República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0915326-8 B1**

**(22) Data do Depósito:** 05/06/2009

**(45) Data de Concessão:** 06/04/2021

**(54) Título:** DERIVADO DE OXAZOLIDINONA COM GRUPO AMIDRAZONA CÍCLICA OU AMIDOXIMA CÍCLICA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

**(51) Int.Cl.:** C07D 413/12.

**(30) Prioridade Unionista:** 03/07/2008 KR 10-2008-0064178.

**(73) Titular(es):** LEGOCHEM BIOSCIENCE LTD.

**(72) Inventor(es):** HO YOUNG SONG; YOUNG LAG CHO; DAE YON LEE; HEE SOCK PARK; SUNG YOON BAEK; SANG EUN CHAE; SANG HUI JO; YEON OK KIM; HYANG SOOK LEE; JU HYUN PARK; TAE KYO PARK; SUNG HO WOO; YONG ZU KIM.

**(86) Pedido PCT:** PCT KR2009003008 de 05/06/2009

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/002115 de 07/01/2010

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 28/12/2010

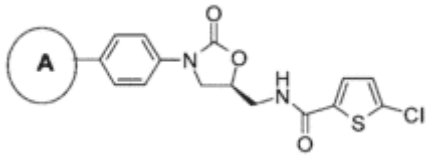
**(57) Resumo:** INIBIDORES FXA COMO AMIDOXIMA CÍCLICA OU AMIDROZONA CICLICA ,COMO SUB UNIDADE P4, PROCESSOS PARA SUAS PREPARAÇÕES E PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS E DERIVADAS DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a um novo derivado oxazolidinona com um grupo amidoxima cíclica ou amidrazona cíclica , sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, métodos para preparação do mesmo e composições farmacêuticas compreendendo as mesmas. Os derivados oxazolidinona com amixodima cíclica ou grupo amidrazona cíclica ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser efetivamente usados para o tratamento de tromboembolismo como um anti coagulante baseado na inibição do fator Xa.

“DERIVADO DE OXAZOLIDINONA COM GRUPO AMIDRAZONA CÍCLICA OU AMIDOXIMA CÍCLICA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Descrição

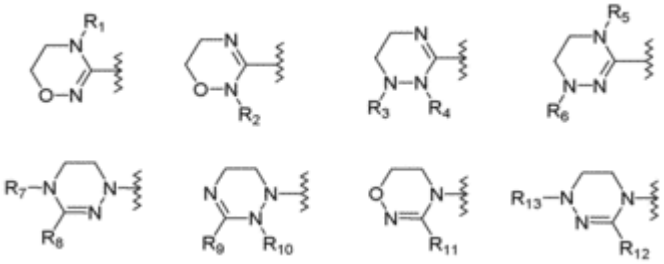
Campo Técnico

[001]A presente invenção refere-se a um novo derivado de oxazolidinona com amidoxima cíclica ou grupo amidrazona cíclica representado pela fórmula I, e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, métodos de preparação do mesmo e composições farmacêuticas contendo as mesmas.



Em que

o anel A é um resíduo selecionado do grupo consistindo das seguintes estruturas:



[002]O efeito antitrombótico e anticoagulante de novos derivados de oxazolidinona com amidoxima cíclica ou grupo amidrazona cíclica da presente invenção representada pela fórmula I é atribuída para a inibição da protease de coagulação conhecida como fator Xa ou outras proteases de soro ativo como fator VIIa, fator IXa ou trombina.

Fundamentos da Invenção

[003]Os fatores de coagulação sanguínea são distribuídos no plasma, com vários tipos de fatores a partir do primeiro fator de coagulação para o 13º fator de coagulação trabalhando em um modo cascata para resultar em coagulação sanguínea. O mecanismo onde os fatores de coagulação sanguínea individual é mostrado na Figura 1.

[004]Conforme mostrado na Figura 1, a coagulação sanguínea é realizada por uma serie de reações que bem sofisticadas e complicadas. De modo geral,

precursores inativos são ativados por fatores de coagulação sangüínea ativos específicos (indicados por “a” anexados à extremidade do fator de coagulação). Em seguida os fatores de coagulação sangüínea são ativados. A maioria daqueles fatores de coagulação sangüínea são enzimas da família das proteases de soro. Elas aderem na superfície da bandeja de sangue ativada em um local ferido e dos passos certos dos fatores de coagulação sangüínea e finalmente produzem coagulantes de fibra, conduzindo à homeostase.

[005]A trombina é um fator de coagulação multifuncional que está envolvido nos estágios finais da cascata de coagulação. Protrombina, o precursor da trombina, é ativado por protombrina complexa composto de Va, fator Xa, Ca++ e fosfolipídeos (PL) para render trombina, que converte fibrinogênio em fibrina. As fibrinas geradas cobrem a plaqueta agregada para induzir a coagulação sangüínea. Por ultimo, as fibrinas são reticuladas pelo fator XIIIa para produzir coagulante de fibrina estável.

[006]Para produzir protrombinase complexa, o fator X tem que ser ativado para o fator Xa, que é principalmente mediado por complexo Xase. O Fator VIIIa, fator IXa, Ca++ e fosfolipídeos (PL) gerado através de um caminho intrínseco ou fator VIIaa, fator de tecido (TF) e Ca++ através de um caminho extrínseco trabalha como um complexo Xase.

[007]A trombina também ativa o fator V e o fator VIII. Quando a trombina é super produzida, o recipiente de sangue por si mesmo pode ser obstruído. Para evitar o entupimento, a trombina aciona a ação de inibição de coagulação sangüínea. Isto é, a trombina é adicionada à trombomodulina de modo a ativar a proteína C. A proteína C (APC) ativada, complexada com proteína S, desativa o fator Va e o fator VIIIa.

[008]De fato, o fator Xa por si mesmo é uma protease de soro, e envolvida no processo de coagulação sangüínea complicado. O fator Xa como um membro essencial do complexo de protrombinase complexo, é ativado como um catalisador para conversão de protrombina para trombina. A trombina converte fibrinogênio em monômeros de fibrina e os monômeros de fibrina assim gerados estão envolvidos na produção e na estabilização dos trombos. Desta forma uma produção excedente ou inadequada de trombina pode resultar em um tromboembolismo. Contudo, a inibição da trombina por si mesma ou a geração de trombina pode resultar na redução da produção de fibrina envolvida na formação de trombos, conduzindo à prevenção de

tromboembolismo.

[009]Em resumo, a inibição do fator Xa resulta na inibição de produção de trombina, pela qual o tromboembolismo pode ser prevenido ou aliviado. O composto representado pela fórmula I na presente invenção e o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode inibir o fator Xa, que, eventualmente, de acordo com a lógica acima, conduz à prevenção de doenças tromboembólicas (MI, derrame, PE, e outras).

[0010]Dentre os compostos conhecidos como inibidores fator Xa, antistasina (ATS) e peptídeo anticoagulante instantâneo (TAP) são inibidores de proteínas representativos. ATS (compostos de 119 amino ácidos) é um peptídeo natural isolado de parasita, tendo um valor Ki de 0,05 nM contra o fator Xa. O TAP é também um peptídeo isolado de um instantâneo que é composto de 60 amino ácidos e tem um valor Ki de 0,05contra o fator Xa. Contudo, estes inibidores são de uso clinico limitado; somente a heparina ou seus análogos polissacarídeos sulfatados são de uso clinico com alguma limitação.

[0011]Um composto molecular baixo foi desenvolvido como um inibidor de coagulação sangüínea, particularmente o fator inibidor Xa que está descrito em WO9529189. Ao mesmo tempo, que em WO9933800 descreve o fator inibidor Xa tendo porções índole. Adicionalmente, os inibidores de fatores diversos Xa são descobertos e o processo de desenvolvimento do mesmo. Por exemplo, composto heterocíclico tendo átomo de nitrogênio (WO2004058743) derivados de imizadole (WO2004050636) derivados de pirazol (WO2004056815), derivados de indole-2-carboxamida (WO2003044014), derivados de oxibenzamida (WO2002051831), derivados de guanidina/amidina (WO20020461159, derivados de amino-biciclico pirazinona/piridinona (WO2004002405), etc.

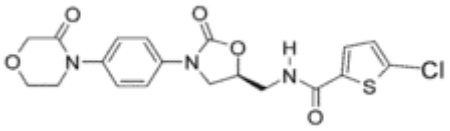
[0012]Para ser clinicamente útil, como inibidores FXa, estas moléculas deveriam ter alto efeito trombótico, alta estabilidade em ambos, plasma e fígado, seletividade adequada para outras proteases de soro (trombina, tripsina, catepsina G e etc.), baixa toxicidade e biodisponibilidade satisfatória.

[0013]O composto mais avançado tendo oxazolidinona, similar aquele da presente invenção, é Rivaroxaban (fórmula A), que está agora na fase avaliação clinica da fase III.

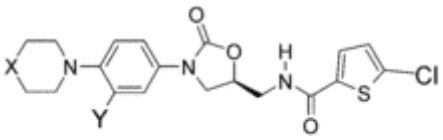
[0014]Alguns derivados de oxazolidinona representados pela fórmula 2 estão

descritos em WO 01/47917. Contudo, alguns destes compostos estão noticiados por terem solubilidade limitada; um exemplo especifico do problema é Rivaroxaban. A solubilidade de Rivaroxaban é de somente 8 mg/L. A solubilidade débil pode fazer surgir a uma quantidade de limitações praticas, incluindo variabilidade e dissolução lenta. Estes problemas podem ser contornados pela introdução de uma porção altamente solúvel.

Fórmula A



Fórmula B



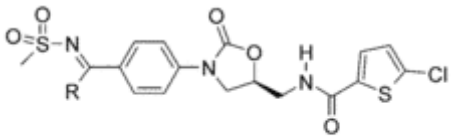
X = $CH_2$, O, S, N-R

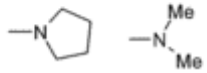
Y = -NCOR'

[0015]WO 2004/83174 descreve o uso de derivados de pirazol incluindo Apixaban. Alguns destes inibidores são amidina cíclica e derivados de amidina sulfonila representados pela fórmula C.

[0016]Contudo, não há similar precedente para a presente invenção que descreve a introdução especifica da amidoxima ou amidrazona cíclica em oxazolidinona estruturada como fatores inibidores Xa. De fato, pouco se conhece a respeito da fundamentação da amidoxima ou da amidrazona cíclica no âmbito das drogas.

Fórmula C



R = 

[0017]A maior tendência de recentes estudos no inibidor trombina e FXa é a implementação de funções amidina. A função amidina, assim chamada grupo P1, é idealizada para ligar o $Asp^{189}$ localizada no fundo do bolso S1. Ambos FXa e trombina reconhecem o resíduo arginina em substrato natural como o local P1. O grupo amidina

(incluindo derivados de guanidina) substituindo guanidina em arginina é altamente hidrofílico. Desta forma os inibidores com função amidina são geralmente não bem absorvidos, e mesmo se eles forem absorvidos, eles são apurados tão prestes devido à alta polaridade intrínseca da amidina (Drogas do Futuro, 1999, 24(7), 771).

[0018]A amidina por si mesma tem um caráter básico bem forte (PKa: aproximadamente 12,5). Em decorrência de uma carga formal positiva em uma condição fisiológica, o inibidor amidina geralmente mostra débil absorção. Contudo, este necessita ser mudado para alternativas menos básicas. Exemplos representativos destes são derivados de piridina, amidrazona, amina cíclica, derivados de alquilamina, aminobenzisoxazol, etc, Patente Norte-Americana de número 6958356. Há também fundamentalmente diferentes aproximações para contornar estes problemas, incluindo amidoximas.

[0019]Amidoximas são facilmente sintetizadas pela adição do grupo hidroxila para estrutura amidina, que é um pró-fármaco, com base no fato de que a fraca ligação N-O seja facilmente reduzida para amidina *in vivo*. Esta aproximação tem a vantagem de que o PKa da amidoxima é notadamente inferior (8-9) que aquela da amidina. Ximelagatran é outro exemplo do mesmo tipo de pró-fármaco. Isto tende ser visto não tão somente no estudo do inibidor FXa porém também no estudo do inibidor trombina. Entretanto, muitos destas tentativas mostraram-se não ser tão boas quanto o esperado. Como uma terceira classe de tentativa, os grupos P1 neutros são introduzidos. A despeito de outras classes de drogas, os inibidores FXa e trombina tendem a mostrar boa eficácia quando elas estão em altas concentrações no sangue. Contudo, a concentração de droga livre, que desacoplam as proteínas de soro no sangue, é muito importante. No caso do inibidor do grupo P1 neutro, ligação de proteína tende a ser alto, resultando em eficácia mais débil que o esperado.

[0020]Para superação destes problemas, os presentes inventores introduziram um grupo relativamente polar em outras posições que o lugar P1, com um grupo neutro fixado em P1. Paralelo ao lógico, outros importantes fatores para implementação dos efeitos farmacêuticos estão incluídos, que são como a seguir: 1) aperfeiçoamento substancial de solubilidade em água; 2) baixa ligação de proteína em plasma; quando a concentração livre da droga for alta, a eficácia no ensaio PT aumentou a tendência, mesmo, contudo, a afinidade de ligação FXa seja algo compromissada.

[0021]O local selecionado para a introdução do grupo polar na presente invenção é um sub-local P4 do inibidor, e o lógico atrás da seleção é como segue. O local S4 tem um local de ligação em forma de U, circundado por três faces com Tyr99, Phe 174, e Trp 215. O local de ligação é composto de somente de cadeias laterais de amino acido aromáticos, que é diferente da trombina circundada por Leu99, Ile 174 e Trp215. A diferença está explicita no desenho da droga.

[0022]O bolso S4 do FXa é boa na interação com resíduo catiônico, que de modo geral chamado “interação π-cátion”.De fato, alguns inibidores são imaginados e sintetizados para ter uma carga positiva em locais P4. Na presente invenção, amidoxima ou amidrazona é introduzida no local P4, com o propósito de aperfeiçoar a solubilidade em água e aumentar o efeito da droga através da redução de ligação de proteína, conforme mencionado acima. As razões de forma cíclica de seleção é que os inventores acreditavam que a absorção poderia ser aperfeiçoada pela redução do numero de ligações NH que de modo geral mostram um efeito negativo na absorção. De acordo com estudos recentes, é mais vantajoso para uma droga ter menos doador de ligação de hidrogênio (HBD) que a um aceitante de ligação de hidrogênio (HBA). De acordo com a Regra de Lipinski, algo acima de 10 HBA são possivelmente aceitos, porém o HBD é limitado somente a algo acima de 5 (Adv.Drug Delivery Rev. 2001, 46, 3-26) e particularmente no caso de uma nova droga o numero de HBDs médios é de aproximadamente 2, sugerindo que HBD é mais rigorosamente restrito (J. Med. Chem., 2004, 47, 6338-48). Amidoxima ou grupo amidrazona por si mesmas têm um caráter básico, que capacita mais fácil separação-purificação-armazenagem como uma forma de sal, e como um resultado, solubilidade aquosa é esperada para ser aumentada.

[0023]Em resumo, nós introduzimos amidoxima ou amidrazona no lugar P4. Para reduzir o numero de HBD, nós usamos forma cíclica da função de modo a fazer mais inibidores como droga.

[0024]Os compostos de fórmula I da presente invenção foram de fato confirmados por terem as supramencionadas vantagens. Solubilidade aquosa e nível de ligação de proteína são apresentados, juntas com o valor 2x PT e Ki.

REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

Problema técnico

[0025]Os presentes inventores sintetizaram um novo derivado de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima tendo propriedades úteis, que podem ser aplicadas às preparações de fórmulações farmacêuticas. Particularmente, os derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica demonstraram o efeito inibidor de FXa, de modo que eles podem ser usados para tratamento ou prevenção da trombose, infarto do miocárdio,arterioesclerose, processos inflamatórios, apoplexia, angina de peito, estenose recorrente após a angioplastia e tromboembolismo tais como claudicação intermitente.

[0026]Adicionalmente, os derivados de oxazolidinona com amidrazona cíclica e amidoxima cíclica de acordo com a presente invenção podem servir como um inibidor contra o fator VIIa, fator IXa e trombina que são fatores coagulantes na cascata de coagulação sangüínea.

[0027]É um objetivo da presente invenção proporcionar novos derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica exibindo o fator com propriedade de inibição Xa ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0028]É outro objetivo da presente invenção proporcionar uma composição farmacêutica para anticoagulação compreendendo derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos como um ingrediente ativo.

[0029]É também um objeto da presente invenção proporcionar uma composição farmacêutica compreendendo derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos como um ingrediente ativo para tratamento ou prevenção da trombose, infarto do miocárdio, arterioesclerose, inflamação, ataque cardíaco, angina de peito, restenose, claudicação intermitente, flebotrombose, embolia pulmonar, trombose arterial, isquemia do miocárdio, ou tromboembolismo.

[0030]É adicionalmente outro objetivo da presente invenção proporcionar uma composição farmacêutica para tratar ou tratamento preventivo da doença arterial coronária, doença arterial cerebral e doença arterial periférica, caracteristicamente cotratadas com derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e um agente trombolítico.

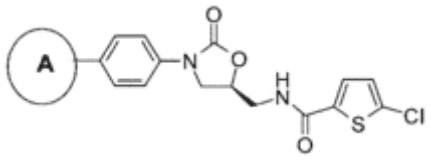
[0031]É também um objetivo da presente invenção proporcionar um uso de

derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos como um anticoagulante para preservar o sangue, plasma ou produtos do sangue in vitro.

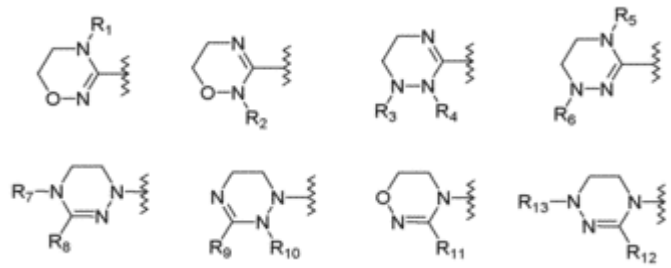
Solução Técnica

[0032]A presente invenção refere-se a novos derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica representado pela fórmula I ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preparação de métodos do mesmo e composições farmacêuticas compreendendo o mesmo.

Fórmula I



[0033]Em que, o anel A é um resíduo selecionado do grupo consistindo das seguintes estruturas:



[0034]$R_1$ até $R_{12}$ são independentemente H, ($C_1$-$C_7$) alquila, ($C_3$-$C_7$) cicloalquila, ($C_6$-$C_{12}$) arila ou ($C_4$-$C_{12}$) heteroarila contendo de um a quarto heteroátomo (s) selecionado (s) de grupo consistindo de O, S e N, $R_3$ e $R_4$ formam um anel pela conexão com ($C_3$-$C_5$) alquileno, átomo de carbono do alquileno pode ser substituído com carbonila, e a alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila de $R_1$ até $R_{12}$ pode ser substituída com qualquer um selecionado do grupo consistindo de ($C_1$-$C_7$) alquila, halo($C_1$-$C_7$) alquila, ($C_1$-$C_7$) alcóxi e halogênio;

[0035]$R_{13}$ é H, ($C_1$-$C_7$) alquila, ($C_3$-$C_7$) cicloalquila, formila, ($C_1$-$C_7$) alquilcarbonila, ($C_1$-$C_7$) alcoxicarbonila ou ($C_6$-$C_{12}$) arila.

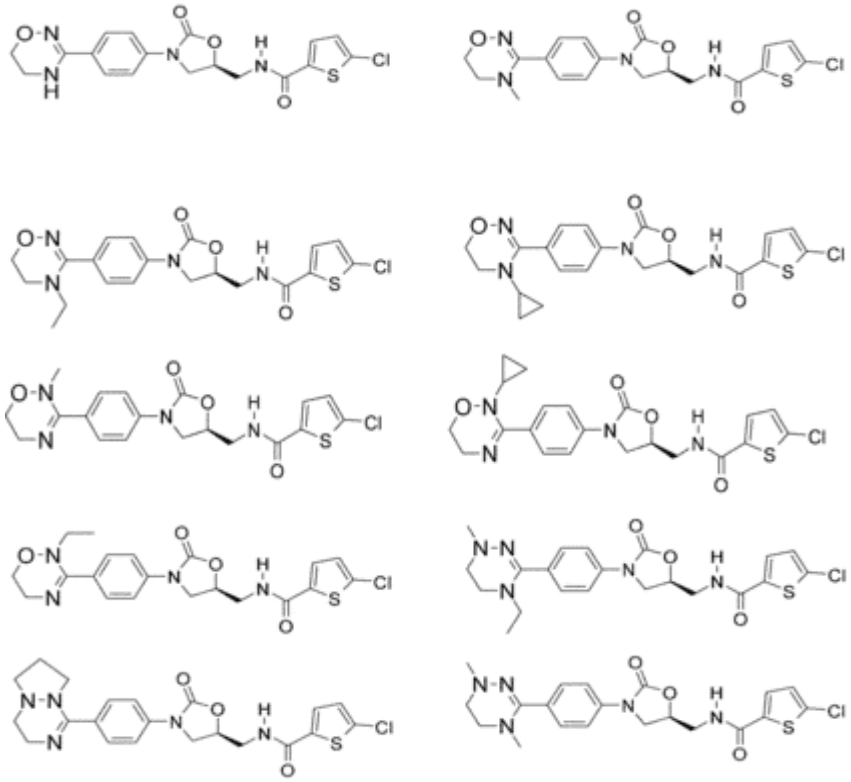
[0036]A arila na presente invenção é um radical orgânico derivado do hidrocarboneto aromático pela eliminação de um H, no qual cada anel de um sistema de anel fundido ou simples contém 6-12, preferivelmente de 6-10 átomos cíclicos.

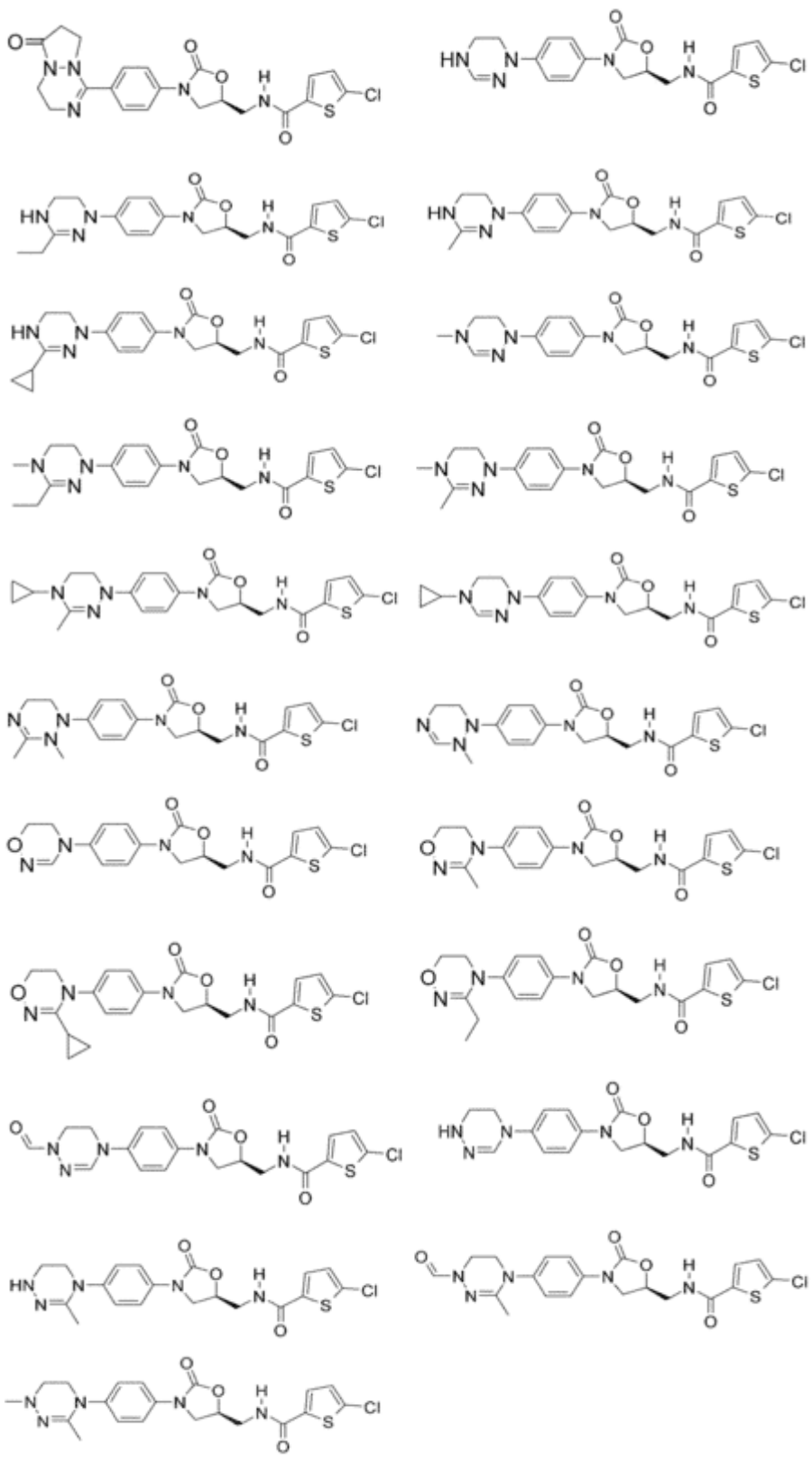
Precisamente, ele inclui fenila, naftila, bifenila e indenila, porém nem sempre se limitando ao mesmo.

[0037]A heteroarila na presente invenção indica um grupo arila que contém 14 átomos hetero selecionados do grupo consistindo de N, O e S como átomos estruturais de anel aromático e o átomo estrutural de anel aromático remanescente é C, que está exemplificado por heteroarila policíclica e heteroarila monocíclica 5-6 condensada com um ou mais anéis de benzeno que podem ser parcialmente saturados.

[0038]Como um exemplo de derivados de oxazolidinona com grupos amidrazona cíclica ou amidoxima cíclica de acordo com a presente invenção na fórmula II acima até a fórmula XI, $R_1$ até $R_{12}$ são independentemente H, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, t-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila; R13 é H, metila, etila, n-propila, i-propila n-butila, i-butila, t-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, formila ou acetila; e m é um numero inteiro de 1.

[0039]Os derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica de acordo com a presente invenção podem ser exemplificadas pelos seguintes compostos, mas nem sempre limitados aos mesmos.



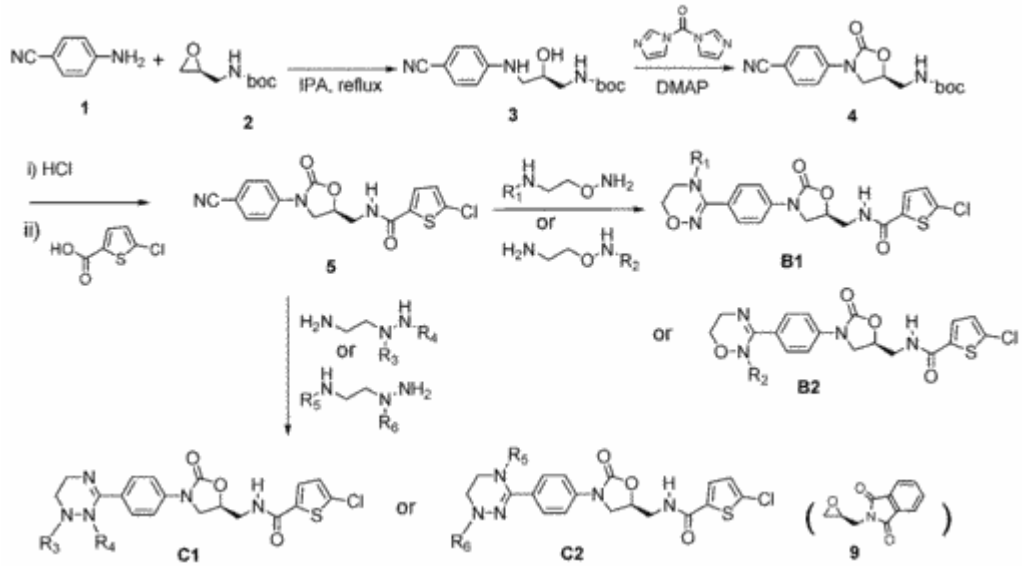


[0040]Na presente invenção, os métodos de preparação de derivados de oxazolidinona grupo amidrazona cíclica ou amidoxima cíclica representada pela fórmula I são exemplificados pela reação do Esquema 1 para reação do Esquema 5. Contudo,

o método a seguir não limita o método de preparação para derivados de oxazolidinona com amidoxima cíclica ou grupo amidrazona cíclica representado pela fórmula I da presente invenção e é bem compreendida por aqueles versados na arte cujas modificações do método abaixo são permitidas e também incluídas no critério da presente invenção. Exceto se de outra forma atestado, os substituintes nos Esquemas de reação são como definidos na Fórmula I.

[0041]Conforme mostrado no Esquema de reação 1 até o Esquema de reação 5, o método de preparação para derivados de oxazolidinona com amidoxima cíclica ou grupo amidrazona cíclica representado pela fórmula I é modificado de acordo com a estrutura do composto cíclico A na fórmula I. Primeiro, os compostos amidoxima cíclicos foram sintetizados como compostos B1 e B2 da reação do Esquema 1 e o composto E da reação do Esquema 4. Também compostos cíclicos amidrazona foram sintetizados como compostos C1 e C2 da reação do Esquema 1, o compostos D1 da reação do Esquema 2 e composto F do esquema de reação do Esquema 5.

Esquema de Reação 1



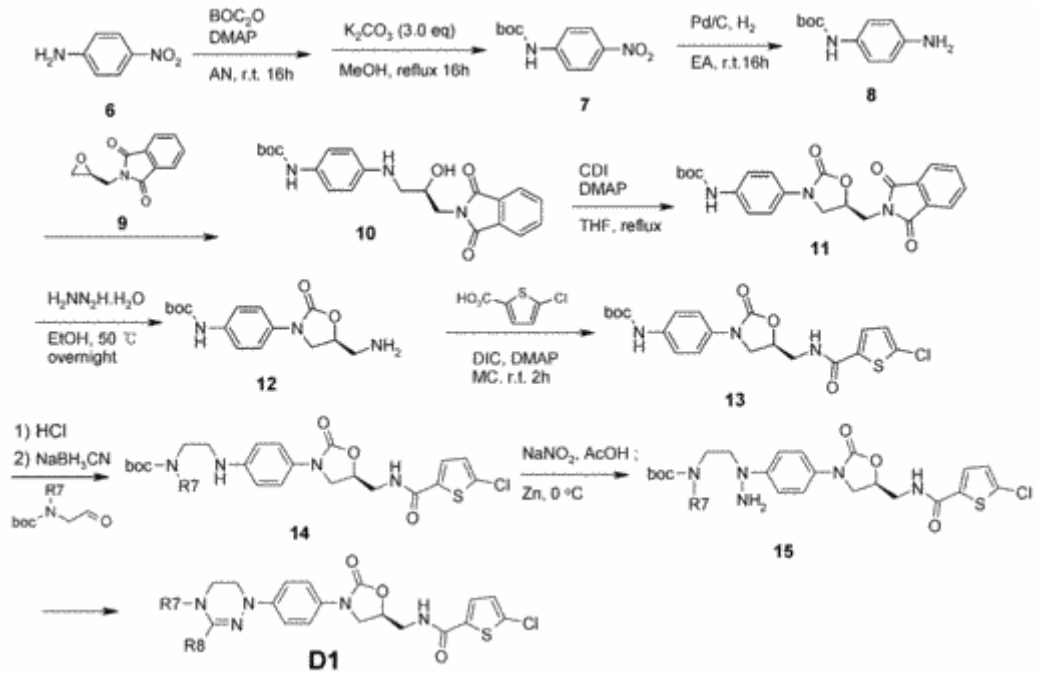

[0042]Conforme mostrado no Esquema de reação 1, síntese dos compostos amidoxima cíclicos B1 e B2 de fórmula 1 e compostos amidrazona C1 e C2 foi realizado pela reação de 4-cianoanilina (1) e 2-(((S)-oxirano-2-nil)metil))terc-butiloxicarbonil(2) para dar o composto 3.Em seguida o composto oxazolidinona 4 foi sintetizado pelo uso de 1,1-carbonildiimidazol e DMAP, que foi tratado com HCl para eliminar o grupo de proteção boc. A condensação foi realizada com ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico, seguido pelo tratamento com HCl. Finalmente, o reagente foi reagido com

composto diamina para dar compostos amidoxima cíclica B1 e B2 de fórmula I e compostos amidrazona cíclica C1 e C2.

[0043]Na síntese dos compostos 3. o composto amina protegido por ftalimida pode ser produzido pelo uso de 2-(((S)-oxirana-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (9) da reação do Esquema 2 ao invés do 2-(((S)-oxirana-2-nil)metil)terc-butiloxicarbonila (2), similarmente com o processo de reação do Esquema 2. Na reação do Esquema 1, usando o processo 2-(((S)-oxirana-2-nil)metil)terc-butiloxicarbonil (2) é descrito e no Esquema de Reação 2, usando o processo 2-(((S)-oxirano-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (9) é descrito.

[0044]Compostos de amidrazona cíclicos de D1 e D2 da fórmula I podem ser divididos pela localização de uma ligação dupla e sintetizados pelo Esquema de Reação 2 e o Esquema de Reação 3.

Esquema de Reação 2

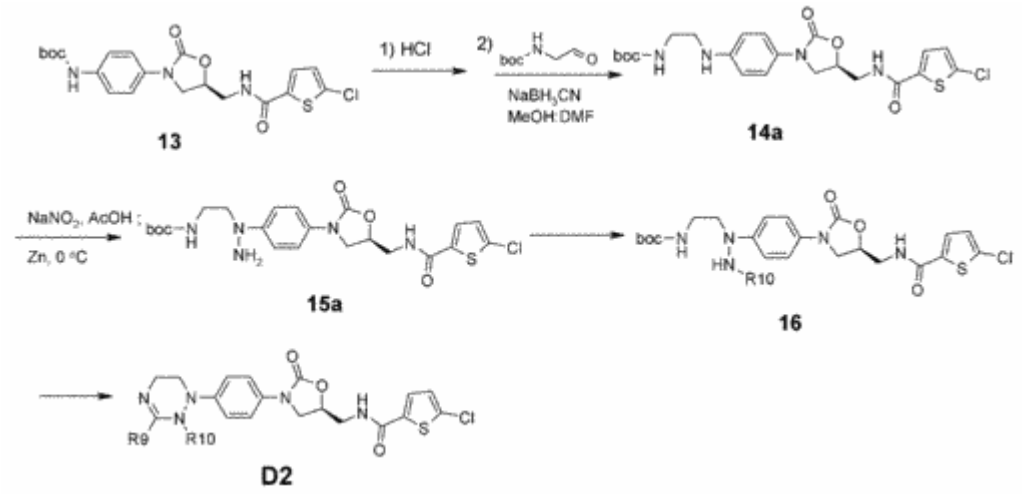



[0045]Primeiro, 4-nitroanilina (6) foi protegido com um grupo boc, seguido pela hidrogenação usando um catalisador de paládio. Em seguida, um composto aminoalcool 10 foi sintetizado pelo uso de 2-(((S)-oxirano-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (9). Anel de oxazolidinona foi feito pelo uso de carbonildiimidazola para dar o composto 11. Grupo de proteção ftalimida foi eliminado por hidrazina, seguido pela condensação com ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico para dar o composto 13. O composto 13 foi tratado com HCl para eliminar o grupo de proteção boc seguido pela reação com boc

protegido aminal para dar o composto 14. Grupo nitroso foi introduzido usando $NaNO_2$, seguido pela redução com Zn para dar composto hidrazina 15. O composto 15 foi reagido com orto-formato para dar composto amidrazona cíclica D1.

[0046]Outro composto amidrazona cíclico D2 foi sintetizado pela reação do Esquema 3.

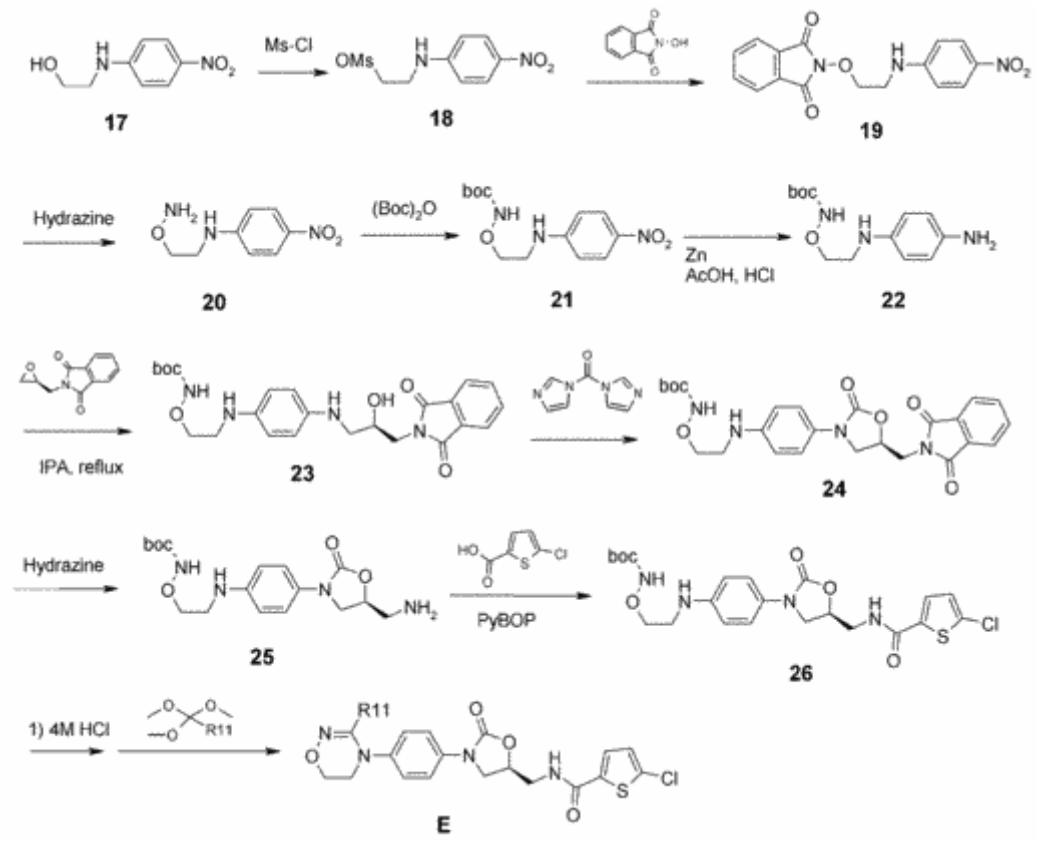
Reação do Esquema 3




[0047]Do composto 14 mostrado no Esquema de Reação 2, o composto 14a no qual $R_7$ era H foi sintetizado, e para o qual o grupo amino foi introduzido (15a) e em seguida o grupo alquila foi introduzido a etapa (16). A ciclização foi induzida usando orto-formato para dar um composto amidrazona cíclica D2.

[0048]O composto amidoxima cíclica E da fórmula I foi sintetizado pelo Esquema de Reação 4.

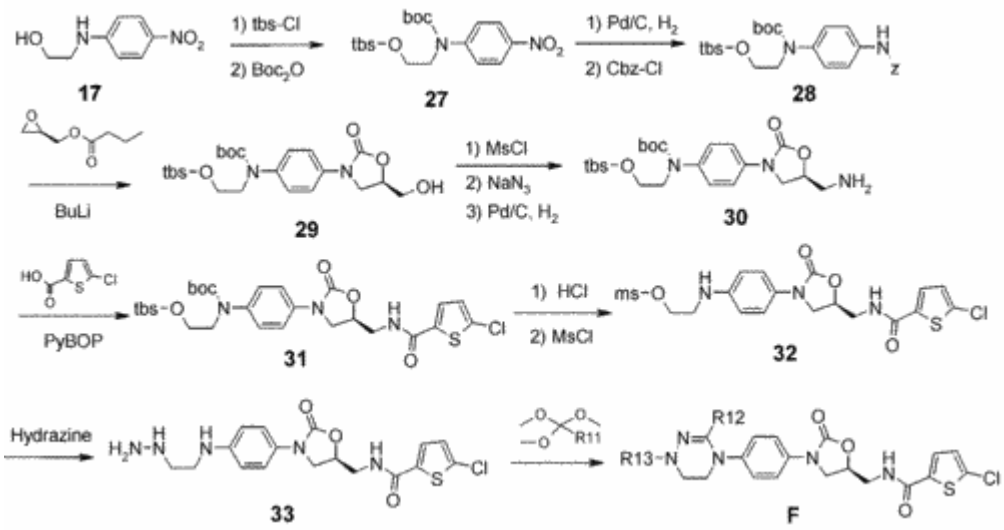
Fórmula de Reação 4




[0049]O composto 17 produzido de 4-fluornitrobenzeno foi reagido com cloreto de metanossulfonil para dar o composto 18, seguido pela reação com hidroxiftalimida para dar o composto 19. O grupo de proteção ftalimida foi eliminado por hidrazina, porém o grupo boc foi usado para proteger ao invés, resultando no composto 21.O grupo nitro do compostos 21 foi reduzido usando Zn para dar o composto 22, seguido pela reação com 2-(((S)-oxirano-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (9) pelo processo mostrado no Esquema de reação 2 para dar o composto 26. O composto 26 foi tratado com HCl, seguido pela reação com orto-ester para dar o composto E.

[0050]O composto amidrazona cíclico F da fórmula I foi sintetizado pelo Esquema de reação 5.

Esquema de Reação 5




[0051]Composto 17 produzido de 4-fluornitrobenzeno foi protegido com o grupo tbs (terc-butildimetilsilil) em seguida a região amina foi protegida com boc, resultando no composto 27. A amina foi preparada pelo uso do catalisador paládio, que foi reagido com Cba-C1 para dar o composto 28. O composto 28 foi reagido com glicidilbutilato para dar o composto 29. O grupo álcool foi substituído com amina para dar o composto 30. Este composto foi reagido com acido carboxílico clorotiofeno para dar o composto 31, seguido pela reação com cloreto de metanosulfonil. O reagente foi tratado com hidrazina para dar o composto 33. O composto 33 foi reagido com ortoester para dar o composto F.

[0052]Os derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica representado pela fórmula I da presente invenção pode ser usada como ingrediente farmaceuticamente ativo para a prevenção e tratamento de, de modo particular, trombose, infarto do miocárdio, arterioesclerose, processos inflamatórios, apoplexia, angina de peito, estenose recorrente após angioplastia, claudicação intermitente, flebotrombose, embolia pulmonar, trombose arterial, isquemia do miocárdio, angina instável com base na trombose, e tromboembolismo tais como crise em um medicamento.

[0053]Os derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica representado pela fórmula I da presente invenção ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser usados para prevenção ou tratamento de doenças arterioescleroticas incluindo doença da artéria coronária, doença da artéria cerebral, ou doença da ateria periférica. Para tratar do infarto miocardial, os derivados

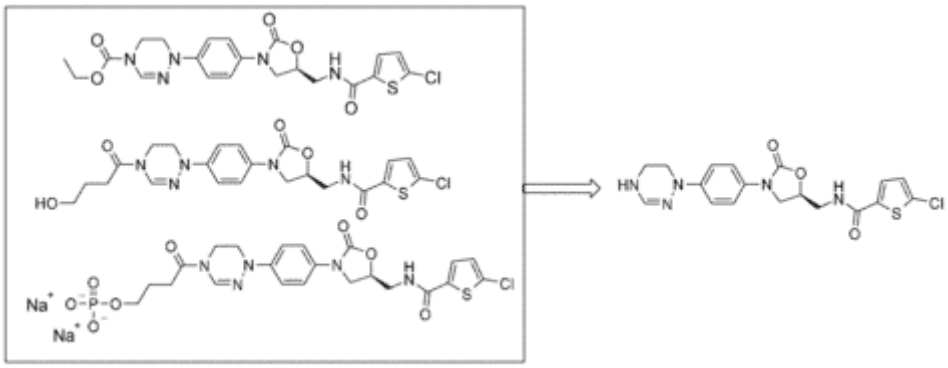
de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica podem ser co-usados com um agente trombolico (por exemplo, alteplase, tenecteplase, etc.). Os referidos compostos podem também serem usados para a prevenção de reoclusão após trombolise, angioplastia coronariana transluminal percutânea (PTCA) e uma variação de passagem da artéria coronária.

[0054]Os derivados de oxazolidinona com o grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica representados pela fórmula I da presente invenção ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser usados para a prevenção de recuperação de trombos após cirurgia. Podem ainda serem usados como um anticoagulante na relação com órgão artificial ou hemodiálise. O referido composto pode ser usado para lavagem de cateter e dispositivo de assistência medica usado *in vivo.* Adicionalmente, pode ainda ser usado como uma composição anticoagulante para armazenagem *ex vivo* de sangue, plasma, e outros tipos de produtos sanguíneos. Os referidos compostos de acordo com a presente invenção são também eficazes no tratamento da coagulação sangüínea em relação a doenças ou mesmo a doenças que causam lesões secundarias tais como câncer (incluindo câncer metástico), doenças inflamatórias incluindo artrite e diabetes.

[0055]Os derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e amidoxima cíclica representados pela fórmula I de acordo com a presente invenção podem ser usados na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Como para sais farmaceuticamente aceitáveis é preferível um sal de adição de ácido preparado pelo uso de um acido livre farmaceuticamente aceitável. Se for orgânico ou inorgânico, o acido livre pode ser usado se for farmaceuticamente aceitável. Exemplos de acido livre inorgânico incluem acido hidroclórico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, e acido fosfórico. Ácidos livres orgânicos disponíveis estão exemplificados por acido cítrico, acido acético, ácido lático, acido maleico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido metanosulfônico, ácido glicólico, ácido succínico, acido 4-toluenosulfônico, ácido trifluoracético, ácido galacturônico, ácido embônico, ácido glutâmico, e ácido aspártico. Os derivados de oxazolidinona de acordo com a presente invenção podem conter hidrato do sal. De modo particular, se o referido sal tem higroscopicidade, é preferivelmente usado na forma de hidrato cristalino.

[0056]Os derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica e

amidoxima cíclica representado pela fórmula I de acordo com a presente invenção podem ser fórmulados como um pró-fármaco projetado para aumentar *in vivo* a absorvência ou solubilidade e podem ser usados na forma de hidrato ou solvato. Por exemplo, conforme explicado abaixo, um grupo que pode ser facilmente separado após a absorção *in vivo* é anexado ou o composto é preparado na forma de um sal, precisamente na forma de um ou mais hidratos ou solvatos. O pró-fármaco e o hidrato ou solvato do sal são também incluídos no critério da presente invenção.




[0057]A dosagem eficaz dos derivados de oxazolidinona representados pela fórmula I, seus hidratos, seus solvatos ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser determinados pelos considerando os compostos específicos usados,método de administração, objeto alvo, doença alvo, etc. de modo a trazer o efeito do tratamento, porém 0,1-20 mg/kg (peso corpóreo) por dia é a dose preferida do composto derivado de oxazolidinona representado pela fórmula I. A dose diária pode ser administrada uma vez por dia (em um momento) ou em poucas vezes por dia conforme adequadamente dividido dentro uma dose eficaz diariamente. De acordo com a fórmulação, a administração oral, administração parenteral (injeção) ou administração local pode ser realizada. A composição farmacêutica da presente invenção pode ser fórmulada para administração oral tais como tabletes, pós, xarope seco, tabletes mastigáveis, grânulos, cápsulas, cápsulas macias, pílulas, bebidas, sublinguais, etc. A composição da presente invenção fórmulada como tabletes podem ser administradas a um individuo por qualquer método ou caminho que direcione a efetiva dose do tablete com bio disponibilidade, o qual pode ser o caminho oral. Também o método de administração ou caminho pode ser determinado de acordo com as características, estágios do problema alvo e outras condições. Quando a composição da presente invenção for formada como tabletes, ele pode adicionalmente incluir excipientes

farmaceuticamente aceitáveis. O conteúdo e características do excipiente podem ser determinados pela solubilidade e propriedades químicas do tablete selecionado, caminho de administração e prática padrão farmacêutica.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

[0058]O acima referido e outros objetos, características, e vantagens da presente invenção irão tornar-se aparentes a partir da descrição que das realizações preferidas dadas em conjunto com os desenhos em anexo, nos quais:

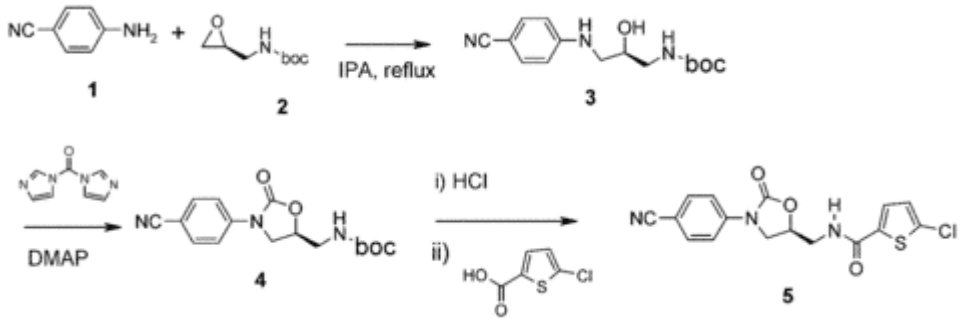
[0059]A Figura 1 é um diagrama mostrando o mecanismo de coagulação sangüínea.

Modo da Invenção

[0060]As realizações práticas e presentemente preferidas de acordo com a presente invenção são ilustrativas conforme mostradas nos Exemplos a seguir.

[0061]Contudo, será apreciado que aqueles versados na arte, em consideração a esta revelação, podem fazer modificações e aperfeiçoamentos dentro do espírito e âmbito da presente invenção.

Exemplo 1 de Fabricação: Preparação do Composto 5




<1-1> Preparação do composto 3

[0062]4-aminobenzonitrila(1) (5 g, 42,30 mmol)e 2-(((S)-oxirano-2-nil)metil)terc-butiloxicarbonila (2)(8,79g, 50,78 mmol) foram adicionados a 2-isopropilalcool (20 mL), seguido pelo refluxo com agitação por 12 horas. O reagente foi concentrado sob pressão reduzida, e então procedido a uma coluna para dar o composto do titulo 3 como um sólido branco (, 7,30 g, 25,1 mmol, 59%).

[0063]$^1$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$)§= 7,41 9D, j=8,4Hz), 6,59(d,J=8,4Hz, 1H) 4,95(b s, 1H), 4,80(Br s, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 5H), 1,46(s, 9H)

<-2> Preparação do composto 4

[0064]O composto 3 obtido acima (7,30 g, 25,05 mmol), 1,1-carbonildiimidazol

(4,87 g, 30,06 mmol) e dimetilaminopiridina (1,53 g, 12,52 mmol) foram adicionados ao tetrahidrofurano (870 mL) por etapa, seguido por refluxo e agitação por 12 horas. O reagente foi concentrado sob pressão reduzida, o qual foi dissolvido em acetato de etila (300ml). Após lavagem com solução de 1N-HC1 (50 ml) e solução de bicarbonato de sódio (50 ml) por etapa, o reagente foi secado por sulfato de sódio, seguido por concentração sob pressão reduzida. O reagente foi lavado com dietileter (100 ml) para dar o composto 4 como um sólido branco (6,60 g, 20,8 mmol, 83%).

[0065] $^1$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$)§= 7,67 (s, 4h), 4,95(BR s 1H), 4,82-4,79(m, 1H), 4,07(dd, J=8,8, 8,8Hz, 1H), 3,94(dd, J=8,8, 6,8Hz, 1H), 3,56-3,54 (m, 2H), 1,38(s, 9H)

<1-3> Preparação do composto 5

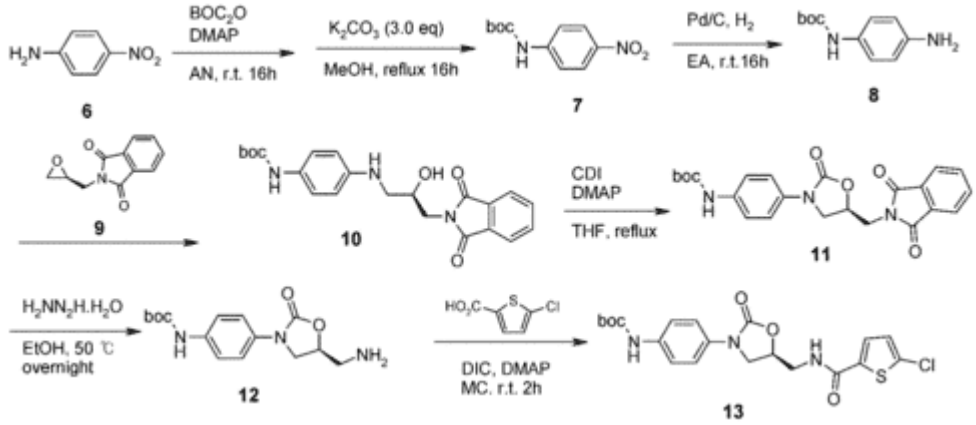
[0066]O composto 4 obtido acima (6 g, 18,90 mmol) foi adicionado ao acetato de etila(10 ml), que foi adicionado ao 4N-HC1 dissolvido em 1,4-dioxano (60 ml), seguido por agitação à temperatura ambiente por uma hora. O sólido gerado foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com acetato de etila (20 ml) e dietileter (30 ml) por etapa. Como resultado, o cloridrato de composto amina excluindo o grupo boc foi obtido como um branco sólido (4,60 g, 18,1mmol, 95,9%).

[0067] $^1$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$)§= 8,36 (br, s 3H), 7,909d, J= 8,8Hz, 2H), 7,73(d, J=8,8Hz, 2H), 5,03-4,96(m, H)4,25(dd, J=9,2-9,2Hz, 1H), 3,92(dd, J=9,2, 6,4Hz, 1H), 3,28-3,25(m, 2H)

[0068]O composto amina (4,60 g, 18,13mmol), HBOBt (2,75 g, 19,94 mmol), EDC (4,17 g, 21,75 mmol), 5-clorotiofeno-2-acido carboxílico (3,20 g, 19,04 mmol), e trietilamina (5,70 mL, 39,88) foram adicionados a N,N-dimetilformamida(50 ml) por etapa, seguido por agitação à temperatura ambiente por 12 horas. O reagente foi lentamente adicionado à água destilada (800 ml) e sólido gerado foi filtrado sob pressão reduzida. O reagente foi lavado com dietileter (100 ml) para dar o composto 5 como um sólido branco (5,70 g, 15,8 mmol, 87%).

[0069] $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_{16}$)§= 8,93(t, J=5,2Hz, 1H), 7,81 9d, J=7,81 (d, J=9,2Hz, 2H), 7,69 (d, J=9,2Hz, 2H), 7,63 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,15 (d, J=5,2, 5,2 Hz, 1H) 4,17(dd, J=9,2, 9,2Hz, 1H)3,83(dd, J=9,2,5,2Hz, 1H), 3,57 (dd, J=5,2, 5,2Hz, 2H); LCMS: 362 ($M+H^+$) para $C_{16}H_{12}ClN_3O_3s$

Fabricação do Exemplo 2: Preparação do Composto 13




<2-1> Preparação do composto 7

[0070]4-nitroanilina (20 g, 145mmol) foi dissolvido em acetonitrila (200 ml), ao qual foram adicionados di t-butildicarbonato (63,2 g, 290 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (3,54 g, 29 mmol,seguido por refluxo com agitação por 16 horas. A solução da reação foi resfriado abaixo da temperatura ambiente, seguido por concentração sob pressão reduzida para dar um composto sólido marrom tendo dois grupos boc (49g, 145 mmol, 100%)

[0071]$^1$H NMR (600MHz, CDC1$_3$)§= 8,25 (D, j= 9Hz, 2H), 7,36 (d, J= 9 Hz, 2H), 1,45 (s, 18H)

[0072]O composto obtido (49, g, 145 mmol) foi dissolvido em metanol (200 ml), ao qual foi adicionado carbonato de potássio (60 g, 434 mmol), seguido por refluxo com agitação por 16 horas. A solução da reação foi resfriada abaixo da temperatura ambiente, seguido por concentração sob pressão reduzida. A cromatografia por coluna (n-hexano/acetato de etila, 6/1) com a solução de reação foi realizada para dar o composto do titulo 7 como um sólido amarelo leve (17,6g, 73,9 mmol, 51%).

[0073]$^1$H NMR (600MHz, CDC1$_3$)§= 8,18 (D, J= 9 Hz), 2H)7,53 (d, J= 9 Hz, 2H), 6,93(BR, s, 1H), 1,54 (s, 9H).

<2-4> Preparação do Composto 11

[0074]O composto 10 (26,8 g, 65,1mmol) foi dissolvido em tetrahidrofurano (200 ml), ao qual foram adicionados 1,1-carbonidiimidazol (15,9 g, 98,1 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (1,59 g, 13,0 mmol) foram adicionados, seguido por refluxo com agitação por 16 horas. A solução de reação foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida. Solução de cloreto de amônia saturada (200 ml) foi adicionado ao mesmo, seguido pela extração com acetato de etila (250 ml x 2). A camada orgânica coletada

foi secada por sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrada sob pressão reduzida e em seguida procedeu-se a uma cromatografia por coluna (n-hexano/acetato de etila/diclorometano, 1/1/1 para dar o composto do titulo 11 como um sólido amarelo leve (20,0 g, 45,7 mmol, 70%).

[0075]$^1$H NMR (600MHz, CDC1$_3$)§= 7,91-7,87 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,43 (d, J= 9 Hz) 2H), 7,36 (d, J= 9 Hz, 2H), 6,48 (brS, 1H), 4,15 (dd, J= 14,7Hz, 1H), 4,11 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 14,6 Hz, 1H) 3,89 (dd, J= 9,6 Hz, 1H) 1,52 9s, 9H)

<2-5> Preparação do composto 12

[0076]O composto 11 (15,3 g, 35,0 mmol) foi dissolvido em etanol (200 ml), para o qual foi adicionado hidrato de hidrazina (3,40 ml, 70,0 mmol), seguido por refluxo com agitação por 3 horas. A solução da reação foi resfriada abaixo da temperatura ambiente. O sólido branco gerado foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Diclorometano (100 ml) foi adicionado ao mesmo e em seguida o sólido gerado foi eliminado por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Este processo foi repetido duas vezes mais e em seguida o regente foi secado e o composto do titulo 12 como um sólido branco (10,0g, e 32,5 mmol, 93%).

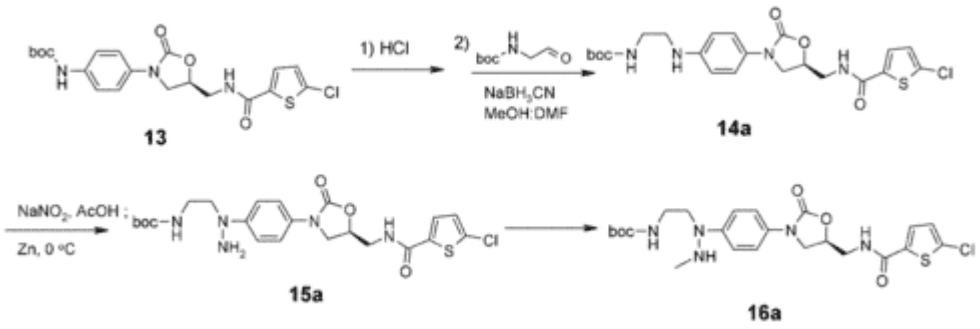
[0077]$^1$H NMR (600MHz, CDC1$_3$)§= 7,45(d,J= 9 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,65 (Br s, 1H), 4,67-4,63 (m,, 1H), 4,03 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,82 (dd, J=9,7 Hz, 1H), 3,09 (dd, J + 14,4 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 14,6, 1H),1,52 (s, 9H)

<2-6> Preparação do composto 13

[0078]O composto 12 (3.63 g, 11,8 mmol) foi dissolvido em clorofórmio (50 ml), ao qual foram adicionados acido 5-clorotiofenocarboxílico (3,30 g, 14,1 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,30 g, 13,0 mmol). A temperatura foi baixada para O $^o$C. N,N'-diisopropilcarbodiimida (2,20 ml, 14,1 mmol) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 2 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, seguido por re-cristalização em uma solução de n-hexano/dietileter (1/1, 200 ml) para dar o composto do titulo13 como um sólido branco (5,0g, 11,1 mmol, 94%).

[0079]$^1$H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$)§=9,30 (s, 1H)8,95 (t, J =6Hz, 1H), 7,67 (d, J = 4 Hz, 1H)7,45-736 (m,4h), 7,17 (d, J= 4Hz, 1H), 4,82-4,74 (m,1H), 4,11 (t, J = 9 Hz, 1H) 3,77 (dd, J = 9,6 Hz, 1H). 3,7 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H)

Exemplo de Fabricação 3: Preparação do composto 16ª




<3-1> Preparação do composto 14a

[0080]O composto 13 (16,5 g, 36,5 mmol) foi dissolvido em diclorometano (150 mL), ao qual foi adicionado solução de (150 ml, 4 M 1,4-dioxano), seguido por agitação na temperatura ambiente por 1 hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida e secada para dar um composto de sólido branco (14,1 g, 36,3 mmol, 99%).

[0081]$^1$H NMR (600MHz, DMSO-$d_6$)§= 9,07(t, J =6 Hz), 7,73 (d, J = Hz, 1H), 7,63 (d, J=9 Hz, 2H), 7,37 (d, J= 9 Hz, 2H), 7,20(d, J = 3.6, Hz, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H) 4,18 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 9,6 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 5,4 Hz, 2H)

[0082]Metanol (40 ml) e N,N-dimetilformamida (15 ml) foram adicionados ao composto obtido acima (3,0 g, 7,73 mmol).ao qual foram adicionados N-Boc-2-aminoacetaldeído (1,48, 9,30 mmol)e cianoborohidreto de sódio (486mg, 7,73 mmol),seguido por agitação à temperatura ambiente por 16 horas. Solução de cloreto de amônia saturada (20 ml) foi adicionada ao mesmo, e em seguida o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. A solução de cloreto de amônia saturada (50 ml) foi adicionada ao mesmo outra vez, seguido pela extração com acetato de etila (250 ml x 2). A camada orgânica coletada foi secada por sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrado sob pressão reduzida e em seguida procedida para cromatografia de coluna (n-hexano/acetato de etila, 1/2 -1,/4) para dar o composto titulado 14a como um sólido branco (2,7 g, 5,58 mmol, 72%).

[0083]$^1$H NMR (400MHz, $CDC1_3$)§= 7,30 (d, J + 4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,00 (t, J = 6 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 4 Hz, 1H), 6,53 (d, J + 9 Hz, 2H), 4,84-4,74(m,2H), 4.04 (BR, 1H), 3,98 (t, J = 9Hz, 1H), 3,81 (DDD, J = 14,4, 6,3 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9, 6 Hz, 1H) ,3,66 (dt, J= 14,8, 9Hz, 1H), 3,36-3,26 (m, 2H), 3,18 (t, J=6 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

<3-2> Preparação do composto 15a

[0084]O composto 14a (1.0g, 2,0 mmol) foi dissolvido em ácido acético (10 ml), ao qual nitrato de sódio (NaN02)(170 mg, 2,46 mmol) dissolvido em água destilada (2ml)foi lentamente carregado a 0º.C seguido por agitação por 30 minutos. Em seguida amalgama de zinco (650 mg de zinco foi lavado com 0,5% de solução de acetato de mercúrio e em seguida lavado com água destilada, que foi usada adequadamente) foi carregada ao mesmo, seguido por agitação a 0 ºC por 5 horas . A solução de carbonato de sódio saturado (50 m) foi lentamente adicionada ao mesmo, seguido pela extração com acetato de etila (250 ml x 2). A camada orgânica coletada foi secada por sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrada sob pressão reduzida e em seguida procedida por cromatografia de coluna (n-hexano/acetato de etila,1/2 – 1/4) para dar o composto do titulo 15a como um sólido amarelo leve 9450 mg, 0,88 mmol, 45%)

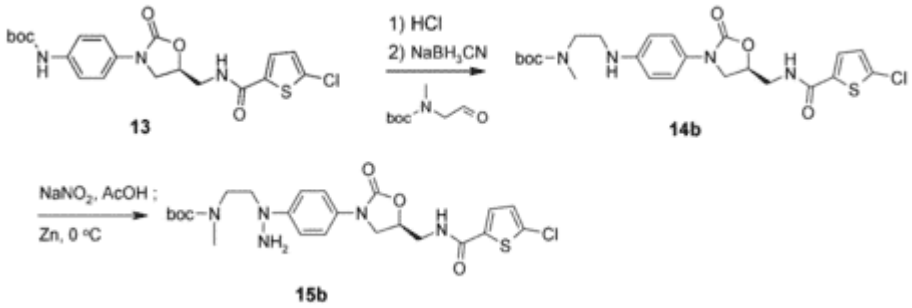
[0085]$^{1}$H NMR (600MHz, CDC1$_3$)§= 7,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,4, 2H), 6,90 (BR, 1H), 6,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,94 (BR s, 1H), 4,87-4,81 (m,1H), 4,05 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 9,6 Hz, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,68 (BR s, 2H), 3,44 (BR, 4H), 1,41 (s, 9H)

<3-3> Preparação do composto 16a

[0086]O composto 15a (150 mg, 0,29 mmol) foi dissolvido em metanol (3ml)ao qual foi adicionado formalina (0,10 m, 37 em peso percentual de solução aquosa, seguido por agitação à temperatura ambiente por 1 hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com água destilada (15 ml) seguida por extração com diclorometano (15ml x 2). A camada orgânica coletada foi secada por sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar 110 mg de um sólido amarelo leve. Este sólido foi dissolvido em metanol (3 ml)e tetrahidrofurano (1 ml) e em seguida a temperatura foi baixada para 0º.C. Borohidreto de sódio (160 mg, 4,22 mmol) foi adicionado ao mesmo, o pH foi regulado como% usando acido acético e a temperatura de reação foi lentamente elevada para 50º.c10 horas mais tarde, a solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com solução de 2N HC1 (30 ml), seguido pela extração com diclorometano (25 ml x 2). A camada orgânica coletada foi secada por sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e então procedeu uma cromatografia por coluna (n-hexano/acetato de etila, 1/1 – 1/3 ) para dar o composto titulado 16a como um sólido branco (15

mg 0,029 mmol).

Fabricação do Exemplo 4:Preparação do composto 15b




<4-1> Preparação do composto 14b

[0087]Conforme explicado na síntese do composto 14a no Exemplo de Fabricação 3, o composto 13 foi dissolvido em diclorometano, ao qual foi adicionado, solução de HC1(4 M 1,4-dioxano), seguido por agitação à temperatura ambiente por 1 hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida e secada para dar um composto sólido branco (500 mg, 1,29 mmol). Metanol (10 ml) e N,N-dimetilformamida (2 ml) foram adicionados ao mesmo, ao qual foram adicionados N-Boc-N-metil-2-aminoacetaldeído (268 mg, 1,55 mmol)e cianoborohidrato de sódio (81 mg, 1,29 mmol), seguido por agitação à temperatura ambiente por 16 horas. Solução de cloreto de amônio saturado (3 ml) foi adicionada ao mesmo, em seguida o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. Solução de cloreto de amônio saturado (30 ml) foi adicionada ao mesmo outra vez, seguido por extração com acetato de etila (30 ml x 2). A camada orgânica coletada foi secada por sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrado sob pressão reduzida e em seguida procedeu a uma cromatografia por coluna(n-hexano/acetato de etila, 1/2 – 1/4) para dar o composto do titulo 14b como um sólido branco (544 mg, 1,07 mmol, 83%).

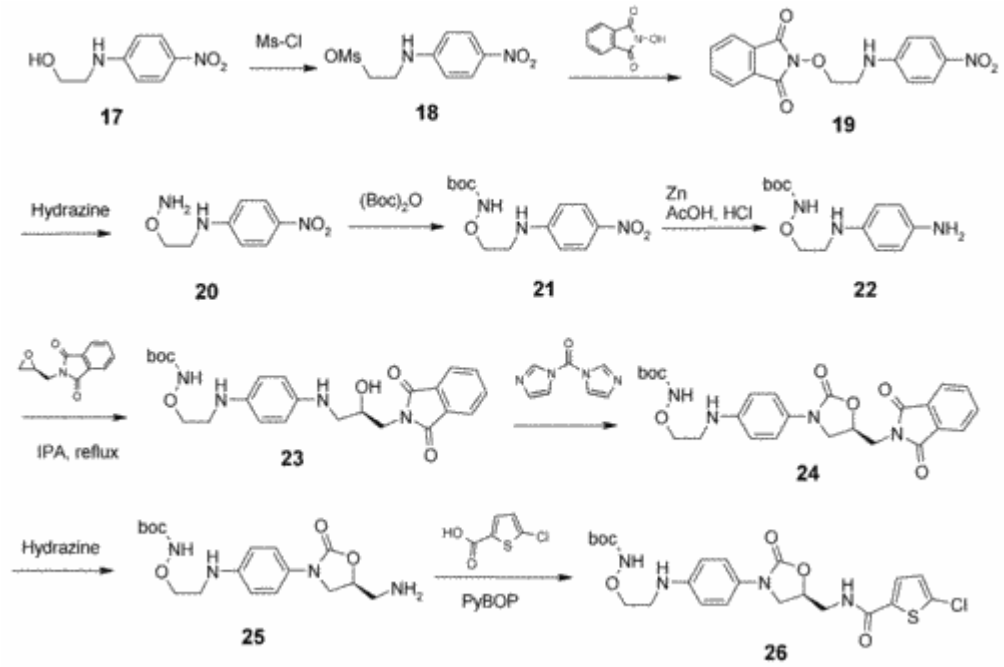
[0088]$^{1}$NMR (600MHz, $CDC1_3$ ) §= 7,31 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 2H) 6,89 (d, J= 4 Hz, 2H), 6,65 (BR, 1H), 6,59 (d, 9 Hz, 1H), 4,85- 4,79 (m, 1H), 4,04 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,90(DDD, J= 16,6, 7,3 Hz, 1H), 3,79 9dd, J = 9,6 Hz, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,26 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,88, (s, 3H), 1,46 (s, 9H)

<4-2> Preparação de composto 15b

[0089]Composto 14b(405 mg, 0,80 mmol)foi dissolvido em acido acético (3 ml) ao qual nitrato de sódio $NaNo_2$) (66mg, 0,96 mmol) dissolvido em água destilada (0,5 ml) foi carregado lentamente a 0 °C seguido por agitação por 30 minutos. Em

seguida o zinco (130 mg, 1,99 mmol) foi carregado no mesmo, seguido por agitação a 0 ºC para 3 horas. Solução de carbonato de sódio saturado (30 ml) foi lentamente adicionado ao mesmo, seguido por extração com acetato de etila (30 ml x 2). A camada orgânica foi secada por sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrado sob pressão reduzida e então procedeu por cromatografia de coluna (n-hexano/acetato de etila, 1/2 – ¼) para dar o composto do titulo 15b como um sólido marrom leve (81 mg, 0,15 mmol, 19%).

Fabricação do Exemplo 5: Preparação do composto 26




<-1> Preparação do composto 18

[0090]4-fluornitrobenzeno (5,2 g, 37 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (40 ml), ao qual 2-aminoetano (5,2 g, 85 mmol) foi adicionado, seguido por refluxo com agitação por uma noite. A solução de reação foi resfriada abaixo da temperatura ambiente, concentrado sob pressão reduzida, dissolvido em acetato de etila, lavado com água, 1N HC1 e água salobra por etapa. O reagente foi secado por sulfato de sódio anidro, filtrado e destilado sob pressão reduzida para dar o composto 17. O composto 17 (15 g, 82,33 mmol) e diisopropiletilamina (27 ml, 164 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (150 ml), ao qual metanosulfonilcloreto (9,5 ml) foi lentamente carregado a 0º.C, seguido por agitação à temperatura ambiente por 2 horas. Após completar a reação, diclorometano (800ml) foi adicionado à solução de reação. O reagente foi lavado com solução de bicarbonato de sódio (500 ml) e concentrado sob pressão

reduzida para dar um composto sólido amarelo 18 (22 g, 82,00 mmol, 99%).

[0091]$^{1}$NMR (400MHz, clorofórmio -$d_1$ ) §= 8,2Hz), 6,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 4,45 (t, J = 5,6Hz, 2H). 3,63 (t, J = 5,6Hz, 2H), 3,06(s, 3H): LCMS: 183($M+H^+$) para $C_8H_{10}N_2O_3S$~.

<5-2> Preparação do Composto 19

[0092]O composto 18(22 g, 82,0 mmol), hidroxiftalimida(17,4 g, 107.04 mmol) e trietilamina(17,3ml, 123.5 mmol)foram adicionados a acetonitrila (300 ml) seguido por refluxo com agitação por 6 horas. Após complementação da reação, diclorometano ((1000 ml) foi adicionado à solução de reação. O reagente foi lavado com solução de 0,5N-HC1 9500ml) e solução de bicarbonato de sódio saturado (500 ml), e concentrado sob pressão reduzida para dar um composto sólido amarelo 19 (26 g, 79,44 mmol, 97%).

[0093]$^{1}$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 8.12(d, *J* = 9.2Hz, 2H), 7.88(m, 2H), 7.87(m, 2H), 6.65(d, *J* = 9.2Hz, 2H), 5.83(br s, 1H), 4.45(t, *J* = 4.8Hz, 2H), 3.56(m, 2H); LCMS: 328($M+H^+$) to $C_{16}H_{13}N_3O_5$

<5-3> Preparação do composto 20

[0094]O composto 19 (79,44mmol) e hidrazina (20 ml) foram adicionados ao etanol, seguido por refluxo com agitação por 2 horas. O reagente foi resfriado para baixo da temperatura ambiente, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para dar um composto 20 (19, g, bruto).

[0095]Este composto não foi purificado e usado para a próxima reação.

[0096]$^{1}$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.94(d, *J* = 9.6Hz, 2H), 7.34(t, *J*=5.6Hz, 1H), 6.69(d, *J*=9.5Hz, 2H), 3.68(t, *J* = 5.2Hz, 2H), 3.37(m, 2H); LCMS: 198($M+H^+$) to $C_8H_{11}N_3O_3$

<5-> Preparação do Composto 21

[0097]O composto 20(19 g) e carbonato de sódio (21 g, 198 mmol) foram dissolvidos em dioxana (200ml) e água destilada (200ml), ao qual dieterbutoxicarbonil (26 g,199 mmol) foi lentamente adicionado, seguido por agitação à temperatura ambiente por 4 horas. Após complementação da reação, o reagente foi filtrado sob pressão reduzida, lavado com água destilada (1000 ml) e secada para dar um composto sólido amarelo 21 (26 g bruto)

[0098]$^{1}$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 8.10(d, *J* = 9.2Hz, 2H), 6.54(d,

*J*=9.2Hz, 2H), 5.50(s, 1H), 5.04(s, 1H), 3.91(t, *J*=5.2Hz, 2H), 3.45(m, 2H), 1.43(s, 9H); LCMS: 298($M+H^+$) to $C_{13}H_{19}N_3O_5$

<5-5>Preparação do composto 22

[0099]O composto 21 (13 g, 40 mmol), ácido acético (132 ml) e concentrado HC1 (10 ml).300 mmol) foram dissolvidos em tetrahidrofurano (200 ml), ao qual zinco 26, g, 400 mmol) foi adicionado a 0 °C seguido por agitação por 2 horas, 20% de solução de amônia (200 ml) foi lentamente adicionado a 0 °C em seguida dimetileno-cloreto (500 ml) foi adicionado ao mesmo. A camada orgânica foi separada, seguida por concentração sob pressão reduzida para dar um composto sólido branco 22 (6,5 g,24,31 mmol, 61%).

[00100]$^1$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 7.17(s, 1H), 6.60(d, *J*=8.4Hz, 2H), 6.60(d, *J*=8.4Hz, 2H), 4.03(t, *J*=4.8Hz, 2H), 3.30(t, *J*=4.8Hz, 2H), 1.47(s, 9H); LCMS: 268($M+H^+$) to $C_{13}H_{21}N_3O_3$

<5-6> Preparação do composto 23

[00101]O composto 22 (6,4 g, 24,31 mmol) e (S) glicidilftalimida (3,95 g, 19,45 mmol) foram adicionados ao álcool isopropila (100 ml) seguido por refluxo com agitação por 6 horas. Após complementação da reação, o reagente foi concentrado sob pressão reduzida, seguido por cromatografia de coluna para dar um composto sólido branco 23 (9 g, bruto).

[00102]$^1$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 7.85(m, 2H), 7.79(m, 2H), 6.33(d, *J* = 9.2Hz, 2H), 6.21(d, *J*=9.2Hz, 2H), 4.07(m, 3H), 3.58-3.31(m, 6H), 1.46(s, 9H); LCMS: 471($M+H^+$) to $C_{24}H_{30}N_4O_6$

<5-7> Preparação do composto 24

[00103]O composto 23 (9 g, bruto) e carbodiimidazol (3,5g, 29,16 mmol) foram adicionados ao tetrahidrofurano (150 ml), seguido por agitação por 12 horas. Após completar da reação, o reagente foi concentrado sob pressão reduzida, seguido por cromatografia de coluna para dar um composto sólido branco 24 (1,6 g, 3,22 mmol).

[00104]$^1$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 7.88(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.28(d, *J* = 8.8Hz, 2H), 6.55(d, *J*=8.8Hz, 2H), 4.95(m, 1H), 4.17-3.82(m, 6H), 3.37(t, *J*=5.2Hz, 2H), 1.46(s, 9H); LCMS: 497($M+H^+$) to $C_{25}H_{28}N_4O_7$

<5-8> Preparação do composto 25

[00105]O composto 24 (1,6, 3,22 mol) e hidrazina (1,6 ml, 32,20 mmol) foram

adicionados ao álcool etílico(30 ml),seguido por refluxo com agitação por 2 horas. O reagente foi resfriado abaixo da temperatura ambiente, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para dar um composto 25 (1,3 g, bruto). Este composto não foi purificado e usado para a reação seguinte.

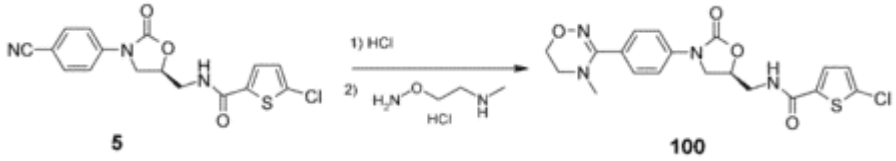
[00106]$^1$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 7.33(d, *J* = 9.2Hz, 2H), 6.66(d, *J*=9.2Hz, 2H), 4.63(m, 1H), 4.03(m, 3H), 3.77(dd, *J*=6.4 2.0Hz, 1H), 3.34(t, *J*=5.2Hz, 2H), 3.03(m, 2H), 1.49(s, 9H); LCMS: 367($M+H^+$) to $C_{17}H_{26}N_4O_5$

<5-9> Preparação do composto 26

[00107]O composto 25 ácido (1,3 g, 3,22 mmol), 5-clorotiofeno-2-carboxílico(0,68g, 4,19 mmol) e PYBOB (Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfônio hexafluorfosfato] (2,5 g, 4,83 mmol) foram adicionados para N,N-dimetilformamida (20 ml), ao qual diisopropiletilamina (1,06 ml, 6,44 mmol)foi lentamente adicionado a 0o.C seguido por agitação por 1 hora. Após o completar da reação, etilacetato (300 ml) foi adicionado à solução de reação. O reagente foi lavado com água destilada (200 ml) duas vezes e concentrada sob pressão reduzida para dar um composto sólido 26 (1,6 g, 3,13 mmol).

[00108]$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.05(s, 1H), 8.97(t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.70(d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.20(m, 3H), 6.60(d, *J*=8.4Hz, 2H), 4.76(m, 1H), 4.07(t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.83(t, *J*=5.6Hz, 2H), 3.74(m, 1H), 3.57(t, *J*=5.2Hz, 2H), 3.21(t, *J*=5.6Hz, 2H), 1.40(s, 9H); LCMS: 511($M+H^+$) to $C_{22}H_{27}ClN_4O_6S$

Exemplo 1: Preparação do composto 100



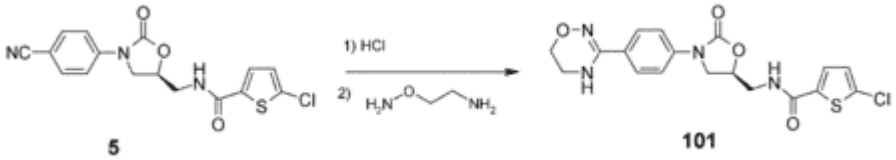

[00109]O composto 5 (5,0 13,8 mmol) obtido no Exemplo de Fabricação 1 foi adicionado ao metanol anidro (200 ml), seguido por borbulhamento de gás HC1 a 0oC por 30 minutos.

[00110]O metanol (100 ml) foi adicionado ao mesmo, seguido por borbulhamento gás HC1 novamente por 30 minutos mais, seguido por agitação à temperatura ambiente por 2 horas. O reagente foi concentrado sob pressão reduzida para eliminar o Hc1 remanescente. O ácido acético (120 ml) e cloridrato de 2-(N-metilamino)etil-hidroxiamina (3,5 g, 27,6 mmol) foram adicionados ao mesmo, seguido por refluxo por

uma noite. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, dissolvida em acetato de etila, e lavado com solução de $NaHCO_3$, seguido por separação usando cromatográfica de coluna para dar o titulo do composto 100 como um sólido branco (1,85 g, 4,3 mmol, 31%).

[00111]$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, *J* = 9.0Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 9.0Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 4.2Hz, 1H), 6.89 (br t, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.12 (t, *J* =4.8Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 9.0Hz, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.45 (t, *J* =4.8Hz, 2H), 2.76 (s, 3H); LCMS: 435($M+H^+$) to $C_{19}H_{19}ClN_4O_4S$

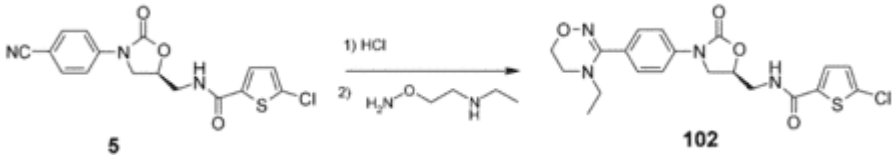
Exemplo 2:Preparação do composto 10




[00112]O composto 101 foi preparado como um sólido branco (17 mg, 0.04 mmol, 14%) da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 pelo uso do composto 5 (0.1 g, 0.27 mmol) obtido no Exemplo de Fabricação 1 e (aminoetil)hidroxilamina (62 mg, 0.8 mmol).

[00113]$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.98(t, *J* = 6.0Hz, 1H), 7.68(d, *J* = 4.0Hz, 1H), 7.63(d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.57(d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.19(d, *J* = 4.0Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 4.85(m, 1H), 4.19(t, *J* =8.8Hz, 1H), 3.86-3.81(m, 3H), 3.61(t, *J* = 5.2Hz, 2H), 3.38(m, 2H); LCMS: 421($M+H^+$) to $C_{18}H_{17}ClN_4O_4S$

Exemplo 3: Preparação do composto 102

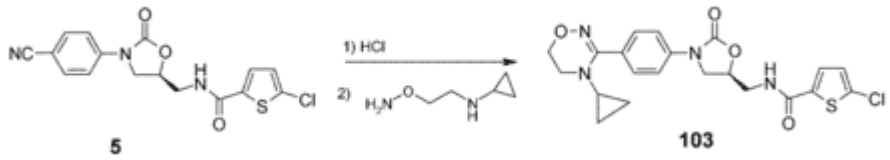



[00114]O composto 102 foi preparado como um sólido branco (30 mg, 48%) da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 pelo uso do composto 5 (100 mg, 0.27 mmol) obtido no Exemplo de Fabricação 1 e O-[2-(2-etilamino)-etil]-hidroxilamina (15 mg, 0.139 mmol).

[00115]$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.52(d, *J* =8.4Hz, 2H), 7.42(d, *J* =8.4Hz, 2H), 7.37(d, *J* =3.6Hz, 1H), 7.28-7.22(m, 1H), 6.85(d, *J* =3.6Hz, 1H), 4.82-4.71(m, 1H), 4.11(t, *J* =4.4Hz, 2H), 3.98(t, *J* =8.8Hz, 1H), 3.83-3.72(m, 2H), 3.66-3.56(m, 1H),

3.43(t, *J* =4.4Hz, 2H), 3.01(q, *J* =7.2Hz, 2H), 1.03(t, *J* =4.4Hz, 3H); LCMS: 449($M+H^+$) to $C_{20}H_{21}ClN_4O_4S$

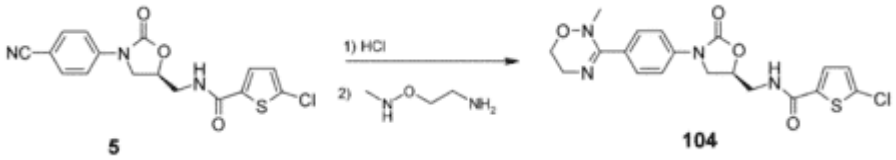
Exemplo 4: Preparação do composto 103




[00116]Composto 103 foi preparado como um sólido branco (31 mg, 29%) da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 pelo uso do composto 5 (100 mg, 0.27 mmol) obtido no Exemplo de Fabricação 1 e O-[2-(2-ciclopropilamino)-etil]-hidroxilamina (27 mg, 0.23 mmol).

[00117]$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.52(d, *J* =7.6Hz, 2H), 7.46(d, *J* =7.6Hz, 2H), 7.38(d, *J* =3.6Hz, 1H), 7.23-7.18(m, 1H), 6.87(d, *J* =3.6Hz, 1H), 4.85-4.72(m, 1H), 4.06(t, *J* =4.4Hz, 2H), 4.02(t, *J* =8.4Hz, 1H), 3.85-3.74(m, 2H), 3.68-3.55(m, 1H), 3.53(t, *J* =4.4Hz, 2H), 2.62-2.51(m, 1H), 0.51-0.32(m, 4H); LCMS: 461($M+H^+$) to $C_{21}H_{21}ClN_4O_4S$

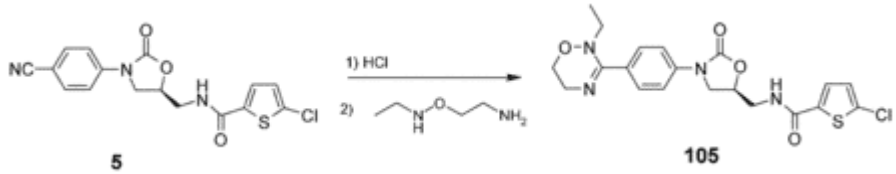
Exemplo 5: Preparação do composto 104




[00118]O composto 104 foi preparado como um sólido branco (63.7 mg, 0.146 mmol, 58%) da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 pelo uso do composto 5 (100 mg, 0.27 mmol) obtido no Exemplo de Fabricação 1 e *N*-metil-*O*-(2-aminoetil)hidroxilamina dicloridrato (180.0 mg, 1.104 mmol).

[00119]$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 8.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.55-3.48 (m, 4H), 2.82 (s, 3H); LCMS: 435 ($M+H^+$) to $C_{19}H_{19}ClN_4O_4S$

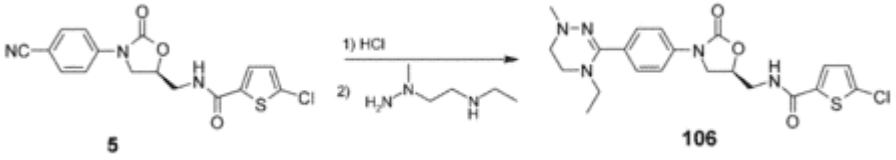
Exemplo 6: Preparação do composto 105



[00120]O composto 105 foi preparado como um sólido amarelo leve (9.1 mg, 0.020 mmol, 9%) da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 pelo uso do composto 5 (80.0 g, 0.221 mmol) obtido no Exemplo de Fabricação 1 e *N*-etill-*O*-(2-aminoetil)hidroxilamina diidrocloreto (300.0 mg, 1.69 mmol).

[00121]$^1$H NMR (600MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.37 (br, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.24 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 8.7 Hz, 8.7 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.63-3.54 (m, 4H), 2.81 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 449 (M+H$^+$) to $C_{20}H_{21}ClN_4O_4S$

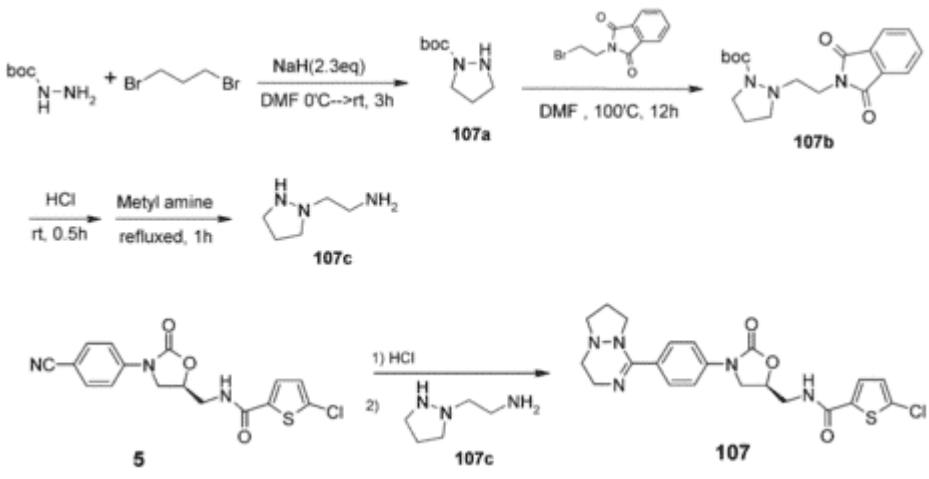
Exemplo 7: Preparação do Composto 106




[00122]O composto 106 foi preparado como um sólido branco (20 mg, 0.04 mmol, 16%) da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 pelo uso do composto 5 (100 mg, 0.27 mmol) obtido no Exemplo de Fabricação 1 e 2-(1-metilidrazinil)-N-etiletanoamina (93 mg, 0.8 mmol).

[00123][$^1$H NMR (600MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.99(t, *J* = 5.4Hz, 1H), 7.69(d, *J* =3.6Hz, 1H), 7.53(d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.36(t, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.19(d, *J* =3.6Hz, 1H), 4.84(m, 1H), 4.19(t, *J* =9.6Hz, 1H), 3.86(dd, *J* =8.4 6.6Hz, 1H), 3.61(t, *J* =5.4Hz, 2H), 3.31(m, 2H), 2.92(m, 2H), 2.80(br s, 2H), 2.59(s, 3H), 0.94(t, *J* = 7.2Hz, 1H) (2 ácido acético equivalente por NMR); LCMS: 462(M+H$^+$) to $C_{21}H_{24}ClN_5O_3S$

Exemplo 8: Preparação do composto 107



[00124]NaH (3.3 g, 87.01 mmol) foi adicionado a *N,N*-dimetilforamina (30 mL), seguido por agitação por 15 minutos. Tercbutilcabazita (5 g, 37.83 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (10 mL), que foi lentamente adicionado ao mesmo a 0º.C. Dibromopropano (7.6 g, 37.83 mmol) foi também adicionado ao mesmo a 0º.C. seguido por agitação a temperatura ambiente por 3 horas. O reagente foi resfriado para abaixo de 0º.C e lavado com água destilada (50 mL). Após completar a reação, o reagente foi dissolvido em acetato de etila (500 ml) seguido por lavagem com bicarbonato de sódio (50 ml) por três vezes. A cromatografia por coluna foi realizada para dar um composto tipo óleo 107a (2.4 g, 13.93 mmol, 36.7%).

[00125]$^{1}$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 3.85(s, 1H), 3.45(t, *J* =7.2Hz, 2H), 3.04(t, *J* =6.4Hz, 2H), 2.03(m, 2H), 1.49(s, 9H); LCMS: 173($M+H^+$) to $C_8H_{16}N_2O_2$

[00126]O composto 107a (1.5 g, 8.71 mmol), *N*-2-bromoftalimida (2.33 g, 8.71 mmol) e carbonato de potássio (1.32 g, 9.58 mmol) foram adicionados a *N,N*-dimetilformamida (10 mL), seguido por agitação a 100º.C por 12 horas. O reagente foi dissolvido em acetato de etila (200 mL), seguido por lavagem com solução de bicarbonato de sódio (30 mL) três vezes. Foi realizada cromatografia por coluna para dar um composto tipo óleo 107b (1.7g, 4.92 mmol, 56.2%).

[00127]$^{1}$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 7.89(m, 2H), 7.74(m, 2H), 3.94(t *J* = 4.4Hz, 2H), 3.90(t, *J* =5.2Hz, 2H), 3.11(t, *J* =6.0Hz, 2H), 3.06(t, *J* =4.4Hz, 2H), 2.01(m, 2H), 1.48(s, 9H); LCMS: 346($M+H^+$) to $C_{18}H_{23}N_3O_4$

[00128]O composto 107b (0.5 g, 1.45 mmol) foi adicionado a 4M-HCl (em dioxano) (5 mL), seguido por agitação por 0.5 horas.A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, ao qual foram adicionados álcool metila (5 mL) e metal amina (4 mL),seguido por refluxo com agitação por 1 hora. O reagente foi concentrado sob pressão reduzida para dar um composto 107c, que não foi purificado e usado para a reação seguinte.

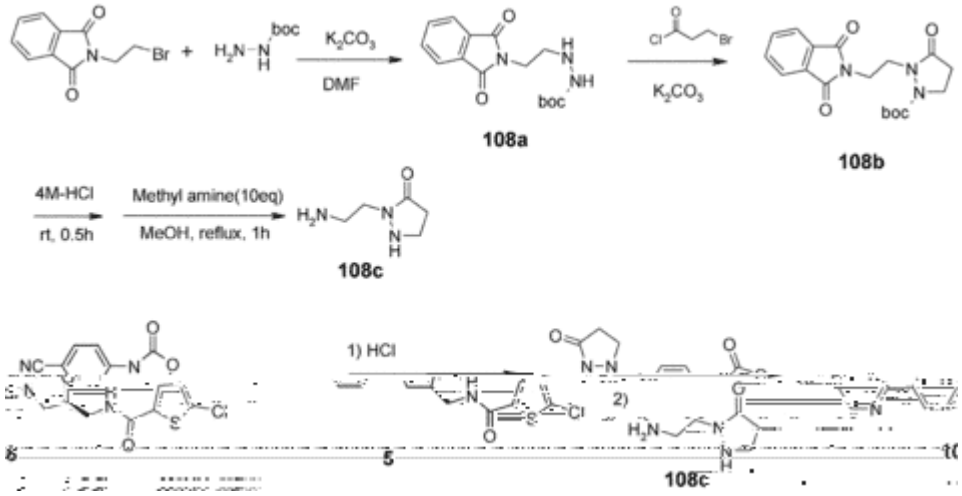
LCMS: 116($M+H^+$) to $C_5H_{13}N_3$

[00129]O composto 5 (100 mg, 0.27 mmol) obtido no Exemplo de Fabricação 1 foi adicionado ao álcool metal anidro (10 mL), seguido por borbulhamento por gás HC1 a 0o.C por 30 minutos e agitação à temperatura ambiente por 2 horas. O reagente foi concentrado sob pressão reduzida para eliminar o remanescente HCl. Álcool metal anidro (10 mL) e o composto 107c (300 mg, 0.8 mmol) foram adicionados ao mesmo

por etapa.,seguido por agitação à temperatura ambiente por 12 horas e concentração sob pressão reduzida. Em seguida o TLC preparado foi realizado para dar o composto do titulo 107 como um sólido branco (60 mg, 0.13 mmol, 48%).

[00130]$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.12(t *J* = 5.6Hz, 1H), 7.77-7.64(m, 5H), 7.14(d, *J* =4.4Hz, 1H), 4.84(m, 1H), 4.18(t, *J* =8.8Hz, 1H), 3.90(dd *J* =8.8, 6.0Hz, 1H), 3.70(t, *J* =6.8Hz, 1H), 3.65(t, J = 6.8Hz, 1H), 3.59-3.52(m, 3H), 3.25(m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.08(m, 2H); LCMS: 460(M+H$^+$) to $C_{21}H_{22}ClN_5O_3S$

Exemplo 9: Preparação do Composto 108




[00131]Tercbutilcabazita (t-butil carbazato) (2.5 g, 18.91 mmol), *N*-(bromo-etil)ftalimida (5.25 g, 20.80 mmol) e carbonato de potássio (3.14 g, 22.70 mmol) foram adicionados a *N,N*-dimetilformamida (30 mL), seguido por agitação a 90º.C por 12 horas.Após complementação da reação, o reagente foi dissolvido em acetato de etila (250 ml), seguido por lavagem com solução de bicarbonato de sódio (150 mL) três vezes. Após concentração sob pressão reduzida, cromatografia por coluna foi realiza para dar um composto sólido branco 108a (1 g, 3.2 mmol, 19%).

[00132]$^1$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 7.85(m, 2H), 7.73(m, 2H), 6.49(s, 1H), 4.12(s, 1H), 3.83(t, *J* = 3.6Hz, 2H), 3.05(m, 2H), 1.46(s, 9H); LCMS: 306(M+H$^+$) to $C_{15}H_{19}N_3O_4$

[00133]O composto 108a (0.9 g, 2.95 mmol) e carbonato de potássio (1.03 g, 7.4 mmol) foram dissolvidos em *N,N*-dimethlformamida (10 mL), ao qual foi adicionado cloreto 3-bromopropanoíla (0.7 g, 3.6 mmol), seguido por agitação a 90 ºC por 5 horas. Acetato de etila (100 ml) foi adicionado ao mesmo, seguido por lavagem com solução

de bicarbonato de sódio (30 mL). Após concentração sob pressão reduzida, a cromatografia por coluna foi realizada para dar o composto tipo óleo 108b (230 mg, 0.64 mmol, 22%).

[00134]$^1$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 7.85(m, 2H), 7.73(m, 2H), 6.49(s, 1H), 4.12(s, 1H), 3.83(t, *J* = 3.6Hz, 2H), 3.05(m, 2H), 1.46(s, 9H); LCMS: 360($M+H^+$) to $C_{18}H_{21}N_3O_5$

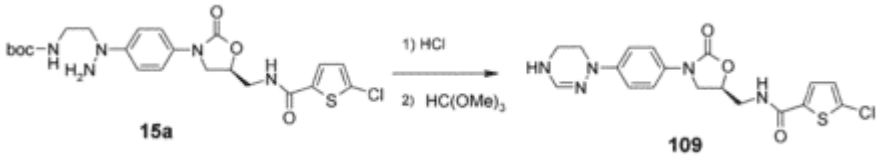
[00135]O composto 108b (230 mg, 0.64 mmol) foi adicionado a 4M-HCl (em dioxano) (2mL), seguido por agitação por 1 hora. O reagente foi concentrado sob pressão reduzida, ao qual foram adicionado álcool metil (5 mL) e amina metila (2 mL), seguido por agitação por1 hora. O reagente foi concentrado sob pressão reduzida para dar o composto 108c (103 mg, 0.64 mmol), que não foi purificado e usado para a reação seguinte.

LCMS: 130($M+H^+$) to $C_5H_{11}N_3O$

[00136]O composto 108 foi preparado como um sólido branco (26 mg, 0.05 mmol, 19%) da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 usando o composto 5 (0.1 g, 0.27 mmol) obtido no Exemplo de Fabricação 1 e do composto 108c (103 mg, 0.64 mmol).

[00137]$^1$H NMR (600MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.09(t, *J* = 4.8Hz, 1H), 7.79(d, *J* =8.4Hz, 2H), 7.72-7.71(m, 3H), 7.19(d, *J* =4.2Hz, 1H), 4.89(m, 1H), 4.24(t, *J* =9.0Hz, 1H), 4.12(t, *J* = 7.8Hz, 2H), 3.94-3.89(m, 3H), 3.62(m, 2H), 3.53(t, *J* =4.8Hz, 2H), 2.80(t, *J* = 8.4Hz, 2H), 3.59-3.52(m, 3H), 3.25(m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.08(m, 2H); LCMS: 474($M+H^+$) to $C_{21}H_{20}ClN_5O_4S$

Exemplo 10: Preparação do Composto 109

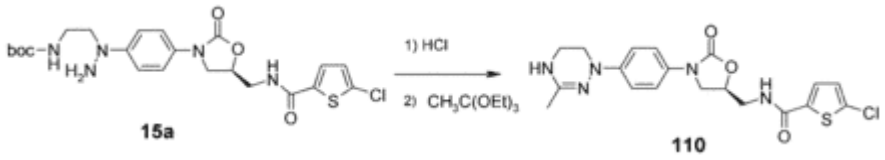



[00138]O composto 15a (450 mg, 0.88 mmol) obtido no Exemplo de Fabricação 3 foi dissolvido em diclorometano (10 mL), ao qual HCl (4 M 1,4-solução de dioxana) (10 ml) foi adicionada,seguida por agitação à temperatura ambiente por 1hora.. O reagente foi concentrado sob pressão reduzida para dar um composto sólido amarelo leve (425 mg, 0.88 mmol, 100%). Este composto (392 mg, 0.81 mmol) foi dissolvido em acido acético (4 mL), ao qual foi adicionado trimetilortoformato (2 ml),

seguido por refluxo com agitação por10 horas, após isto o solvente foi evaporado totalmente, foi realizada cromatografia por coluna (diclorometano/metanol(v/v) 20/1 → 12/1) de modo a dar o composto do titulo 109 como um sólido amarelo leve (215 mg, 5.12 mmol, 63 %).

[00139]$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 14.4 ,6, 3 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 9, 6.4 Hz, 1H), 3.69 (dt, *J* = 14.4, 6 Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H); LCMS: 420 ($M+H^+$) to $C_{18}H_{18}ClN_5O_3S$

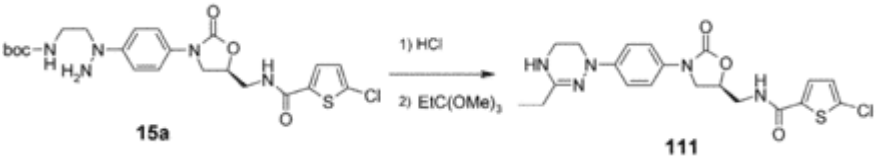
Exemplo 11: Preparação do Composto 110




[00140]O composto 15a obtido no Exemplo de Fabricação 3 foi usado para dar o composto do titulo 110 de modo similar conforme descrito no Exemplo 10 pelo uso de trietilortoacetato ao invés de trimetilortoformato do Exemplo 10.

[00141]$^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.49 (br t, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.28 (br, 1H), 4.08 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.79 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 1.98 (s, 3H); LCMS: 434 ($M+H^+$) to $C_{19}H_{20}ClN_5O_3S$

Exemplo 12: Preparação do Composto 111

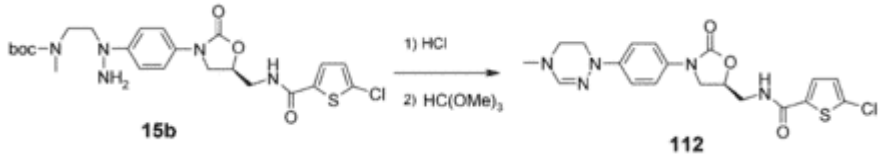



[00142]O composto 15a obtido no Exemplo de Fabricação 3 foi usado para dar o composto do titulo 111 de modo similar ao descrito no Exemplo 10 usando trietilortopropionato ao invés de trimetilortoformato do Exemplo 10.

[00143]$^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.53 (br t, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.27 (br, 1H), 4.08 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3.92 (ddd, *J* = 14.4 ,6.6, 3 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.26 (q, *J* = 7.8

Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H); LCMS: 448 ($M+H^+$) to $C_{20}H_{22}ClN_5O_3S$

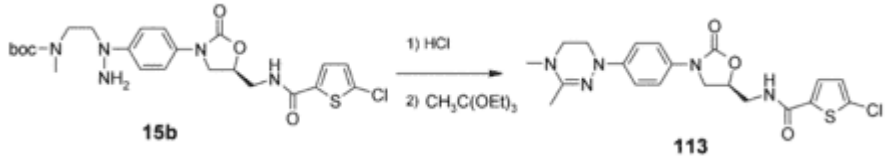
Exemplo 13: Preparação do Composto 112




[00144]O composto 15b obtido no Exemplo de Fabricação 4 foi usado para dar o composto 112 do titulo pelo uso de maneira similar ao descrito no Exemplo 10.

[00145]$^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.93 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.54 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H); LCMS: 434 ($M+H^+$) to $C_{19}H_{20}ClN_5O_3S$

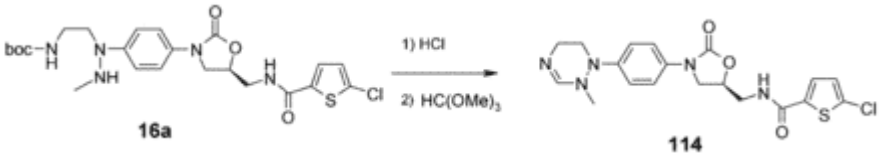
Exemplo 14: Preparação do Composto 113




[00146]O composto 15b obtido no Exemplo de Fabricação 4 foi usado para dar o composto 113 do titulo de maneira similar à descrita no Exemplo 10 usando trietilortoacetato ao invés de trimetilortoformato do Exemplo 10.

[00147]$^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3.90 (ddd, *J* = 11, 7, 3 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 9, 6.6 Hz, 1H), 3.68 (dt, *J* = 14.4, 6.6 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LCMS: 448 ($M+H^+$) to $C_{20}H_{22}ClN_5O_3S$

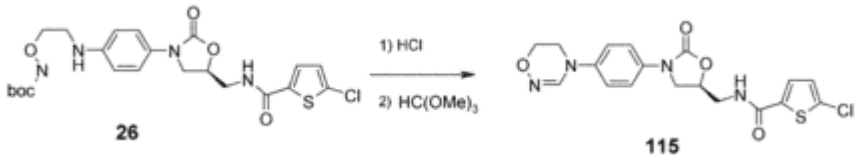
Exemplo 15: Preparação do composto 114




[00148]O composto 16a obtido no Exemplo de Fabricação 3 foi usado para dar o composto 114 do titulo como um sólido branco (7.4 mg, 0.014 mmol, 47 %) de maneira similar à descrita no Exemplo 10.

[00149]$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.17 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.13-3.05 (m, 2H); LCMS: 434 ($M+H^+$) to $C_{19}H_{20}ClN_5O_3S$

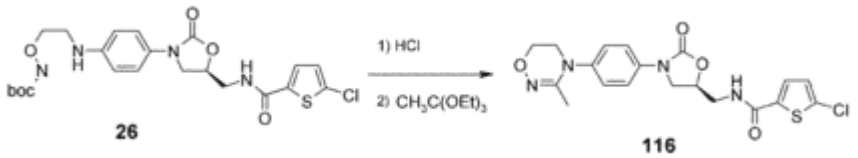
Exemplo 16: Preparação do Composto 115




[00150]O composto 26 obtido no Exemplo de Fabricação 5 foi adicionado a 4 M HCl (2 ml), seguido por agitação por 1 hora. O reagente foi concentrado sob pressão reduzida, ao qual foram adicionados trimetillortoformato (2 ml) e acido acético (4 mL), seguido por refluxo e agitação por 12 horas. Foi realizada cromatografia por coluna com o reagente para dar o composto do titulo 115 como um sólido branco (11 mg, 0.03 mmol, 8%).

[00151]$^1$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 7.55(s, 1H), 7.50(d, *J* = 9.2Hz, 2H), 7.42(br s, 1H), 7.39(d, *J* = 4.0Hz, 1H), 7.03(d, *J* = 9.2Hz, 2H), 6.89(d, *J* = 4.0Hz, 1H), 4.86(m, 1H), 4.20(t, *J* =4.8Hz, 2H), 4.12(m, 1H), 3.87(m, 1H), 3.83-3.74(m, 4H); LCMS: 421($M+H^+$) to $C_{18}H_{17}ClN_4O_4S$

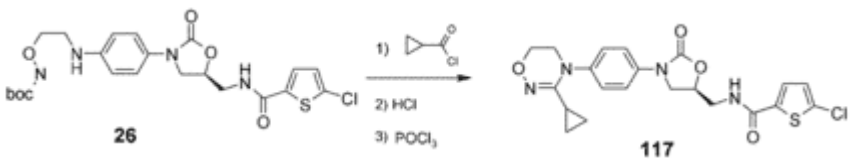
Exemplo 17: Preparação do composto 116




[00152]O composto 116 foi preparado como um sólido branco de modo similar ao descrito no Exemplo 14 usando o composto 26 obtido no Exemplo de Fabricação 5.

[00153]$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.93 (t, *J* = 5.6Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 4.2Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 4.2Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.13 (t, *J* =8.8Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 4.6Hz, 2H), 3.79 3.56-3.51 (m, 4H), 1.56 (s, 3H); LCMS: 435($M+H^+$) to $C_{19}H_{19}ClN_4O_4S$

Exemplo 18: Preparação do Composto 117



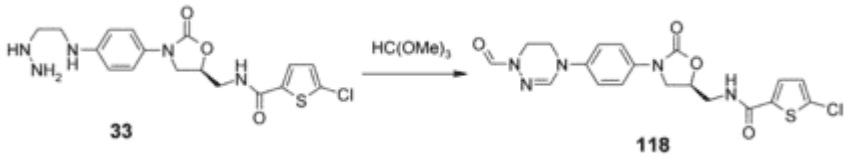

[00154]O composto 26 (0.20 mg, 0.39 mmol) obtido no Exemplo de Fabricação 5, foram adicionados ciclopropanocarbonilclorito (50 mg, 0.47 mmol), piridina (61 mg, 0.78 mmol) e 4-dimetilaminopiidina (5 mg) a metilenocloreto (5 ml), seguido por agitação por 2 horas. Após completar a reação, metilenocloreto (50 ml foi adicionado ao mesmo seguido por lavagem com água destilada (10 ml) duas vezes. Após concentração sob pressão reduzida , foi realizada cromatografia por coluna para dar um composto como um sólido branco (150 mg, 0.29 mmol, 74%).

[00155]$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.90(s, 1H), 8.98(t, *J* = 6.0Hz, 1H), 7.69(d, *J* = 4.0Hz, 1H), 7.62(d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.42(d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.19(d, *J* = 4.0Hz, 1H), 4.84(m, 1H), 4.21(t, *J* = 8.8Hz), 3.87(dd, *J* = 9.2, 6.4Hz, 1H), 3.78-3.74(m, 4H), 3.61(t, *J*= 5.6Hz, 2H), 1.22(m, 1H), 0.78(m, 2H), 0.59(m, 2H)

[00156]O composto obtido acima (0,15 g, 0,29 mmol) foi adicionado a 4N HC1 (em dioxano) (2 ml) seguido por agitação à temperatura ambiente por uma hora. O reagente foi concentrado sob pressão reduzida. O tolueno (5 ml) e fósforo oxi-cloreto (45 mg, 0,29 mmol) foram adicionados aos mesmos, seguido por refluxo e com agitação por 12 horas. Foi realizada cromatografia de coluna para dar o composto 117 do titulo como um sólido branco (11 mg, 0,03mmol, 10%)

[00157]$^1$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 7,54 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90(d, J = 4,4Hz, 1H), 6,55 (t, J= 4,8Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,10(t, J = 4,8Hz, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,79(m, 1H), 3,67 (t, J = 4,8Hz, 2H), 1,06(m, 1H), 0,93(m, 2H), 0,58 (m, 2H); LCMS: 461 (M+H$^+$) para $C_2H_{21}ClN_4O_4S$.

Exemplo 19: Preparação do composto 118

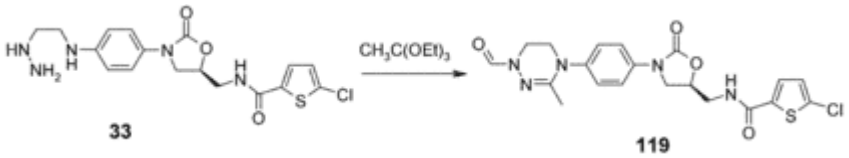



[00158]O composto 118 foi preparado como um sólido branco de maneira similar conforme descrito no Exemplo 10 usando o composto 33 sintetizado pelo método de reação da fórmula 5.

[00159]$^1$H NMR (400MHz, clorofórmio-$d_1$) δ 8,55 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,8Hz,

2H), 7,33 (d, J = 4,4Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, J= 8,8Hz, 2H), 6,89 (d, J = 4,4Hz 1H), 6,76 (t, J = 4,8Hz, 1H), 4,88 (n, 1H), 4,88 (m, 1H) 4,11(t, J= 8,8 Hz, 1H), 4,00(t, J = 4,8Hz 2H), 3,91-3,77 (m, 3H), 3,74 (t, J = 4,8Hz, 2H); LCMS: 448($M+H^+$) para $C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$

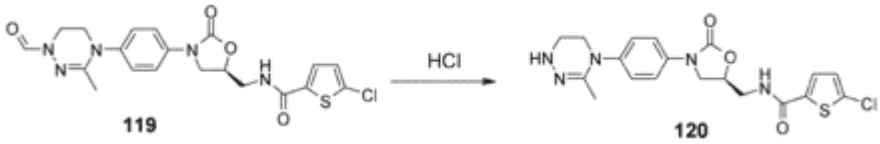
Exemplo 20: Preparação do Composto 119




[00160]O composto 119 foi preparado como um sólido branco de maneira similar à descrita no Exemplo 114 pelo uso do composto 33 sintetizado pelo método de reação da fórmula 5.

[00161]$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.94 (br t, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 4.4Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 4.4Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.15(t, *J* = 8.4Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 3H), 3.58-3.51 (m, 4H), 1.75 (s, 3H); LCMS: 462($M+H^+$) to $C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$

Exemplo 21: Preparação do Composto 120




[00162]O composto 119 sintetizado no Exemplo 20 foi dissolvido em metanol, seguido por desformilação com HCl para dar o composto do titulo 120 como um sólido branco

[00163]$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.98 (br t, 1H), 7.69 (d, *J* = 4.4Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 4.83 (m, 1H), 4.18(t, *J* = 8.4Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.06 (t, *J* = 4.8Hz, 2H), 1.64 (s, 3H); LCMS: 434($M+H^+$) to $C_{19}H_{20}ClN_5O_3S$

Exemplo 22: Preparação do composto 121




[00164]O composto 120 sintetizado no Exemplo 21foi reagido com iodometano para o composto do titulo 121 como um sólido branco.

[00165]$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.98 (br t, 1H), 7.69 (d, *J* = 4.4Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 4.4Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.18(t, *J* = 8.4Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.65-2.92 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 1.67 (s, 3H); LCMS: 448($M+H^+$) to $C_{20}H_{22}ClN_5O_3S$

Exemplo Experimental 1: Atividade Inibitoria do fator inibidor Xa(FXa)

1) Reagente e material

[00166]S-2765 (N-Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA·2HCl), substrato cromogenico necessário para mensuração da atividade do fator Xa, foi adquirido da Chromogenix. Human FXa foi adquirido da Enzyme Research Laboratories. A microplaca fonte 96 foi adquirida da Corning Life Sciences.

2) Atividade Inibitória do Inibidor FXa

[00167]A atividade inibitória dos derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica ou amidoxima cíclica representados pela fórmula I de acordo com a presente invenção contra FXa foi mensurada como a seguir:

[00168]A atividade dos compostos contra FXa humana purificada foi mensurada usando substratos cromogênicos S-2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA·2HCl) em microplacas fonte 96 a 37º.C. A atividade enzimática foi ensaiada em tamponador 100 mM Tris-HCl (pH 7.8) contendo FXa humano (2.6 nM), NaCl (150 mM), PEG 8000 (0.1 %), diluições de compostos de teste (1% DMSO), e S-2765 (300 uM). A reação foi iniciada pela adição do substrato, e a absorvencia foi monitorada continuadamente a 405 nm por 5 minutos usando SpectraMax 190 (Molecular Devices, USA). A constante inibidora ($K_i$) contra o FXa humana foi calculada de acordo com a equação Cheng-Prusoff ($Ki = IC_{50}/1+[S]/K_m$), onde [S] é a concentração de substrato e $K_m$ a constante Michaelis-Menten $K_m$ foi determinado a partir de uma parcela Lineweaver-Burk. O $IC_{50}$ foi a quantia do inibidor necessário para diminuir a velocidade inicial do controle em torno de 50%. Os valores $IC_{50}$ foram calculados usando o programa GraFit versão 5.0.12 (Erithacus Software Ltd., UK).

[00169]O valor Km usado para calculo é de 125μM, que é obtido pela mudança da concentração de substrato em uma concentração de enzima constante.

Exemplo Experimental 2: Efeito na coagulaçao sanguinea

[00170]Efeito dos derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclico ou amidoxima cíclica representados pela fórmula I de acordo com a presente invenção

na coagulação sanguínea foi investigada pela mensuração do tempo de protrombina (PT)

1) Mensuração do PT

a) O metodo usando PT – tempo de Protrombina – coagulometro – foi mensurado com um Thrombotimer 4 – canal do coagulômetro (Behnk Elektronik, Alemanha).Citratado humano e plasma de camundongo foram usados nos ensaios.Para as mensurações do PT, 100 ul de plasma descongelados frescos foi misturado com 3 uL de diluição serial do composto de teste ou DMSO. Após 5 minutos de incubação a 37o.C, 200 ul de STA-Neoplastina (Diagnostica Stago, France) foi adicionado à formação de coagulação inicial. A atividade anticoagulante dos compostos foi definida como a concentração necessária para dobra os períodos de coagulação do plasma ( 2 x PT (uM). O plasma humano foi obtido da Daejeon Red Cross Blood Center. O sangue de rato foi extraído da artéria carótida ou veia cava superior sob anestesia. O sangue foi coletado em tubos plásticos contendo volume de 1/10 de 3.8% de citrato de sódio, foi obtido por centrifugação imediata 2500 g por 10 min a 4º.C e armazenado a 70º.C.

b) O método usando Spectrmax: A solução do composto da diluição serial (5 ul) de acordo com a presente invenção foi misturada com plasma citrada(45 ul) seguida pela adição de STA-Neoplastina (Diagnostica Stago, France) após 5 min. a 37º.C. A absorvência a 340nm foi continuamente monitorada e o PT foi determinado como tempo (em segundos) quando a absorvência a 340 nm atingiu 0.1. A atividade anticoagulante do composto foi definida como a concentração necessária para dobrar os períodos de coagulação do plasma [2x PT (uM)]. A atividade anticoagulante dos compostos foi definida como a concentração necessária para dobrar os períodos de coagulação do plasma [2x PT (uM)]. O plasma humano foi obtido da Daejeon Red Cross Blood Center. O sangue de rato foi extraído da artéria carótida ou da veia cava superior sob anestesia. O sangue foi coletado em tubos plásticos contendo volume de 1/10 de 3.8% de citrato de sódio. O plasma foi obtido por centrifugação imediata a 2500 g por 10 min. a 4 ºC e armazenado a 70º.C.

2) Mensurações do efeito antitrombótico usando um modelo de desvio arteriovenoso (AV-desvio) em ratos

[00171]O efeito antitrombótico dos derivados de oxazolidinona com grupos

amidrazona cíclico e amidoxima cíclica representados pela fórmula I de acordo com presente invenção foi avaliada usando um desvio arteriovenos (AV) em ratos do tipo Fasted, Sprague-Dawley machos, com peso de 200-240 g e de idade aproximada de 7 semanas, foram anestesiados por injeção intraperitoneal de uretano (1.25g/kg) ou hidrato cloral.Um desvio arteriovenoso nos ratos anestesiados foi realizado conforme descrito previamente, com uma menor modificação (Journal of Thrombosis and Haemostasis (2004) 3, 514) A artéria carótida comum esquerda e a veia jugular direita foram canuladas com dois tubos cheios de salmoura de 200 mm de comprimento (PE-50, Becton Dickinson, USA). Os tubos de polietileno foram conectados através de um tubo de silicone de 8 mm de comprimento (L/S®13, MasterFlex, USA) com um tubo de silicone com 50-mm de comprimento (L/S®16, MasterFlex, USA) contendo filamento de 75mm de comprimento de algodão. O composto ou veiculo foi dado oralmente 60 minutos antes do desvio ser aberto por 15min. O filamento de algodão foi então retirado e pesado. Os valores para $ED_{50}$ foram calculados por analise de regressão linear usando Excel 2003 (Microsoft®.

3) As mensurações de período de sangramento (BT) usando modelo de sangramento de calda de ratos Fasted, ratos machos Sprague-Dawley, pesando 200-240 g e com 7 semanas aproximadamente de idade foram anestesiados injeção intraperitoneal de pentobarbital-Na (60 mg/kg). Os inibidores FXa ou veiculo foi dado oralmente por 60 antes dos ratos anestesiados terem suas caldas terem sido cortadas transversalmente 2 mm da ponta e verticalmente imersos em salmoura a 37º.c. O tempo até que o fluxo de sangue continuo cessasse por > 30 s foi mensurado com um tempo de observação máximo de 30 min (os períodos de sangramento mais longos foram atribuídos um valor de 30 minutos)

[00172]A inibição constante contra o FXa humano , efeito anti-coagulante (expresso como 2 x PT) e efeito antitrombótico no rato desvio AV(expresso como % de inibição de formação de trombo) mensurado pelos experimentos acima são mostrados na Tabela 1 O efeito dos compostos no tempo de sangramento do rato com corte transversal da calca está resumido na Tabela 2. O Rivaroxaban representado pela fórmula A foi usado como droga de comparação.

Fórmula A

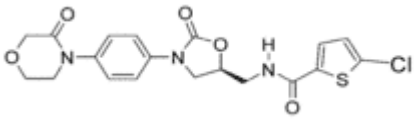


Tabela 1

[00173]Constante inibição contra o efeito anticoagulante do FXa humano (expresso como 2xPT) e efeito antitrombótico (expresso como % inibição da formação de trombo) em desvio AV de rato do composto de fórmula I.

| Compostos | Ki (nM) | 2xPT(uM) | | Inibição da formação de trombos |
|---|---|---|---|---|
| | | coagulômetro | Spectramax | |
| Rivaroxaban | 0.76 | 0.19 ± 0.03 | 0.09 | 75, 75* |
| 100 | 7.11 | 0.69 ± 0.07 | 0.25 | 65, 58* |
| 101 | 109.75 | - | 1.39 | 45 |
| 102 | 8.91 | 1.76 | 0.77 | 61 |
| 103 | 53.32 | - | 1.10 | 24 |
| 104 | 10.01 | - | 0.05 | 21 |
| 105 | 3.62 | 0.16 | 0.04 | 80 |
| 106 | >30 | - | 0.33 | - |
| 107 | 15.96 | - | 0.16 | 37 |
| 108 | 15.84 | 1.00 | 0.35 | 52 |
| 109 | 4.37 | 0.44 | 0.21 | 78, 73* |
| 110 | 2.07 | 0.31 | - | 45* |
| 111 | 18.9 | 0.40 | - | 17* |
| 112 | 120.13 | 4.26 | - | 44* |
| 113 | 29.34 | 0.62 | - | 12* |
| 114 | 2.86 | 0.50 | - | 5* |
| 115 | 83.97 | - | 1.49 | 29 |
| 116 | 23.22 | 3.51 | 0.71 | 74 |
| 117 | 101 | - | 2.2 | - |
| 118 | 132.05 | 9.38 | 4.88 | 74 |
| 119 | 64.43 | 4.77 | 2.53 | 72 |
| 120 | 645.19 | - | 3.75 | 43 |
| 121 | 95.60 | 2.90 | 0.54 | 51 |

Uretano foi usado como um anestésico. Para os compostos destacados com asteriscos foi usado hidrato de cloro em substituição.

[00174]Conforme mostrado na Tabela 1 os derivados de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclico ou amidoxima cíclica representado pelo fórmula I de acordo com a presente invenção tinha um valor similar Ki e um valor PT para aqueles que eram comparáveis com aqueles da droga Rivaroxaban. No modelo de desvio AV de rato, o efeito anti trombótico foi comparável àquele do Rivaroxaban, mesmo ainda que uma variação pequena no efeito antitrombótico foi encontrado dependendo do

anestésico usado. O efeito mais sério do Rivaroxaban é o sangramento. O tempo de sangramento da calda foi avaliado em múltiplas dores de modo a investigar o efeito de sangramento do composto representativo apresentado pela fórmula I .Efeito do Composto 100, 109 e a droga de comparação Rivaroxaban no tempo de sangramento de corte transversal na calda do rato está sumarizado na Tabela 2.

Tabela 2

Efeito do composto 100 e 109 em tempo de sangramento na calda do rato (n = 13)

Prolongamento do tempo de sangramento

| Compostos | (X-fold) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Dose (mg/kg, po) | | | | |
| | 1.25 | 2.5 | 5 | 10 | 20 |
| Rivaroxaban | 3.5 | 5.0 | 7.0 | | |
| 100 | | | 0.9 | | |
| 100 (HCl sal ) | | | 1.2 | 0.9 | |
| 100 (MSA sal ) | | | 1.1 | 1.8 | 5.1 |
| 109 | | 2.5 | 4.0 | 4.1 | |
| 109 (MSA sal ) | | 2.1 | 3.8 | 5.7 | |

[00175]No modelo de sangramento de calda de rato, o composto 100 não prolongou o tempo de sangramento mesmo em 10 mg/kg comparado ao veiculo de controle. Por outro lado, Rivaroxaban provocou o prolongamento do período de sangramento de três a quatro vezes mesmo quando a mg/kg. Os compostos de Fórmula I foram, contudo, confirmados para baixar o efeito colateral (sangramento) significantemente. Além disso, os compostos de fórmula I podem ser fórmulados com um sal usando um ácido tal como ácido metanossulfônico ou HCl de modo que a solubilidade pode ser aperfeiçoada. A solubilidade foi mensurada através do seguinte experimento.

Exemplo Experimental 3: Mensuração da solubilidade aquosa

[00176]O composto 100 e 109, o derivado de oxazolidinona representativo com amidoxima cíclica (100) e grupo amidrazona cíclica (109) de fórmula I da presente invenção, na forma de cloridrato ou metanosulfonato (MAS) foram testados para solubilidade aquosa e os resultados são mostrados na Tabela 3. A Rivaroxaban representada pela fórmula A foi usada como droga de comparação.

Tabela 3

[00177]A solubilidade aquosa do composto 100 e 109 na forma de um cloridrato e metanossulfonato.

| Compostos | Solubilidade Aquosa (mM) |
|---|---|
| Rivaroxaban | < 0.05 |
| 100-HCl | 12 |
| 100-MSA | > 20 |
| 109-HCl | 6 |
| 109-MSA | > 20 |

[00178]Conforme mostrado na Tabela 3, o derivado oxazolidinona com amidoxima cíclica (100) ou grupo amidrazona cíclica (109) de fórmula I de acordo com a presente invenção tem uma grande vantagem de ser preparada na forma de sal, e, no entanto, ela pode ter uma excelente solubilidade aquosa 200 vezes tão alta quanto aquela do Rivaroxaban, o material de controle. Este resultado indica que o derivado de oxazolidinona com amidoxima cíclica ou grupo amidrazona cíclica de fórmula 1 da presente invenção tem uma utilidade tão alta quanto a da composição para administração oral e injeção.

[00179]Conforme explicado aqui, os derivados de oxazolidinona com amidoxima cíclica ou grupo amidrazona cíclica da fórmula 1 de acordo com a presente invenção mostra quase nenhum sangramento um dos sérios efeitos colaterais de uma droga convencional tal como Rivaroxaban, porém atividade de inibição para Rivaroxaban, e tem excelente solubilidade, de modo que ela pode ter excelente utilidade como composição para administração oral e injeção.

Aplicabilidade Industrial

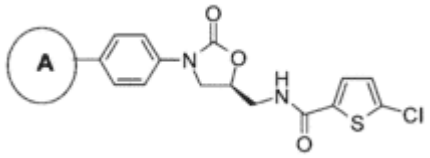
[00180]Os novos derivados de oxadolidinona com amidoxima cíclica ou grupo amidrazona cíclica representado pela fórmula 1 da presente invenção pode ser uma droga segura que não aumenta o sangramento, os sérios efeitos colaterais do Rivaroxaban que é o material de controle na presente invenção, e tem uma solubilidade aquosa maior que o Rivaroxaban, de modo que ele pode ser facilmente desenvolvido como uma para administração oral ou injeção. Aqueles versados na presente técnica apreciarão que os conceitos e realizações especificas revelados na descrição precedentes podem ser prontamente utilizada como base para modificação ou projetar outras realizações para execução dos mesmos propósitos de acordo com a presente invenção. Aqueles versados na técnica também apreciarão que tais equivalentes realizações não se afastam do espírito e âmbito da presente invenção conforme firmados

nas reivindicações anexas.

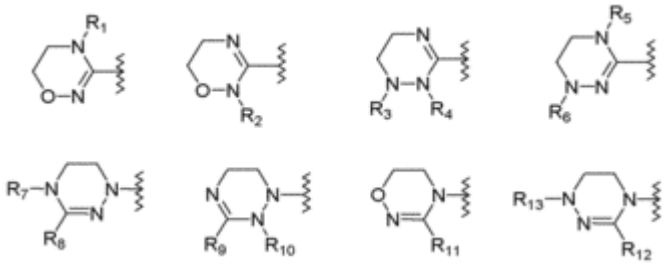
REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de oxazolidinona com grupo amidrazona cíclica ou amidoxima cíclica, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula 1, hidrato, solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

Fórmula I



em que o anel A é um resíduo selecionado do grupo consistindo das seguintes estruturas;

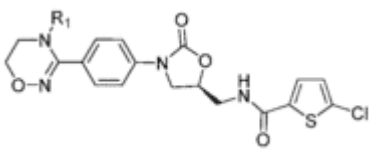


$R_1$ até $R_{12}$ são independentemente H, ($C_1$-$C_7$) alquila, ($C_3$-$C_7$) cicloalquila, ($C_6$-$C_{12}$) arila ou ($C_4$-$C_{12}$) heteroarila contendo de um a quatro heteroátomo (s) selecionado (s) do grupo consistindo em O, S e N, ou $R_3$ e $R_4$ formam um anel pela conexão com ($C_3$-$C_5$) alquileno, o átomo de carbono do alquileno pode ser substituído com carbonila, e a alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila do $R_1$ até $R_{12}$ pode ser substituída com qualquer um selecionado do grupo consistindo em ($C_1$-$C_7$) alquila, halo($C_1$-$C_7$) alquila, ($C_1$-$C_7$) alcóxi e halogênio;

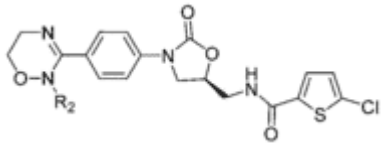
$R_{13}$ é H, ($C_1$-$C_7$) alquila, ($C_3$-$C_7$) cicloalquila, formila, ($C_1$-$C_7$) alquilcarbonila, ($C_1$-$C_7$) alcoxicarbonila ou ($C_6$-$C_{12}$) arila.

2. Derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o derivado de oxazolidinona é selecionado dentre as seguintes fórmula II a fórmula XI.

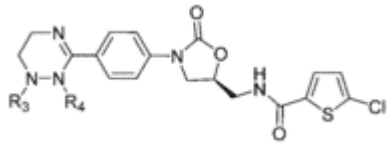
Fórmula II



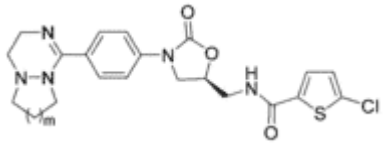
Fórmula III



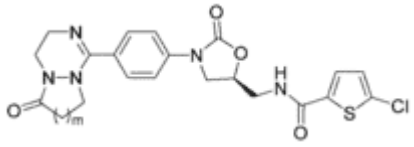
Fórmula IV



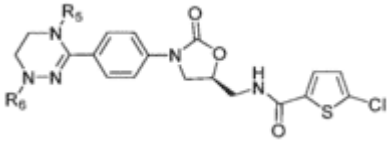
Fórmula V



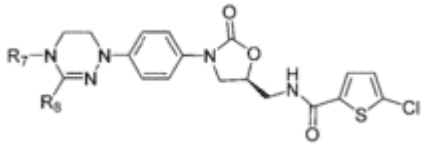
Fórmula VI



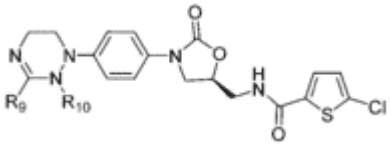
Fórmula VII



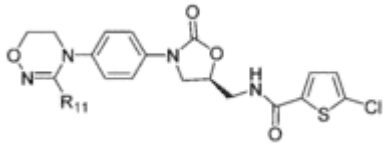
Fórmula VIII



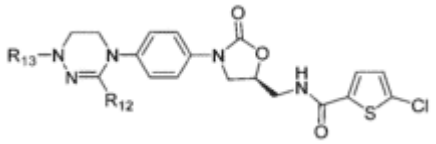
Fórmula IX



Fórmula X



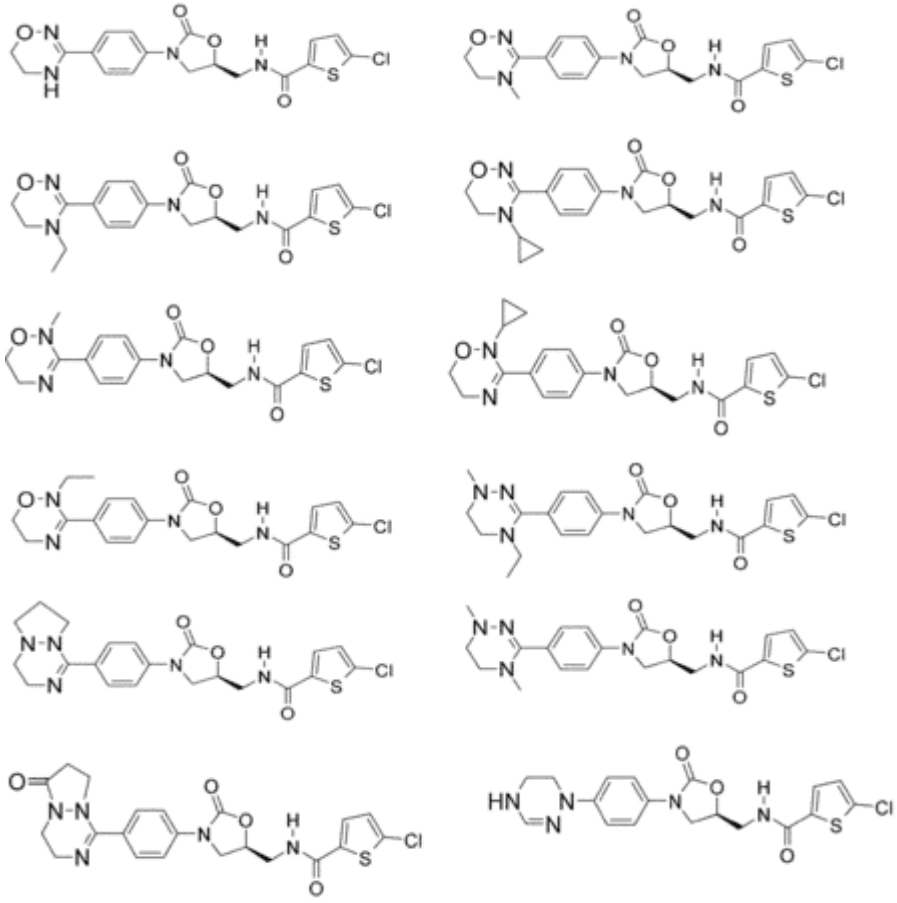
Fórmula XI

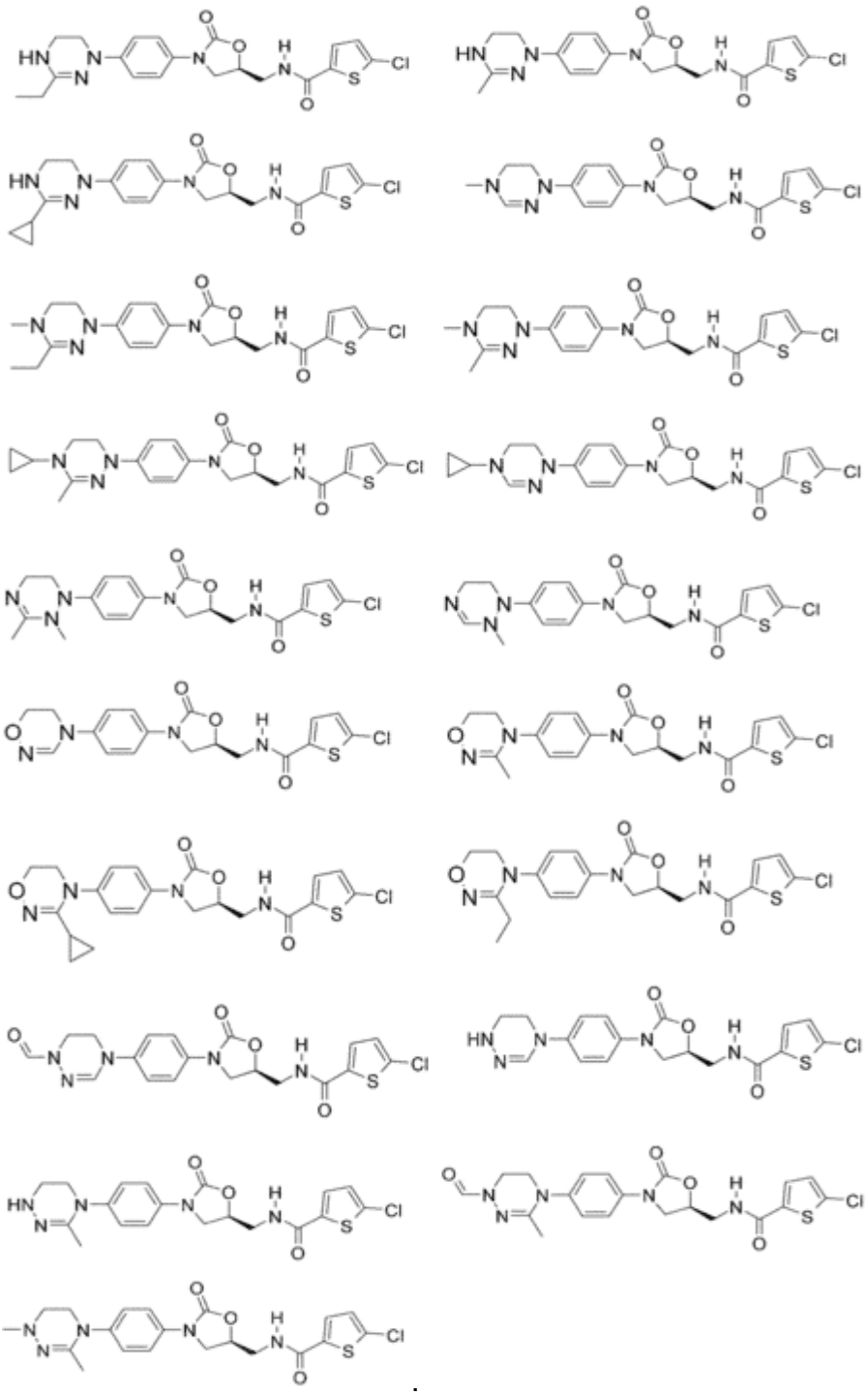


em que $R_1$ até $R_{12}$, independentemente um do outro, representam hidrogênio, ($C_1$-$C_7$) alquila ou ($C_3$-$C_7$) cicloalquila; $R_{13}$ é H, ($C_1$-$C_7$) alquila, ($C_3$-$C_7$) cicloalquila, formila ou ($C_1$-$C_7$) alquilcarbonila; e m é um número inteiro de 1 a 3.

3. Derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $R_1$ até $R_{12}$, independentemente um do outro, representam hidrogênio, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila,, t-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila; o $R_{13}$ é H, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila,, i-butila, t-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, formila ou acetila, e m é um número inteiro de 1.

4. Derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido derivado de oxazolidinona é selecionado dos seguintes compostos:





.

5. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para uso como anticoagulante.

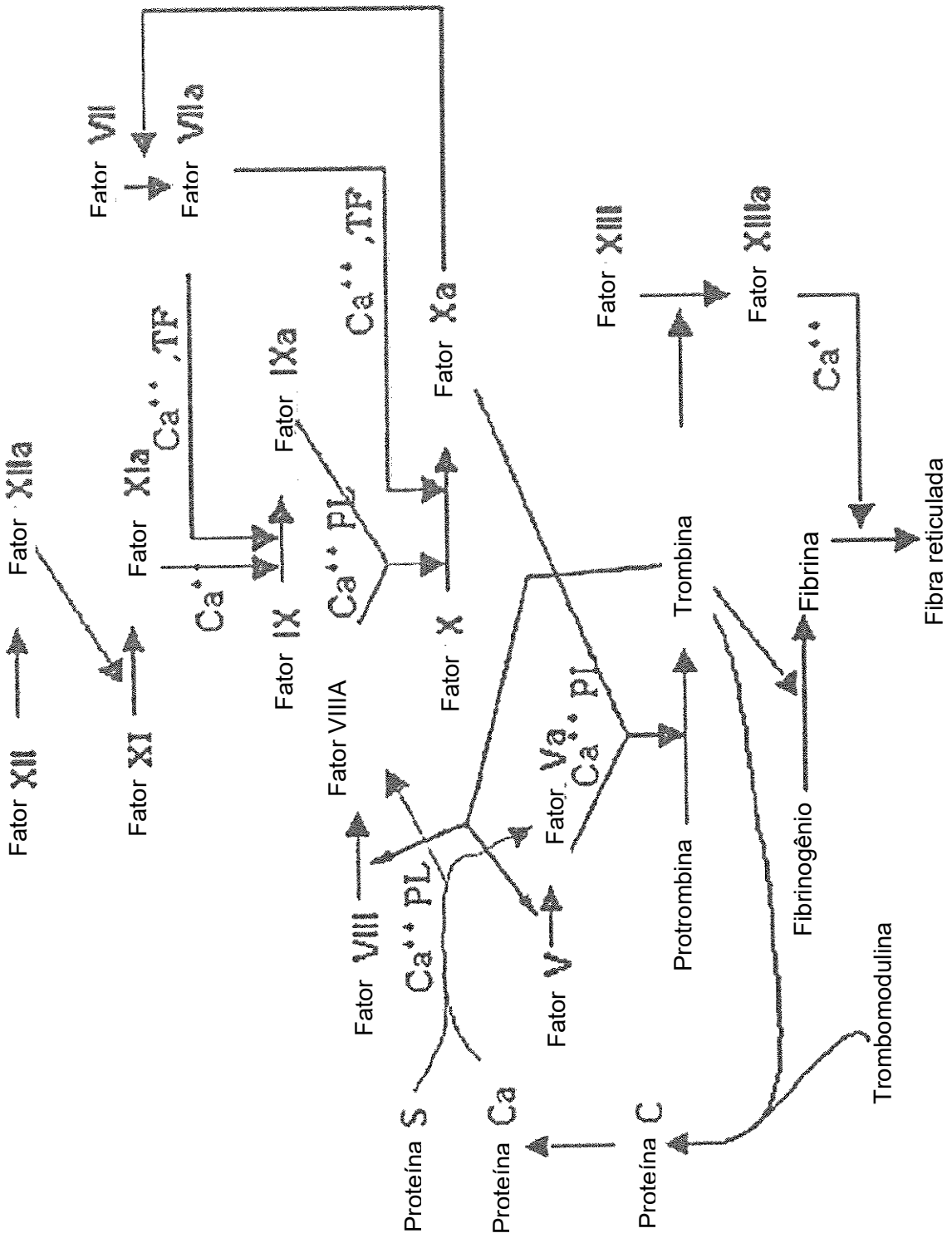
6. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato, ou sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para uso como anticoagulante para prevenir ou tratar trombose, infarto do miocárdio, arteriosclerose, inflamação, ataque cardíaco, angina de peito, restenose, claudicação intermitente, flebotrombose, embolia pulmonar, trombose arterial, isquemia do miocárdio ou tromboembolismo.

7. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em combinação com uma droga trombolítica para uso como coagulante, para prevenir ou tratar doença arterial coronariana, doença arterial cerebral ou doença arterial periférica.

8. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para uso como anticoagulante para preservação do sangue, plasma, ou produtos de procedência sanguínea *in vitro*.

Fig. 1


Fator XII
Fator XIIa
Fator XI
Fator XIa
Ca++
Ca++,TF
Fator IX
Fator IXa
Ca++ PL
Fator VIII
Fator VIIIA
Ca++ PL
Fator X
Fator Xa
Fator VII
Fator VIIa
Ca++,TF
Fator V
Fator Va
Ca++ PL
Protrombina
Trombina
Fator XIII
Fator XIIIa
Ca++
Fibrinogênio
Fibrina
Fibra reticulada
Proteína S
Proteína Ca
Proteína C
Trombomodulina