, III e IV



II



III



IV

através da formação, de uma maneira conhecida *per se*, de uma ligação de ureia entre o grupo G^1 representado na fórmula II e o

grupo G^2 representado na fórmula III e formando, de um modo conhecido *per se*, uma ligação amida entre o grupo derivado de ácido carboxílico COZ, representado na fórmula III e o grupo NH_2 , representado na fórmula IV.

Nos compostos de fórmulas II, III e IV, os grupos e números m , n , A , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos acima. R^0 é o grupo amidino $R^1NH-C(=NH)-$, em que R^1 é definido como acima ou uma sua forma protegida ou um seu grupo precursor, por exemplo, um grupo ciano que é mais tarde convertido no grupo $R^1NHC(=NH)-$ presente nos compostos finais de fórmula I. No geral, para além das denominações dos grupos e substituintes apresentados acima, nos compostos das fórmulas II, III e IV, os grupos funcionais podem também estar presentes na forma de grupos precursores que são depois mais tarde convertidos nos grupos presentes nos compostos de fórmula I, ou podem estar presentes na forma protegida.

Um dos grupos G^1 e G^2 é um grupo amino livre, *i. e.*, um grupo NH_2 no caso do G^1 e um grupo NHR^6 no caso de G^2 e o outro é um grupo amino adequadamente tornado funcional para a formação de uma ligação de ureia ou é convertido em tal grupo tornado funcional, por exemplo, um grupo isocianato ou um grupo alcoxi-(C_1-C_6)-carbonilamino ou um grupo triclorometilcarbonilamino ou um grupo azolil-N-carbonilamino, tal como um grupo imidazol-1-il-carbonilamino, onde o grupo tornado funcional G^2 contém o grupo R^6 ou uma forma protegida ou um grupo precursor do grupo R^6 . O grupo Z nos compostos de fórmula III é hidroxilo ou um grupo de saída nucleofilicamente passível de substituição, *i. e.*, o grupo COZ nos compostos de fórmula III é um grupo ácido carboxílico COOH ou um derivado activado de um ácido carboxílico, tal como, por exemplo, um

cloreto ácido, um éster como o alquilo-(C₁-C₄) ou um éster activado, ou um anidrido misto.

Os compostos de partida das fórmulas II, III e IV e outros compostos que são empregues na síntese dos compostos de fórmula I, para introduzir certas unidades estruturais, estão disponíveis comercialmente ou podem ser rapidamente preparados a partir de compostos disponíveis comercialmente através de, ou de um modo análogo aos processos descritos abaixo, ou na literatura que está disponível rapidamente para os especialistas na técnica.

Para a preparação dos compostos de fórmula I, primeiro os compostos das fórmulas II e III podem ser ligados e o produto intermediário resultante é depois condensado com um composto de fórmula IV, para proporcionar um composto de fórmula I. Exactamente, primeiro os compostos das fórmulas III e IV podem ser condensados e o produto intermediário resultante é depois ligado a um composto de fórmula II para proporcionar um composto da fórmula I. Após qualquer um destes passos reaccionais no decorrer de tais sínteses, devem ser efectuados passos de protecção e desprotecção e conversões dos grupos precursores nos grupos finais desejados e podem ser feitas outras modificações.

A ligação de ureia entre os blocos de construção para as fórmulas II e III pode ser estabelecida, por exemplo, convertendo primeiro um grupo amino (grupo NH₂) do composto de fórmula II representando G¹, num grupo amino tornado funcional, como um grupo isocianato, através do fosgeno ou um fosgeno equivalente como o trifosgeno ou um grupo alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilamino, através de um cloroformato de alquilo-(C₁-C₆), tal como o cloroformato de etilo ou cloroformato de isobutilo ou um

grupo imidazol-1-ilcarbonilamino, através do N,N'-carbonildiimidazole ou um grupo triclorometilcarbonilamino através do cloreto de tricloroacetilo. O intermediário resultante é depois feito reagir com um composto de fórmula III no qual G^2 é um grupo NHR^6 livre que se adiciona ao grupo isocianato ou substitui o grupo imidazolilo, grupo alcoxilo ou grupo triclorometilo, respectivamente. Alternativamente, primeiro num composto de fórmula III, um grupo amino (grupo NHR^6), representando G^2 , pode ser tornado funcional para proporcionar um grupo isocianato, grupo alcoxi-(C_1-C_6)-carbonilamino, grupo imidazol-1-ilcarbonilo ou grupo triclorometilcarbonilamino e o intermediário resultante é depois feito reagir com um composto de fórmula II, no qual o G^1 é um grupo NH_2 livre. A conversão de um grupo amino num grupo isocianato, grupo alcoxi-(C_1-C_6)-carbonilamino, grupo imidazol-1-ilcarbonilo ou grupo triclorometilcarbonilamino, bem como a reacção subsequente do intermediário com uma amina, pode ser efectuada de acordo com processos convencionais que são bem conhecidos pelos especialistas na técnica.

Os vários métodos gerais para a formação de uma ligação amida que podem ser empregues na síntese dos compostos de fórmula I são bem conhecidos para os especialistas na técnica, por exemplo, da química peptídica. Um passo de junção de amida pode ser efectuado, de um modo favorável, empregando um ácido carboxílico livre, *i. e.*, um composto de fórmula III ou um produto de junção intermediário no qual um grupo como o CO_2 a reagir nesse passo é um grupo $COOH$, activando esse grupo ácido carboxílico, de um modo preferido, *in situ*, através de um reagente de junção convencional, tal como uma carbodiimida, como a diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) ou diisopropilcarbodiimida (DIC) ou um N,N'-carbonildiazole como o N,N'-carbonildiimidazole

ou um sal de urónio como o tetrafluoroborato de O-((ciano(etoxicarbonil)metileno)-amino)-1,1,3,3-tetrametilurónio (TOTU) ou hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio (HATU), ou um éster de ácido clorofórmico como o cloroformato de etilo ou cloroformato de isobutilo ou cloreto de tosilo ou ácido propilfosfónico anidro ou outros e, depois, fazendo reagir o derivado de ácido carboxílico com um composto amino de fórmula IV. Uma ligação amida pode também ser formada por reacção de um composto amino com um halogeneto de ácido carboxílico, em particular um cloreto de ácido carboxílico, que pode ser preparado num passo separado ou *in situ* a partir de um ácido carboxílico e, por exemplo, cloreto de tionilo ou um éster ou tioéster de ácido carboxílico, por exemplo, um éster metílico, éster etílico, éster fenílico, éster nitrofenílico, éster pentafluorofenílico, éster de metiltio, éster de feniltio ou éster de piridin-2-iltio, *i. e.*, com um composto de fórmula III ou com um produto de junção intermediário no qual um grupo como Z é cloro, metoxilo, etoxilo, fenoxilo opcionalmente substituído, metiltio, feniltio ou piridin-2-iltio.

As reacções de activação e reacções de junção são normalmente efectuadas na presença de um solvente inerte (ou diluente), por exemplo, na presença de um solvente aprótico como a dimetilformamida (DMF), tetra-hidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica (HMPT), 1,2-dimetoxietano (DME), dioxano ou outros ou numa mistura de tais solventes. Dependendo do processo específico, a temperatura da reacção pode ser variada ao longo de uma vasta gama e pode ser, por exemplo, de cerca de -20 °C até perto da temperatura de ebulição do solvente ou diluente. Depende também do processo específico, pode ser necessário ou vantajoso adicionar, numa

quantidade adequada, um ou mais agentes auxiliares, por exemplo, uma base como uma amina terciária, tal como a trietilamina ou diisopropiletilamina ou um alcoolato de metal alcalino, tal como o metóxido de sódio ou terc-butóxido de potássio, para ajustar o pH ou neutralizar um ácido que é formado ou para liberar a base livre de um composto amino que é empregue na forma de um sal de adição de ácido ou um N-hidroxiazole como o 1-hidroxibenzotriazole ou um catalisador como a 4-dimetilaminopiridina. Os detalhes dos métodos para a preparação de derivados activados de ácido carboxílico e para a formação de ligações amida e ligações éster, bem como fontes bibliográficas, são apresentados em várias referências padrão tais como, por exemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4^a ed., John Wiley & Sons, 1992; ou Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]*, Georg Thieme Verlag.

Os grupos de protecção que podem ainda estar presentes nos produtos obtidos na reacção de junção são depois removidos através de processos convencionais. Por exemplo, os grupos de protecção terc-butilo podem ser removidos por clivagem com ácido trifluoroacético. Em particular, um grupo amidino substituído com terc-butoxicarbonilo ou grupo amino que é uma forma protegida de um grupo amidino ou um grupo amino, pode ser desprotegido, i. e., convertido no grupo amidino ou grupo amino, por tratamento com ácido trifluoroacético. Como já foi explicado, os grupos funcionais podem também ser gerados após a reacção de junção, a partir de grupos precursores adequados. Além disso, a conversão de um composto de fórmula I num sal fisiologicamente tolerável ou um pró-fármaco pode ser então efectuada através de processos conhecidos.

Como exemplos da introdução de grupos funcionais específicos, podem ser explicados processos para a introdução de grupos amidino, *i. e.*, o grupo $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-$ também designado como grupo amino-imino-metilo- ou grupo carbamimidoílo, cujos grupos podem também representar o grupo R^{10} , por exemplo. As amidinas podem ser preparadas a partir dos compostos ciano por adição de um álcool sob condições ácidas anidras, por exemplo, em metanol ou etanol saturado com cloreto de hidrogénio e subsequente amonólise. Um outro método para preparar amidinas é a adição de sulfureto de hidrogénio ao grupo ciano, seguido por metilação da tioamida resultante e subsequente reacção com amónia. Outro método é a adição de hidroxilamina ao grupo ciano o que conduz a um grupo hidroxiamidino. Se desejado, a ligação N-O na hidroxiamidina pode ser clivada, por exemplo, por hidrogenação catalítica, para proporcionar amidina.

No geral, uma mistura reaccional contendo um composto final de fórmula I ou um intermediário é processado e, se desejado, o produto é depois purificado através de processos convencionais conhecidos pelos especialistas na técnica. Por exemplo, um composto sintetizado pode ser purificado utilizando métodos bem conhecidos, tais como cristalização, cromatografia ou cromatografia líquida de elevado desempenho de fase reversa (RP-HPLC) ou outros métodos de separação baseados, por exemplo, no tamanho, carga ou hidrofobicidade do composto. De um modo semelhante, os métodos bem conhecidos, tais como análise de sequência de aminoácidos, RMN, IR e espectrometria de massa (EM), podem ser utilizados para caracterizar um composto da invenção.

As reacções descritas acima e abaixo, que são efectuadas nas sínteses dos compostos de fórmula I, podem, geralmente, ser

efectuadas de acordo com os métodos de química convencional em fase de solução.

Os compostos da presente invenção inibem a actividade da enzima de coagulação do sangue factor VIIa. Em particular, são inibidores específicos do factor VIIa. Como aqui utilizado, o termo específico quando utilizado relativamente à inibição da actividade do factor VIIa, significa que um composto de fórmula I pode inibir a actividade do factor VIIa, sem inibir substancialmente a actividade de outras proteases especificadas envolvidas na coagulação do sangue e/ou a via da fibrinólise, incluindo, por exemplo, o factor Xa, plasmina e trombina (utilizando a mesma concentração do inibidor). Os compostos da invenção inibem a actividade catalítica do factor VIIa quer directamente, dentro do complexo protrombinase ou como uma subunidade solúvel, ou indirectamente, por inibição da associação do factor VIIa no complexo protrombinase.

Devido à sua actividade inibidora do factor VIIa, os compostos de fórmula I são compostos farmacologicamente activos úteis, que são adequados, por exemplo, para influenciar a coagulação sanguínea (ou coágulo sanguíneo) e a fibrinólise e para o tratamento, incluindo terapia e profilaxia de doenças, tais como, por exemplo, distúrbios cardiovasculares, doenças tromboembólicas ou restenoses. Os compostos de fórmula I e seus sais fisiologicamente toleráveis e seus profármacos, podem ser administrados a animais, de um modo preferido, a mamíferos e, em particular a humanos, como fármacos para terapia ou profilaxia. Podem ser administrados por si só ou em mistura uns com os outros ou na forma de preparações farmacêuticas que permitem a administração entérica ou parentérica e que contêm, como constituinte activo, uma quantidade eficaz de, pelo menos, um

composto de fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou seus profármacos e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Deste modo, a presente invenção refere-se também aos compostos de fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou seus profármacos para utilização como fármacos (ou medicamentos), à utilização dos compostos de fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou seus profármacos para a produção de fármacos para a inibição do factor VIIa ou para influenciar a coagulação do sangue ou fibrinólise ou para o tratamento, incluindo terapia e profilaxia, das doenças mencionadas acima ou abaixo, por exemplo, para a produção de fármacos para o tratamento de distúrbios cardiovasculares, doenças tromboembólicas ou restenoses. A invenção refere-se também à utilização dos compostos de fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou seus profármacos para a inibição do factor VIIa ou para influenciar a coagulação do sangue ou fibrinólise ou para o tratamento das doenças mencionadas acima ou abaixo, por exemplo, para utilizar no tratamento, incluindo terapia e profilaxia de distúrbios cardiovasculares, doenças tromboembólicas ou restenoses e a métodos para o tratamento com tais objectivos, incluindo métodos para as referidas terapias e profilaxias. Além disso, a presente invenção refere-se a preparações farmacêuticas (ou composições farmacêuticas) que contêm uma quantidade eficaz de, pelo menos, um composto de fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou seus profármacos e um veículo farmaceuticamente aceitável, i. e., uma ou mais substâncias veículo farmaceuticamente aceitáveis (ou veículos) e/ou aditivos (ou excipientes).

Os fármacos podem ser administrados oralmente, por exemplo, na forma de pílulas, comprimidos, comprimidos estriados, comprimidos revestidos, grânulos, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, xaropes, emulsões, suspensões ou misturas de aerossóis. No entanto a administração pode também ser efectuada rectalmente, por exemplo, na forma de supositórios ou parentericamente, por exemplo, intravenosamente, intramuscularmente ou subcutaneamente, na forma de soluções para injeção ou soluções para infusão, microcápsulas, implantes ou bastonetes ou percutaneamente ou topicamente, por exemplo, na forma de unguentos, soluções ou tinturas ou, de outras maneiras, por exemplo, na forma de aerossóis ou vaporizadores nasais.

As preparações farmacêuticas de acordo com a invenção são preparadas de um modo conhecido *per se* e conhecido para o especialista na técnica, sendo utilizadas substâncias veículo orgânicas e/ou inorgânicas inertes e/ou aditivos farmacêuticamente aceitáveis para além do(s) composto(s) de fórmula I e/ou seu (seus) sal(is) fisiologicamente tolerável(is) e/ou seu (seus) pró-fármaco(s). Para a produção de pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas de gelatina dura é possível utilizar, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou seus sais, etc. As substâncias veículo para cápsulas de gelatina mole e supositórios são, por exemplo, gorduras, ceras, polióis semi-sólidos e líquidos, óleos naturais ou endurecidos, etc. As substâncias veículo adequadas para a produção de soluções, por exemplo soluções para injeção ou de emulsões ou xaropes são, por exemplo, água, solução salina, álcoois, glicerol, polióis, sacarose, açúcar invertido, glucose, óleos vegetais, etc. As substâncias veículo adequadas para microcápsulas, implantes ou bastonete são, por exemplo, copolímeros de ácido glicólico e

ácido láctico. As preparações farmacêuticas contêm, normalmente, cerca de 0,5 a cerca de 90% em peso dos compostos de fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou seus profármacos. A quantidade do ingrediente activo de fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou seus profármacos nas preparações farmacêuticas é, normalmente, de cerca de 0,5 a cerca de 1000 mg, de um modo preferido, de cerca de 1 até cerca de 500 mg, por unidade, mas dependendo do tipo de preparação farmacêutica pode também ser superior.

Além dos ingredientes activos de fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou profármacos e das substâncias veículo, as preparações farmacêuticas podem conter um ou mais aditivos, tais como, por exemplo, enchimentos, desintegrantes, ligandos, lubrificantes, agentes de humidificação, estabilizadores, emulsionantes, conservantes, adoçantes, corantes, aromas, aromatizantes, espessantes, diluentes, substâncias tampão, solventes, solubilizadores, agentes para alcançar um efeito de depósito, sais para alterar a pressão osmótica, agentes de revestimento ou antioxidantes. Podem conter também dois ou mais compostos de fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou seus profármacos. No caso de uma preparação farmacêutica conter dois ou mais compostos de fórmula I, a selecção dos compostos individuais pode ter como objectivo um perfil farmacológico global específico da preparação farmacêutica. Por exemplo, um composto altamente potente com uma duração de acção mais curta pode ser combinado com um composto de longa acção de potência mais baixa. A flexibilidade permitida relativamente à escolha dos substituintes nos compostos de fórmula I, permite um grande controlo sobre as propriedades biológicas e físico-químicas dos compostos e, assim, permite a selecção de tais compostos

desejados. Além disso, em adição a, pelo menos, um composto de fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou seus profármacos, as preparações farmacêuticas podem conter também um ou mais de outros ingredientes terapeuticamente ou profilacticamente activos.

Como inibidores do factor VIIa, os compostos de fórmula I e seus sais fisiologicamente toleráveis e seus profármacos são geralmente adequados para a terapia e profilaxia de patologias nas quais a actividade do factor VIIa tem uma função ou tem uma extensão desejável ou que pode, de um modo favorável, ser influenciada ao inibir o factor VIIa ou diminuir a sua actividade, ou para a prevenção, alívio ou cura, para as quais é desejado pelo médico, uma inibição do factor VIIa ou uma diminuição na sua actividade. Como a inibição do factor VIIa influencia a coagulação do sangue e a fibrinólise, os compostos de fórmula I e seus sais fisiologicamente toleráveis e seus profármacos são, geralmente, adequados para reduzir a coagulação sanguínea ou para a terapia e profilaxia de patologias nas quais a actividade do sistema de coagulação do sangue tem uma função ou tem uma extensão indesejada, ou que podem, de um modo favorável, ser influenciadas pela redução da coagulação sanguínea ou para a prevenção, alívio ou cura, para as quais é desejado pelo médico, uma actividade diminuída do sistema de coagulação do sangue. Deste modo, um objectivo específico da presente invenção é a redução ou inibição da coagulação sanguínea indesejada, em particular, num indivíduo, por administração de uma quantidade eficaz de um composto I ou um sal fisiologicamente tolerável ou um seu profármaco, bem como suas preparações farmacêuticas.

As patologias nas quais pode ser utilizado, de um modo favorável, um composto de fórmula I e/ou seu sal fisiologicamente tolerável e/ou um seu pró-fármaco, incluem, por exemplo, distúrbios cardiovasculares, doenças tromboembólicas ou complicações associadas, por exemplo, com infecção ou cirurgia. Os compostos da presente invenção podem também ser utilizados para reduzir uma resposta inflamatória. Exemplos de distúrbios específicos para o tratamento, incluindo terapia e profilaxia, para as quais os compostos de fórmula I podem ser utilizados são, doença cardíaca coronária, enfarte do miocárdio, angina de peito, restenose vascular, por exemplo, restenose após angioplastia como a PTCA, síndrome da dificuldade respiratória do adulto, insuficiência multi-órgão, acidente vascular cerebral e distúrbio da coagulação sanguínea intravascular disseminada. Exemplos de complicações relacionadas associadas com cirurgia são trombozes, como a trombose da veia profunda e veia proximal, que podem ocorrer após cirurgia. Considerando a sua actividade farmacológica, os compostos da invenção podem substituir outros agentes anticoagulantes, tal como a heparina. A utilização de um composto da invenção pode resultar, por exemplo, numa poupança quando comparado com outros anticoagulantes.

Quando se utilizam os compostos de fórmula I, a dose pode variar dentro de limites amplos e, como é normal e conhecido pelos médicos, é para ser adequada às condições individuais em cada caso individual. Depende, por exemplo, do composto específico empregue, da natureza e gravidade da doença a ser tratada, do modo e calendário de administração, ou se é tratada uma patologia aguda ou crónica, ou se é efectuada profilaxia. Pode ser estabelecida uma dosagem apropriada utilizando abordagens clínicas bem conhecidas na técnica médica. No geral, a dose diária para alcançar os resultados desejados num adulto

pesando cerca de 75 kg é de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg/kg, de um modo preferido, de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/kg, em particular, de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg, (em cada caso em mg por kg de peso corporal). A dose diária pode ser dividida, em particular no caso da administração de quantidades relativamente grandes, em várias administrações, por exemplo, 2, 3 ou 4 partes. Como habitual, dependendo do comportamento individual, pode ser necessária uma dose superior ou inferior relativamente à dose diária indicada.

Pode ser também utilizado, de um modo vantajoso, um composto de fórmula I como um anticoagulante no exterior do indivíduo. Por exemplo, pode ser colocada em contacto uma quantidade eficaz de um composto da invenção, com uma amostra de sangue retirada de fresco, para prevenir a coagulação da amostra de sangue. Além disso, um composto de fórmula I ou seus sais, pode ser utilizado com o objectivo de diagnóstico, por exemplo, em diagnósticos *in vitro* e como um auxiliar ou ferramenta em investigações bioquímicas. Por exemplo, um composto de fórmula I pode ser utilizado num ensaio para identificar a presença do factor VIIa ou para isolar o factor VIIa numa forma substancialmente purificada. Um composto da invenção pode ser marcado, por exemplo, com um isótopo radioactivo e o composto marcado ligado ao factor VIIa é depois detectado utilizando um método convencional útil para detectar o marcador particular. Assim, um composto de fórmula I, ou um seu sal, pode ser utilizado, de modo vantajoso, como uma sonda para detectar a localização ou quantidade de actividade do factor VIIa *in vivo*, *in vitro* ou *ex vivo*.

Além disso, os compostos de fórmula I podem ser utilizados como intermediários de síntese para a preparação de outros

compostos, em particular, de outros ingredientes farmacêuticos activos, que podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula I, por exemplo, por introdução de substituintes ou modificações de grupos funcionais.

É entendido que modificações que não afectem substancialmente a actividade das várias formas de realização desta invenção estão incluídas na invenção aqui revelada. Consequentemente, pretende-se que os seguintes exemplos ilustrem mas não limitem a presente invenção.

Exemplos

Abreviaturas

DCC N,N'-Diciclo-hexilcarbodiimida

DIEA N,N-Diisopropil-N-etilamina

DMF N,N-Dimetilformamida

DMSO Dimetilsulfóxido

NEM N-Etilmorfolina

HOBT N-Hidroxibenzotriazole

THF Tetra-hidrofurano

TFA Ácido trifluoroacético

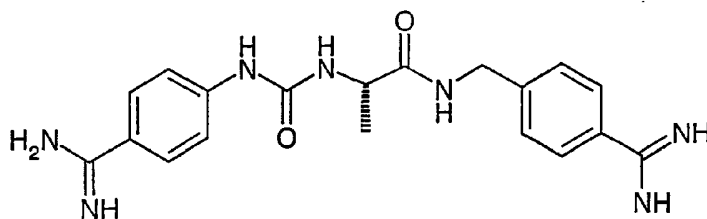
TOTU Tetrafluoroborato de

O-(ciano(etoxicarbonil)metilenoamino)-1,1,3,3-tetrametilurônio

Quando no passo final da síntese de um composto foi utilizado um ácido, tal como o ácido trifluoroacético ou ácido acético, por exemplo, quando foi empregue o ácido trifluoroacético para remover um grupo terc-butilo ou quando um composto foi purificado por cromatografia utilizando um eluente que contém tal ácido, em alguns casos, dependendo do método de processamento, por exemplo, os detalhes de um processo de liofilização, o composto foi obtido parcialmente ou completamente na forma de um sal do ácido utilizado, por exemplo, na forma do sal de ácido acético ou sal do ácido trifluoroacético.

Exemplo 1

(S)-N-(4-Carbamimidoilbenzil)-2-[3-(4-carbamimidoilfenil)-ureido]propionamida



a) Éster etílico do ácido (S)-2-[3-(4-cianofenil)ureido]propiónico

Uma solução de 4-aminobenzonitrilo (2,3 g, 0,0195 mol) e N,N'-carbonildiimidazole (3,5 g, 0,332 mol) em DMF (20 mL) foi aquecida a 80 °C durante 7 horas (h). Uma solução de éster etílico de L-alanina (3 g, 0,0195 mol) em DMF (15 mL) foi adicionada e a agitação continuada durante 3 dias (d) a 80 °C. Foi adicionada água (300 mL) e o precipitado foi removido por filtração (proporcionando 750 mg do dímero como produto secundário). A solução foi extraída com acetato de etilo para proporcionar 3 g do composto do título que continha o ácido correspondente como produto secundário.

EM 262,1 (M+1)⁺

b) Ácido (S)-2-[3-(4-cianofenil)ureido]propiónico

Uma solução do composto do exemplo 1a) (3 g, 0,0115 mol) em metanol (60 mL) e NaOH (2 N, 5,75 mL) foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido e foi adicionada água. Foi adicionada uma solução aquosa de HCl (1 N) e o precipitado foi separado para proporcionar 0,95 g (37%) do composto do título.

EM 234,2 (M+1)⁺

c) (S)-N-(4-Cianobenzil)-2-[3-(4-cianofenil)ureido]propionamida

A uma solução do composto do exemplo 1b) (0,222 g, 0,953 mmol), foi adicionado sal de ácido p-toluenossulfônico de 4-aminometilbenzonitrilo (0,290 g, 0,953 mmol), NEM (0,12 mL) e HOBt (0,129 g, 0,953 mmol) em DMF (20 mL), DCC (0,179 g, 0,953 mmol) a 0 °C. A solução foi agitada durante 1 h a 3 até 10 °C e 12 h à temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (60 mL), lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL) e seco (MgSO₄). O solvente foi removido para proporcionar 0,46 g do composto do título que foi utilizado sem purificação posterior.

EM 348,1 (M+1)⁺

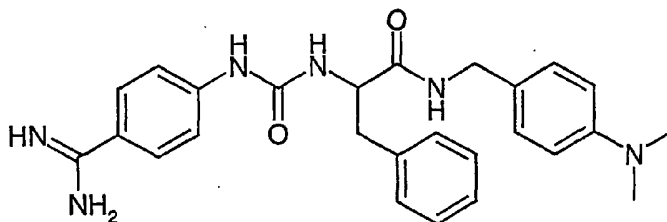
d) (S)-N-(4-Carbamimidoilbenzil)-2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]propionamida

Uma solução do composto do exemplo 1c) (0,380 g, 1,10 mmol) em piridina/trietilamina (5 mL, 1:1) foi saturada com sulfureto de hidrogênio gasoso (N₂). Após 48 h à temperatura ambiente, o solvente foi removido e foi adicionada uma solução de iodeto de metilo (0,60 mL, 11 mmol) em acetona (2 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 48 h, o solvente foi removido e foi adicionada uma solução de acetato de amônio (0,85 mg, 11 mmol) em metanol (10 mL) e ácido acético (0,5 mL) e a mistura foi agitada durante 48 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC, para proporcionar 24 mg (36 %) do composto do título

EM 382,3 (M+1)⁺; EM 191,6 (1/2 (M+2)²⁺)

Exemplo 2

2-[3-(4-Carbamimidoilfenil)ureido]-N-(4-dimetilaminobenzil)-
3-fenilpropionamida



a) Éster etílico do ácido 3-fenil-2-[3-(4-cianofenil)ureido]propiónico

A uma solução de éster etílico do ácido 2-isocianato-3-fenilpropiónico (6 g, 27,37 mmol) em DMF (50 mL), foi adicionada uma solução de 4-aminobenzonitrilo (3,23 g, 27,37 mmol) em DMF (30 mL) a 3 °C durante 20 min. A agitação foi continuada durante 7 d à temperatura ambiente e foi adicionado, sucessivamente, mais éster etílico do ácido 2-isocianato-3-fenilpropiónico (2,86 g). O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em acetato de etilo (100 mL), lavado com água (20 mL), solução aquosa saturada de $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ (1:1, 2 x 20 mL) e com solução aquosa saturada de NaCl (4 x 90 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e evaporada para proporcionar 12,20 g do composto do título que foi utilizado sem purificação posterior.
EM 338,3 ($\text{M}+1$)⁺

b) Éster etílico do ácido 2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]-3-fenilpropiónico

Uma solução do composto do exemplo 2a) (12,04 g) em etanol (100 mL) foi saturada com HCl gasoso seco a 5 até 15 °C. Após 48 h à temperatura ambiente, o solvente foi removido. Foi adicionada uma solução saturada de amónia em etanol (19 mL, 57,1 mmol) ao resíduo e a mistura foi agitada durante 48 h à temperatura ambiente. A mistura foi removida por filtração e foi adicionado acetato de etilo (180 mL) à solução. O precipitado foi filtrado para proporcionar 7,5 g (67%) do composto do título.

MS 355,2 (M+1)⁺

c) Éster etílico do ácido 2-{3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-terc-butoxicarbonilimino-metil)fenil]ureido}-3-fenilpropiónico

Uma mistura do composto do exemplo 2b) (7,5 g, 19,19 mmol), NaHCO₃ (4,84 g, 57,56 mmol) e di-terc-butildicarbonato (8,37 g, 38,37 mmol) em etanol (100 mL) foi agitada a 40 °C. Após 16 h, o sal inorgânico foi removido por filtração e o solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (150 mL), lavado com água (50 mL), seco (MgSO₄), filtrado e evaporado para proporcionar 8,91 g do composto do título que foi utilizado sem purificação posterior.

d) Sal sódico do ácido 2-{3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-terc-butoxicarbonilimino-metil)fenil]ureido}-3-fenilpropiónico

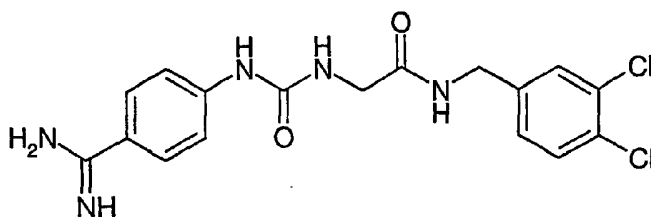
A uma solução do composto do exemplo 2c) (8,91 g) em etanol (70 mL), foi adicionada uma solução de NaOH (0,84 g, 21,11 mmol) em água (15 mL). Após 7 h à temperatura ambiente, a solução foi concentrada (40 mL), arrefecida e o precipitado foi removido por filtração e lavado com acetato de etilo (2 x 15 mL) e éter (20 mL), para proporcionar 4,16 g do composto do título.
EM 527,3 (M+1)⁺

e) 2-[3-(4-Carbamimidoildenil)ureido]-N-(4-dimetilaminobenzil)-3-fenilpropionamida

A uma solução do composto do exemplo 2d) (0,40 g, 0,73 mmol), foi adicionado sal do ácido diclorídrico de 4-dimetilaminobenzilamina (0,16 g, 0,73 mmol) e HOBT (0,10 g, 0,73 mmol) em DMF (15 mL), DCC (0,17 g, 0,8 mmol) a 0 °C. A solução foi agitada durante 1 h a 3 até 10 °C e 12 h à temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração. O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em acetato de etilo (40 mL), lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 x 5 mL) e com solução aquosa saturada de NaCl (2 x 5 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e filtrada. O solvente foi removido e o resíduo (0,48 g) foi agitado com TFA (1,12 mL, 14,6 mmol) e água (0,17 g) durante 24 h à temperatura ambiente. Foi adicionado acetato de etilo (20 mL) e n-pentano (20 mL), a mistura foi arrefecida e o precipitado foi removido por filtração para proporcionar 138 mg do composto do título.
P.f. 147 °C.
EM 459,3 (M+1)⁺; EM 230,1 (1/2 (M+2)²⁺)

Exemplo 3

2-[3-(4-Carbamimidoilfenil)ureido]-N-(3,4-diclorobenzil)acetamida



a) Éster etílico do ácido 2-[3-(4-cianofenil)ureido]acético

A uma solução de isocianato de etoxycarbonilmetilo (24,5 mL, 0,212 mol) em DMF (100 mL), foi adicionada uma solução de 4-aminobenzonitrilo (25 g, 0,212 mol) em DMF (100 mL) no período de 30 min a 0 °C. A agitação foi continuada durante 7 dias e foi adicionado, periodicamente, mais isocianato de etoxycarbonilmetilo (18,5 mL, 0,156 mol). O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi agitado em acetato de etilo/éter dietílico. A mistura foi filtrada para proporcionar o composto do título (39,12 g, 74%; sólido branco de p.f. de 140-144 °C), que foi utilizado sem purificação posterior.

b) Éster etílico do ácido 2-[3-(4-etoxycarbonimidoilfenil)ureido]acético

Foi feito passar através de uma mistura agitada do composto do exemplo 3a) (22,73 g, 0,0919 mol) em etanol (500 mL), HCL gasoso seco a 0 °C. Após agitação durante 2 dias, o sólido tinha sido dissolvido. Após agitação adicional durante 2 dias,

precipitou um sólido. O sólido foi removido por filtração para proporcionar 36,99 g (96%) do composto do título (p.f. de 140 °C), que foi utilizado sem purificação posterior.

c) Éster etílico do ácido 2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]acético

A uma suspensão do composto do exemplo 3b) (18,80 g, 0,057 mol) em etanol (300 mL), foi adicionada uma solução de amônia em etanol (150 mL, 0,145 mol). Após 30 h, o precipitado foi filtrado e lavado com uma pequena quantidade de etanol. O resíduo foi agitado com éter e filtrado para proporcionar 12,33 g (82%) do composto do título.

EM 265,1 (M+1)⁺

d) Éster etílico do ácido 2-{3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-imino-metil)fenil]ureido}acético

A uma suspensão do composto do exemplo 3c) (42 g, 0,14 mol) e NaHCO₃ (35,19 g, 0,42 mol) em etanol (1,4 L), foi adicionado, sucessivamente, dicarbonato de di-terc-butilo (70,2 g, 0,32 mol) enquanto a suspensão foi agitada e aquecida a 50 °C. Após 2 dias, a mistura foi filtrada e o solvente foi removido para um volume final de 100 mL. O precipitado foi filtrado a 0 °C e o resíduo foi lavado com éter dietílico. O resíduo foi cristalizado (etanol), para proporcionar 18,28 g (36%) do composto do título. P.f. de 107-110 °C.

EM 365,3 (M+1)⁺

e) Sal sódico do ácido 2-{3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-imino-metil)fenil]ureido}acético

A uma suspensão do composto do exemplo 3d) (2,0 g, 5,49 mmol) em etanol (50 mL), foi adicionada uma solução de NaOH (0,22 g, 5,49 mmol) em água (1 mL). Após agitação durante 20 h a 20 °C, o solvente foi removido e o resíduo foi liofilizado para proporcionar 1,98 g (99%) do composto do título.

EM 337,2 (M+1)⁺

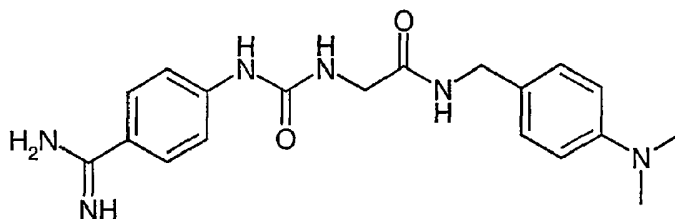
f) 2-[3-(4-Carbamimidoilfenil)ureido]-N-(3,4-diclorobenzil) acetamida

A uma solução de 3,4-diclorobenzilamina (0,22 mL), o composto do exemplo 3e) (0,6 g, 1,67 mmol) e HOBt (0,23 g, 1,67 mmol) em DMF (30 mL), foi adicionado DCC (0,38 g, 1,84 mmol) a 0 °C. A solução foi agitada durante 1 h a 3 até 10 °C e 12 h à temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração. O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em acetato de etilo (50 mL), lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 x 15 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (2 x 40 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em TFA (2,57 mL) e água (0,38 mL) e agitado durante 24 h à temperatura ambiente. Foi adicionado diclorometano (20 mL) e éter dietílico (40 mL) e o precipitado foi filtrado para proporcionar 0,59 g (69%) do composto do título. P.f. de 221-214 °C.

EM 394,1 (M+1)⁺

Exemplo 4

2-[3-(4-Carbamimidoilfenil)ureido]-N-(4-dimetilaminobenzil) acetamida



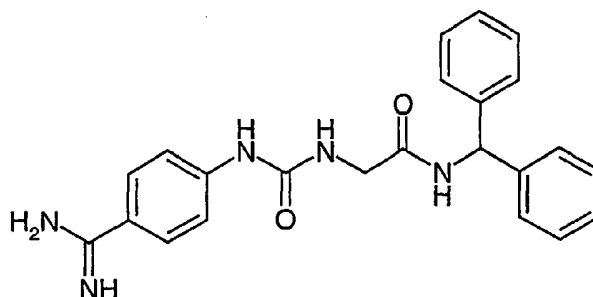
A uma solução de 4-dimetilaminobenzilamina (0,42 g, 2,79 mmol), composto do exemplo 3e) (1 g, 2,79 mmol) e HOBT (0,38 g, 2,79 mmol) em DMF (50 mL), foi adicionado DCC (0,63 g, 3,07 mmol), a 0 °C. O pH foi ajustado para 6 por adição de NEM (0,46 mL). A solução foi agitada durante 1 h a 3 até 10 °C e 12 h à temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração. O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em acetato de etilo (110 mL), lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL) e com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 80 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em TFA (0,76 mL) e água (0,12 mL) e agitado durante 24 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido e o resíduo foi cristalizado a partir de água/acetona para proporcionar 0,28 g (48%) do composto do título.

P.f. 209-214 °C.

EM 369,2 (M+1)⁺; EM 185,0 (1/2 (M+2)²⁺)

Exemplo 5

N-Benzidril-2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]acetamida

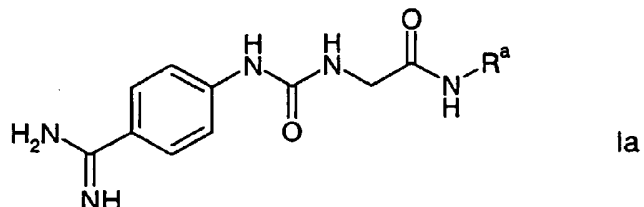


À solução do composto do exemplo 3e) (0,1 g, 0,3 mmol) em DMF (5 mL), foi adicionada benzidrilamina (0,051 g, 0,3 mmol), NEM (0,064 g, 0,6 mmol) e TOTU (0,092 g, 0,3 mmol). A solução foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em solução aquosa de TFA (5 mL, 90%). Após agitação à temperatura ambiente durante 16 h, o solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC e liofilizado para proporcionar 0,057 g (37%) do composto do título.

EM 402,3 (M+1)⁺

De um modo análogo aos exemplos acima, foram preparados os seguintes compostos de exemplo que podem ser denominados 2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]-N-(substituído em R^a)acetamidas (por exemplo, o composto de fórmula Ia, no qual R^a é 3-clorobenzilo, pode ser denominado como 2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]-N-(3-clorobenzil)acetamida).

Compostos de exemplo de fórmula Ia:



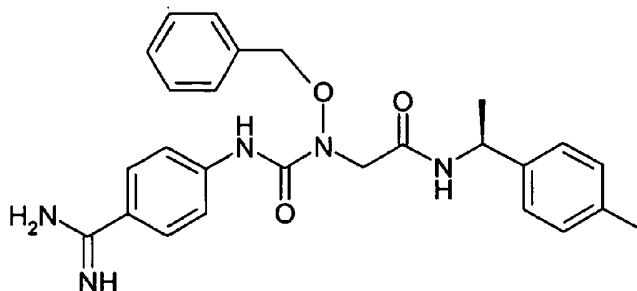
Exemplo	R ^a na fórmula Ia	EM
6	3-clorobenzilo	360,2 (M+1) ⁺
7	(S)-1-(1-naftil)etilo	390,2 (M+1) ⁺
8	4-clorobenzilo	360,2 (M+1) ⁺
9	1-[4-(2,4-diclorofenoxi)fenil]etilo	500,2 (M) ⁺
12	4-aminobenzilo	441,4 (M+1) ⁺
13	4-carbamimidoilbenzilo	368,6 (M+1) ⁺ 185,3 (M+2) ²⁺
16	3,5-difluorobenzilo	362,1 (M+1) ⁺
17	2-cloro-4-fluorobenzilo	378,1 (M+1) ⁺
18	(S)-1-feniletilo	340,2 (M+1) ⁺
19	(R)-1-feniletilo	340,2 (M+1) ⁺
20	2-(4-fenoxifenil)etilo	432,2 (M+1) ⁺
21	(S)-1-(4-metilfenil)etilo	354,2 (M+1) ⁺
22	4-hidroxi-3-metoxibenzilo	372,2 (M+1) ⁺
24	1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-4-ilo	539,2 (M+1) ⁺

(Continuação)

Exemplo	R ^a na fórmula Ia	EM
25	1-(3-hidroxycarbonilmetoxifenil)-1-fenilmetilo	476,1 (M+1) ⁺
27	1-(4-clorofenil)-1-fenilmetilo	436,16 (M+1)+
28	(S)-1-(4-bromofenil)etilo	418,09 (M+1)+
29	(S)-1-(4-nitrofenil)etilo	385,16 (M+1)+
30	(S)-1-(2-naftil)etilo	390,20 (M+1)+
31	1-(1,4-benzodioxan-5-il)etilo	398,18 (M+1)+
32	(S)-1-(3-bromofenil)etilo	418,09 (M+1)+
33	(S)-1-(4-clorofenil)etilo	374,14 (M+1)+
34	(S)-1-(3-metoxifenil)etilo	370,19 (M+1)+
35	1-(4-metilsulfonilfenil)etilo	418,16 (M+1)+
36	1-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]etilo	462,3 (M+1)+
37	1-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]etilo	477,3 (M+1)+
38	1-(4-fenoxifenil)etilo	432,3 (M+1)+
39	1-(3,4-diclorofenil)propilo	422,2 (M)+
40	1-(4-piridil)metilo	327,1 (M+1)+ 164,0 (M+2)2+
41	1-fenil-1-(4-piridil)metilo	403,19 (M+1)+
42	1-metil-1-feniletilo	354,19 (M+1)+

Exemplo 46 (Intermediário)

2-[1-Benziloxi-3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]-N-[(S)-1-(4-metilfenil)etil]acetamida



a) Éster terc-butílico do ácido 2-benziloxiaminoacético

A uma solução de cloridrato de O-benzil-hidroxilamina (5 g, 31,3 mmol) em DMF seca (20 mL), foi adicionado 2-bromoacetato de terc-butilo (4,7 mL, 1 eq.) e carbonato de potássio (4,5 g, 1 eq.). A solução foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração. O solvente foi removido, o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e extraído com pequenas porções de HCl 1 N, solução de carbonato de sódio e solução salina saturada. Após secagem sobre sulfato de sódio, o solvente foi removido até à secura, para proporcionar 5,86 g (79%) do composto do título como um óleo de pureza suficiente.

EM 182,1 (M+1-terc-butilo)⁺

b) Éster terc-butílico do ácido 2-[1-benziloxi-3-(4-cianofenil)ureido]acético

A uma solução do composto do exemplo 46a) (2,5 g, 10,5 mmol) em THF seco (20 mL), foi adicionado 4-cianofenilisocianato (1,5 g, 1 eq.) e a mistura foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. O processamento foi efectuado como descrito no passo 40a), para proporcionar 4,0 g (99%) do composto do título.

EM 326,1 (M+1-terc-butílico)⁺

c) Ácido 2-[1-benziloxi-3-(4-cianofenil)ureido]acético

O composto do exemplo 46b) (2 g, 5,2 mmol) foi tratado com TFA (15 mL). Após 1 h (controlo por LC-EM), o TFA foi removido por destilação e o resíduo foi co-evaporado com tolueno para proporcionar 1,57 g (92%) do composto do título.

EM 326,1 (M+1)⁺

d) (S)-2-[1-Benziloxi-3-(4-cianofenil)ureido]-N-(1-(4-metilfenil)etil)acetamida

Ao composto do exemplo 46c) (1,56 g; 4,83 mmol) em DMF (10 mL)/THF (20 mL), foi adicionado (S)-1-(4-metilfenil)etilamina (0,68 g, 5 mmol), DIEA (0,83 mL, 1 eq.) e TOTU (1,6 g, 1 eq.). A solução foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido, o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e extraído como descrito para o passo 46a). O resíduo foi purificado por cromatografia para proporcionar 1,3 g (61%) do composto do título.

EM 443,2 (M+1)⁺

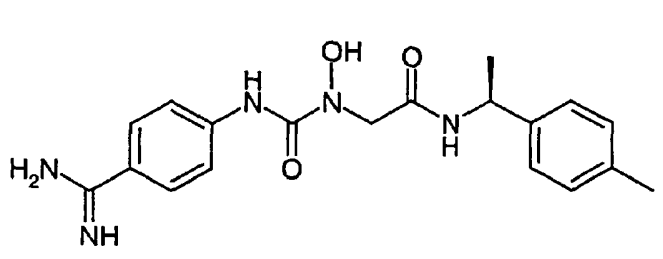
e) 2-[1-Benziloxi-3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]-N-[(S)-1-(4-metilfenil)etil]acetamida

O composto do exemplo 46d) (1,5 g, 3,39 mmol) foi dissolvido metanol (25 mL). Foi borbulhado HCl gasoso seco através da solução a 0 °C com agitação durante 4 h e a agitação foi continuada à temperatura ambiente durante mais 16 h. A formação completa do éster de imino foi controlada via LC-EM. O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em metanol seco (20 mL). Foi adicionado acetato de amónio (2,6 g, 34 mmol) e a mistura resultante agitada durante 40 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido e foi adicionada uma pequena quantidade de água. O produto foi filtrado, lavado com água e seco para proporcionar 1,02 g (50%) do composto do título.

EM 460,20 (M+1)⁺

Exemplo 47

2-[3-(4-Carbamimidoilfenil)-1-hidroxiureido]-N-[(S)-1-(4-metilfenil)etil]acetamida

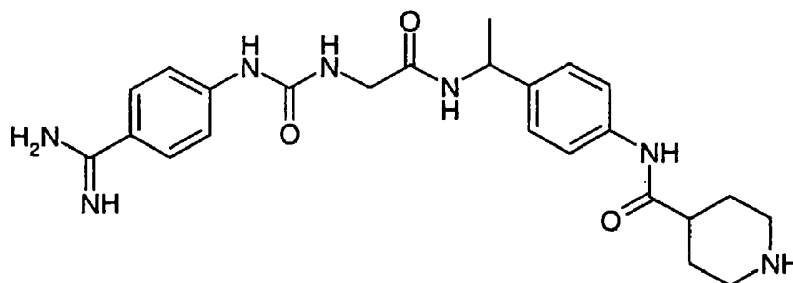


O composto do exemplo 46 (104 mg, 0,2 mmol) foi hidrogenado através de formato de amônio (143 mg) e Pd/C (30 mg; 10%) em metanol (10 mL), à temperatura ambiente. Após 16 h (controle por LC-EM), a mistura foi removida por filtração e o solvente foi removido. Os vestígios residuais de formato foram removidos através de vácuo elevado a temperatura elevada. Foram obtidas 47 mg (57%) do composto do título.

EM 370,10 (M+1)⁺

Exemplo 49

Ácido piperidina-4-carboxílico de 4-(1-{2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]acetilamino}-etil)fenilamida



a) Ácido 2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]acético

Uma solução de éster etílico do ácido 2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]acético (24,48 g, 0,0926 mol, composto do exemplo 3c) em etanol (100 mL) e NaOH (3,705 g, 0,0926 mol, em 5 mL de água), foi agitada durante 22 h à temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração e lavado com etanol para proporcionar 24,78 g do composto do título.

EM 258,2 (M)⁺

b) Éster terc-butílico do ácido 4-(4-acetilfenilcarbamoil)piperidina-1-carboxílico

A uma solução de éster 1-terc-butílico do ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (1,69 g, 7,4 mmol) em DMF (20 mL), foi adicionado 1-(4-aminofenil)etanona (1 g, 7,4 mmol), NEM (0,852 g, 7,4 mmol) e TOTU (2,427 g, 7,4 mmol). A solução foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (50 mL) e lavado com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (5 mL) e HCl (1 N, 10 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e filtrada. O solvente foi removido para proporcionar 1,344 g (52%) do composto do título.

c) Éster terc-butílico do ácido 4-[4-(1-aminoetil)fenilcarbamoil]piperidina-1-carboxílico

Uma solução do composto do exemplo 49b) (1,344 g, 3,88 mmol) e acetato de amônio (5,619 g, 72,9 mmol) em metanol (70 mL), foi agitada com cianoboro-hidreto de sódio (7,3 mL, 7,29 mmol, solução 1 M em THF) durante 7 d. O solvente foi removido e o resíduo foi agitado com éter dietílico (25 mL) e água (50 mL). O pH foi ajustado para 3-4 por adição de HCl concentrado e as fases foram separadas. A fase aquosa foi ajustada para pH >11 por adição de KOH e extraída com acetato de etilo e seca (MgSO_4). O solvente foi removido para proporcionar 1,083 g (80%) do composto do título.

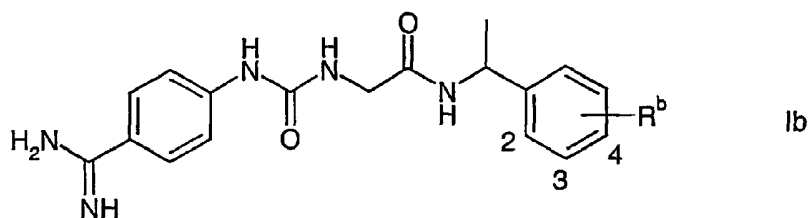
d) Ácido piperidina-4-carboxílico de 4-(1-{2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]-acetilamino}etil)fenilamida

A uma solução do composto do exemplo 49a) (0,05 g, 0,212 mmol) em DMF (5 mL), foi adicionado o composto do exemplo 49c) (0,059 g, 0,17 mmol), NEM (0,024 g, 0,212 mmol) e TOTU (0,065 g, 0,212 mmol). A solução foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em TFA (0,5 mL). Após 12 h, o solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC e liofilizado para proporcionar 59 mg (60%) do composto do título.

EM 274,7 (M)²⁺

De um modo análogo ao exemplo 49, foram preparados os seguintes compostos de exemplo de fórmula Ib, que podem ser denominados como 2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]-N-{1-[(substituídos em R^b)fenil]etil}acetamidas (por exemplo, o composto de fórmula Ib, no qual R^b é 4-(3-metilbenzoílamino), pode ser denominado como 2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]-N-{1-[4-(3-metilbenzoílamino)fenil]etil}acetamida).

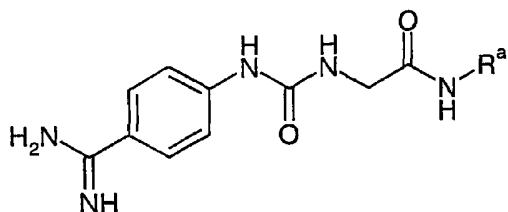
Composto de exemplo de fórmula Ib:



Exemplo	R ^b na fórmula Ib	EM
50	4-(3-metilbenzoilamino)	473,4 (M+1) ⁺
51	4-(piridin-3-carbonilamino)	460,2 (M+1) ⁺
52	4-(3-fenoxibenzoilamino)	551,2 (M+1) ⁺
53	4-(3-metoxycarbonilbenzoilamino)	517,4 (M+1) ⁺
54	4-(4-aminobutirilamino)	440,2 (M+1) ⁺
55	3-(fenilmetanossulfonilamino)	509,39 (M+1) ⁺
56	3-(2-acetilamino-4-metil-[1,3]tiazole-5-sulfonilamino)	573,37 (M+1) ⁺
57	3-(propano-2-sulfonilamino)	461,27 (M+1) ⁺
58	4-(3-metoxycarbonilfenilcarbamoílo)	517,41 (M+1) ⁺
59	4-(3-fenoxifenilcarbamoílo)	551,45 (M+1) ⁺

De um modo análogo aos exemplos 1 até 5, foram preparados os seguintes compostos de exemplo.

Os compostos de exemplo de fórmula Ia, que podem ser denominados como 2-[3-(4-carbamimidoilfenil)ureido]-N-(substituídos em R^a)acetamidas:

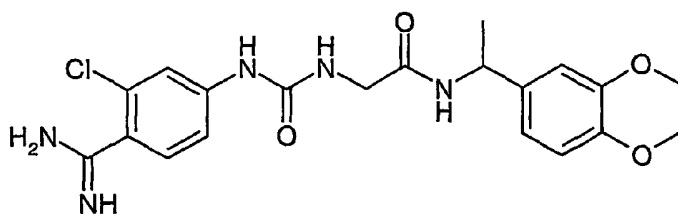


Ia

Exemplo	R ^a na fórmula Ia	EM
60	1-(2,4-bis-trifluorometilfenil)etilo	476,3 (M+1) ⁺
61	1-(3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)etilo	411,3 (M+1) ⁺
62	1-[4-(3-clorobenziloxi)fenil]etilo	480,1 (M+1) ⁺
63	1-[4-(3-metoxibenziloxi)fenil]etilo	476,2 (M+1) ⁺
64	1-(4-benziloxi-3-metoxicarbonil-fenil)etilo	504,2 (M+1) ⁺
65	1-(4-acetilamino-3-bromofenil)etilo	475,2 (M+1) ⁺
66	1-(4-ureidofenil)etilo	398,3 (M+1) ⁺
67	1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etilo	425,4 (M+1) ⁺

Exemplo 68

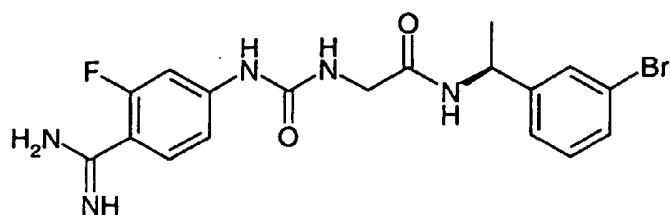
2-[3-(4-Carbamimidoil-3-clorofenil)ureido]-N-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)etil]acetamida



EM 432,2 (M+1)⁺

Exemplo 69

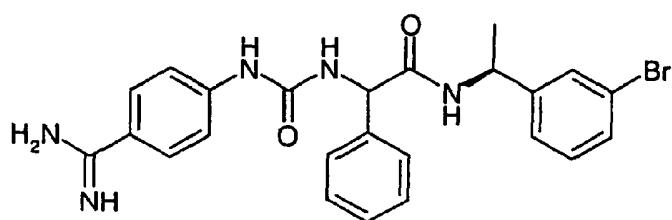
N-[(S)-1-(3-Bromofenil)etil]-2-[3-(4-carbamimidoil-3-fluorofenil)ureido]-acetamida



EM 436,0 (M+1)⁺

Exemplo 72

N-[(S)-1-(3-Bromofenil)etil]-2-[3-(4-carbamimidoilfenil)-ureido]-2-fenilacetamida



EM 496,06 (M+1)⁺

Testes farmacológicos

A capacidade dos compostos de fórmula I para inibir o factor VIIa ou outras enzimas semelhantes ao factor Xa, trombina, plasmina ou tripsina, pode ser avaliada através da determinação da concentração do composto de fórmula I que inibe a actividade enzimática em 50%, *i. e.*, o valor de IC_{50} , que está relacionado com a constante de inibição K_i . Nos ensaios cromogénicos são utilizadas enzimas purificadas. A concentração do inibidor que provoca uma diminuição de 50% na taxa de hidrólise do substrato é determinada através de regressão linear após representação gráfica das taxas relativas de hidrólise (comparadas com o controlo não inibido) *versus* o log da concentração do composto de fórmula I. Para calcular a constante de inibição K_i , o valor IC_{50} é corrigido para competição com o substrato, utilizando a fórmula $K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{concentração do substrato} / K_m)\}$, em que K_m é a constante de Michaelis-Menten (Chen e Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22 (1973), 3099-3108; I. H. Segal, *Enzyme Kinetics*, 1975, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 100-125; que está aqui incorporada por referência).

a) Ensaio do factor VIIa (FVIIa)

A actividade inibidora (expressa como a constante de inibição K_i (FVIIa)) dos compostos de fórmula I relativamente à actividade do factor VIIa/factor tecidual, foi determinada utilizando um ensaio cromogénico, essencialmente, como descrito previamente (J. A. Ostrem *et al.*, *Biochemistry* 37 (1998) 1053-1059, que está aqui incorporado por referência). Os ensaios cinéticos foram efectuados a 25 °C em placas de microtitulação com metade da área (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts),

utilizando um leitor de placas cinético (Molecular Devices Spectramax 250). Um ensaio típico consiste em 25 µL de factor VIIa humano e TF (5 nM e 10 nM de concentração final, respectivamente), combinados com 40 µL de diluições de inibidor em DMSO a 10%/tampão TBS-PEG (Tris 50 mM, NaCl 15 mM, CaCl₂ 5 mM, PEG 8000 a 0,05%, pH 8,15). Após um período de 15 minutos de pré-incubação, o ensaio foi iniciado pela adição de 35 µL do substrato cromogénico S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-p-nitroanilida, Pharmacia Hepar Inc., concentração final de 500 µM).

Foram obtidos os seguintes resultados de teste (constantes de inibição Ki(FVIIa)).

Exemplo	Ki (FVIIa)	Exemplo	Ki (FVIIa)
Composto	(µM)	Composto	(µM)
Exemplo 1	14,9	Exemplo 2	20,9
Exemplo 3	0,97	Exemplo 4	1,94
Exemplo 5	0,73	Exemplo 6	2,17
Exemplo 9	0,48		
Exemplo 18	0,43	Exemplo 19	20,2
Exemplo 21	0,13	Exemplo 30	0,026
Exemplo 36	0,083	Exemplo 37	0,086
Exemplo 40	7,89	Exemplo 41	0,84
Exemplo 42	7,62		
Exemplo 49	0,013	Exemplo 51	0,050
Exemplo 52	0,012	Exemplo 54	0,047
Exemplo 60	0,027	Exemplo 61	0,023
Exemplo 64	0,033	Exemplo 68	3,94
Exemplo 69	0,116		

Os seguintes testes podem servir para investigar a inibição de outras enzimas de coagulação e outras proteases serínicas seleccionadas, pelos compostos de fórmula I e, assim, determinar a sua especificidade.

b) Ensaio do Factor Xa

p«Para este ensaio é utilizado tampão TBS-PEG (Tris-Cl 50 mM, pH 7,8, NaCl 200 mM, PEG-8000 a 0,05% (p/v), NaN_3 a 0,02% (p/v)). O IC_{50} é determinado por combinação, em poços apropriados de uma placa de microtitulação com metade da área, de 25 μL de factor Xa humano (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) em TBS-PEG; 40 μL de DMSO a 10% (v/v) em TBS-PEG (controlo não inibido) ou várias concentrações do composto a ser testado, diluído em DMSO a 10% (v/v) em TBS-PEG; e substrato S-2765 (N(α)-benziloxycarbonil-D-Arg-Gly-L-Arg-p-nitroanilida; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio) em TBS-PEG.

O ensaio é efectuado efectuado uma pré-incubação do composto fórmula I mais enzima durante 10 min. Depois o ensaio é iniciado por adição de substrato para obter um volume final de 100 μL . A velocidade inicial da hidrólise do substrato cromogénico é determinada pela alteração na absorvência a 405 nm, utilizando um leitor de placas cinético da Bio-tek Instruments (Ceres UV900HDi) a 25 °C durante a porção linear do período de tempo (normalmente, 1,5 min após a adição do substrato). A concentração enzimática é 0,5 nM e a concentração do substrato é de 140 μM .

c) Ensaio da Trombina

Para este ensaio é utilizado o tampão TBS-PEG. O IC_{50} é determinado como acima para o ensaio do factor Xa, excepto que o substrato é o S-2366 (L-PiroGlu-L-Pro-L-Arg-p-nitroanilida; Kabi) e a enzima é a trombina humana (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana). A concentração enzimática é de 175 μ M.

d) Ensaio da Plasmina

Para este ensaio é utilizado o tampão TBS-PEG. O IC_{50} é determinado como descrito acima para o ensaio do factor Xa, excepto que o substrato é o S-2251 (D-Val-L-Leu-L-Lys-p-nitroanilida; Kabi) e a enzima é a plasmina humana (Kabi). A concentração enzimática é de 5 nM e a concentração do substrato é de 300 μ M.

e) Ensaio da Tripsina

Para este ensaio é utilizado o tampão TBS-PEG contendo $CaCl_2$ 10 mM. O IC_{50} é determinado como descrito acima no ensaio do factor Xa, excepto que o substrato é o BAPNA (benzoil-L-Arg-p-nitroanilida; Sigma Chemical Co.; St. Louis, Missouri) e a enzima é a tripsina pancreática bovina (Tipo XIII, tratada com TPCK; Sigma). A concentração enzimática é de 50 nM e a concentração de substrato é de 300 μ M.

Modelo de Trombose por *Shunt* Arteriovenoso em Rato

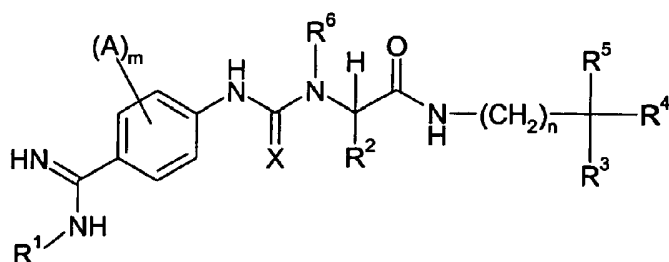
A eficácia antitrombótica dos compostos da invenção pode ser avaliada utilizando *shunt* artério-venoso extracorporal (AV) em rato. O circuito de *shunt* AV consiste num tubo de polietileno 60 (PE) com 20 cm de comprimento inserido na artéria carótica direita, um tubo de PE 160 com 6 cm de comprimento contendo um fio de algodão mercerizado com 6,5 cm de comprimento (5 cm expostos ao fluxo sanguíneo) e um segundo tubo de PE 60 (20 cm) completando o circuito na veia jugular esquerda. O circuito inteiro é preenchido com solução salina normal antes da inserção.

O composto de teste é administrado por infusão contínua na veia da cauda utilizando uma bomba de seringa e um cateter em borboleta. O composto é administrado durante 30 min, depois o *shunt* é aberto e o sangue é deixado circular durante um período de 15 min (total de 45 min de infusão). No final do período de 15 min, o *shunt* é grampeado e o fio é removido cuidadosamente e pesado numa balança analítica. A percentagem de inibição da formação de trombo é calculada utilizando o peso do trombo obtido a partir dos ratos de controlo aos quais foi administrada solução salina por infusão.

Lisboa, 24 de Setembro de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I,



em que

m é 0, 1 ou 2;

n é 0 ou 1;

A é halogéneo;

X é oxigénio;

R^1 é seleccionado de hidrogénio, hidroxilo e alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$)-carbonilo;

R^2 é seleccionado de hidrogénio, alquilo- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$, arilo- $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ e aril- $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -alquilo- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$;

R^3 é hidrogénio;

R⁴ é seleccionado de arilo-(C₆-C₁₀) e Het, onde os grupos arilo e Het são não substituídos ou substituídos com um ou mais substituintes R¹⁰ idênticos ou diferentes;

R⁵ é seleccionado de hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄) e fenilo, onde o grupo alquilo é não substituído e o grupo fenilo é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R¹⁰ idênticos ou diferentes;

R⁶ é seleccionado de hidrogénio ou hidroxilo;

R¹⁰ é seleccionado de alquilo-(C₁-C₁₂), aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₁-C₄)-, alcoxi-(C₁-C₈), alcoxi-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₂-C₄)-, aril-(C₆-C₁₄)-alcoxi-(C₁-C₄)-, ariloxi-(C₆-C₁₄)-, Het-oxi-, Het-alcoxi-(C₁-C₄)-, arilo-(C₆-C₁₄), Het, Het-alquil-(C₁-C₄)-, trifluorometoxilo, trifluorometilo, halogéneo, oxo, hidroxilo, amino, alquil-(C₁-C₁₂)-carbonilamino-, aminocarbonilamino-, aril-(C₆-C₁₄)-carbonilamino-, Het-carbonilamino-, aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₁-C₄)-carbonilamino-, Het-alquil-(C₁-C₄)-carbonilamino-, alquil-(C₁-C₈)-carbonil-, aril-(C₆-C₁₄)-carbonil-, alquil-(C₁-C₈)-aminocarbonil-, aril-(C₆-C₁₄)-aminocarbonil-, aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonil-, Het-aminocarbonil-, Het-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonil-, aminocarbonil-, alcoxi-(C₁-C₈)-carbonil-, hidroxycarbonil-, ciano, nitro, amidino, acetimino, tri-(alquil-(C₁-C₄))amónio-, alquil-(C₁-C₈)-amino-, di-(alquil-(C₁-C₈))amino-, hidroxycarbonilmetoxi-, alquil-(C₁-C₈)-sulfonil-, aril-(C₆-C₁₄)-sulfonil-, alquil-(C₁-C₈)aminossulfonil-, aril-(C₆-C₁₄)-aminossulfonil-, aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₁-C₄)-aminossulfonil-, Het-aminossulfonil-, Het-alquil-(C₁-C₄)-aminossulfonil-,

alquil-(C₁-C₈)-sulfonilamino-, aril-(C₆-C₁₄)-sulfonilamino-,
 aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₁-C₄)-sulfonilamino-,
 Het-sulfonilamino- e Het-alquil-(C₁-C₄)-sulfonilamino-,
 onde alquil-(C₁-C₁₂)-carbonilamino-, representando R¹⁰, é
 não substituído ou substituído no grupo alquilo com um
 substituinte seleccionado de amino, hidroxilo e
 alcoxilo-(C₁-C₄) e onde alquilo-(C₁-C₁₂) e alcoxilo-(C₁-C₈),
 representando R¹⁰, são não substituídos ou substituídos com
 um ou mais substituintes idênticos ou diferentes
 seleccionados de alcoxi-(C₁-C₈)-carbonil-, hidroxycarbonil-
 e aminocarbonil-,

onde cada um dos grupos arilo e grupos Het, num grupo R¹⁰,
 é não substituído ou substituído com um ou mais
 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados de
 halogéneo, nitro, oxo, hidroxilo, alquilo-(C₁-C₈),
 alcoxilo-(C₁-C₈), alcoxi-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₂-C₄)-,
 ariloxi-(C₆-C₁₄)-, aril-(C₆-C₁₄)-alcoxi-(C₁-C₄)-, Het-oxi-,
 Het-alcoxi-(C₁-C₄)-, arilo-(C₆-C₁₄), aril-(C₆-C₁₄)-alquil-
 (C₁-C₄)-, Het, Het-alquil-(C₁-C₄)-, trifluorometilo, ciano,
 trifluorometoxilo, alquil-(C₁-C₈)-sulfonil-, alcoxi-(C₁-C₈)-
 carbonil-, hidroxycarbonil-, aminocarbonil-, amino,
 alquil-(C₁-C₈)-amino-, di-(alquil-(C₁-C₈))amino-,
 alquil-(C₁-C₈)-carbonilamino-, aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₁-C₄)-
 carbonilamino-, aril-(C₆-C₁₄)-carbonilamino-,
 Het-carbonilamino-, Het-alquil-(C₁-C₄)-carbonilamino- e
 alquil-(C₁-C₈)-carbonil-, onde alquilo-(C₁-C₈) e
 alcoxilo-(C₁-C₈), representando um substituinte num grupo
 arilo ou grupo Het num grupo R¹⁰ são não substituídos ou
 substituídos com um ou mais substituintes idênticos ou
 diferentes seleccionados de alcoxi-(C₁-C₈)-carbonil-,
 hidroxycarbonil- e aminocarbonil-;

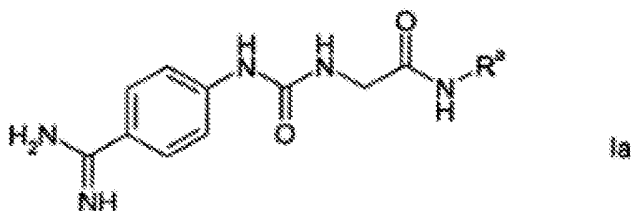
Het é um resíduo de um sistema de anel heterocíclico com 3 membros até 10 membros, monocíclico ou bicíclico, saturado ou insaturado, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos idênticos ou diferentes no anel, seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre;

em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas em qualquer proporção e seus sais fisiologicamente toleráveis.

2. Composto da fórmula I, como reivindicado na reivindicação 1, no qual m é 0, em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas em qualquer proporção e seus sais fisiologicamente toleráveis.
3. Composto da fórmula I, como reivindicado na reivindicação 1 e/ou 2, no qual n é 0, em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas em qualquer proporção e seus sais fisiologicamente toleráveis.
4. Composto da fórmula I, como reivindicado numa ou mais das reivindicações 1 a 3, no qual R^1 é hidrogénio, em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas em qualquer proporção e seus sais fisiologicamente toleráveis.
5. Composto da fórmula I, como reivindicado numa ou mais das reivindicações 1 a 4, no qual R^2 é hidrogénio, em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas em qualquer proporção e seus sais fisiologicamente toleráveis.
6. Composto da fórmula I, como reivindicado em uma ou mais das reivindicações 1 a 5, no qual R^6 é hidrogénio, em todas as

suas formas estereoisoméricas e suas misturas em qualquer proporção e seus sais fisiologicamente toleráveis.

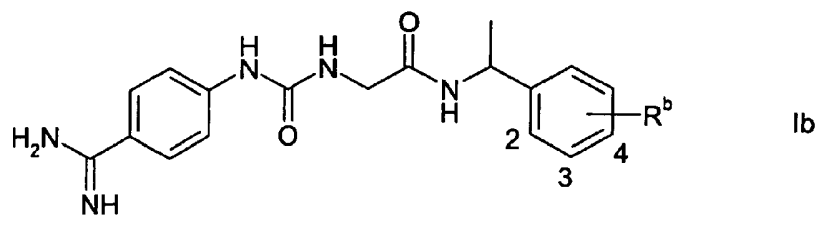
7. Composto da fórmula I, como reivindicado em uma ou mais das reivindicações 1 a 6, no qual R^5 é metilo ou etilo, em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas em qualquer proporção e seus sais fisiologicamente toleráveis.
8. Composto da fórmula I, como reivindicado em uma ou mais das reivindicações 1 a 7, no qual R^4 é fenilo que é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R^{10} idênticos ou diferentes, em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas em qualquer proporção e seus sais fisiologicamente toleráveis.
9. Composto como reivindicado em uma ou mais das reivindicações 1 a 7, no qual o composto de fórmula I é um composto da fórmula Ia



em que R^a é um grupo selecionado de (S)-1-(1-naftil)etilo, 1-[4-(2,4-diclorofenoxi)fenil]etilo, (S)-1-feniletilo, (R)-1-feniletilo, (S)-1-(4-metilfenil)etilo, (S)-1-(4-bromofenil)etilo, (S)-1-(4-nitrofenil)etilo, (S)-1-(2-naftil)etilo, 1-(1,4-benzodioxan-5-il)etilo, (S)-1-(3-bromofenil)etilo, (S)-1-(4-clorofenil)etilo, (S)-1-(3-metoxifenil)etilo, 1-(4-metilsulfonilfenil)etilo,

1-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]etilo,
 1-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]etilo, 1-(4-fenoxifenil)etilo,
 1-(3,4-diclorofenil)propilo,
 1-(2,4-bistrifluorometilfenil)etilo, 1-(3-oxo-3,4-di-hidro-
 2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)etilo,
 1-[4-(3-clorobenziloxi)fenil]etilo,
 1-[4-(3-metoxibenziloxi)fenil]etilo, 1-(4-benziloxi-3-
 metoxicarbonil-fenil)etilo, 1-(4-acetilamino-3-
 bromofenil)etilo, 1-(4-ureidofenil)etilo e 1-[4-(morfolin-4-
 il)fenil]etilo,

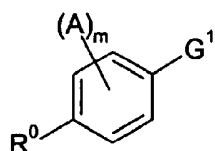
ou um composto da fórmula Ib



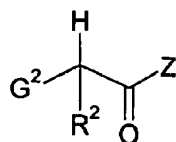
em que R^b é um grupo seleccionado de 4-(piperidina-4-carbonilamino), 4-(3-metilbenzoilamino), 4-(piridina-3-carbonilamino), 4-(3-fenoxibenzoilamino), 4-(3-metoxicarbonilbenzoilamino), 4-(4-aminobutirilamino), 3-(fenilmetanossulfonilamino), 3-(2-acetilamino-4-metil-[1,3]tiazole-5-sulfonilamino), 3-(propano-2-sulfonilamino), 4-(3-metoxicarbonilfenilcarbamoílo) e 4-(3-fenoxifenilcarbamoílo).

10. Processo para a preparação de um composto de fórmula I, como reivindicado em uma ou mais das reivindicações 1 a 9, compreendendo a ligação dos compostos das fórmulas II, III

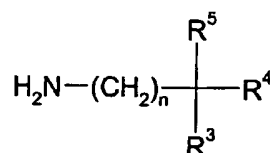
e IV com a formação de uma ligação de ureia entre os grupos G^1 e G^2 nas fórmulas II e III e uma ligação amida entre o grupo COZ na fórmula II e o grupo NH_2 na fórmula IV,



II



III



IV

onde cada um de G^2 é seleccionado de isocianato, alcoxi-(C_1 - C_6)-carbonilamino, triclorometilcarbonilamino e azolil-N-carbonilamino, onde estes grupos contêm o grupo R^6 e G^1 é NH_2 ou G^1 é seleccionado de isocianato, alcoxi-(C_1 - C_6)-carbonilamino, triclorometilcarbonilamino e azolil-N-carbonilamino e G^2 é NHR^6 e Z, no composto de fórmula III, é hidroxilo ou um seu grupo de saída nucleofilicamente passível de substituição, R^0 no composto de fórmula II é o grupo $R^1NH-C(=NH)-$ ou uma sua forma protegida ou um grupo precursor e m, n, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos como nas reivindicações 1 a 9, mas onde os grupos funcionais podem também estar presentes na forma protegida ou na forma de grupos precursores.

11. Preparação farmacêutica compreendendo, pelo menos, um composto de fórmula I, como reivindicado em uma ou mais das reivindicações 1 até 9 e/ou um seu sal fisiologicamente tolerável e um veículo farmacêuticamente aceitável.

12. Composto da fórmula I, como reivindicado em uma ou mais das reivindicações 1 a 9 e/ou um seu sal fisiologicamente tolerável, para utilização como um inibidor do factor VIIa.
13. Composto da fórmula I, como reivindicado em uma ou mais das reivindicações 1 a 9 e/ou um seu sal fisiologicamente tolerável, para inibir ou reduzir a coagulação do sangue ou resposta inflamatória ou para utilização no tratamento de distúrbios cardiovasculares, doenças tromboembólicas ou restenoses.

Lisboa, 24 de Setembro de 2009