

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

(21) **PI0612580-8 A2**

(22) Data de Depósito: 28/06/2006
(43) Data da Publicação: 23/11/2010
(RPI 2081)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 409/14
C07D 409/12
C07D 487/04
C07D 413/04
C07D 417/14
C07D 471/04
A61K 31/55
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 9/00

(54) Título: **GLICINAMIDAS SUBSTITUÍDAS, SEUS SAIS FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEIS E SEU USO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, BEM COMO SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 30/06/2005 EP 05014270.2

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNACIONAL GMBH

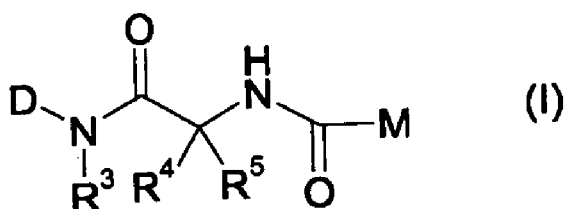
(72) Inventor(es): Annette Schuler-Metz, Georg Dahmann, Henning Priepke, Herbert Nar, Kai Gerlach, Roland Pfau, Sandra Handschuh, Wolfgang Wienen

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006063611 de 28/06/2006

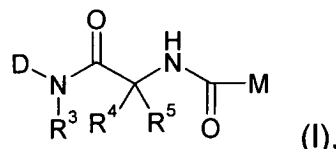
(87) Publicação Internacional: WO 2007/003536 de 11/01/2007

(57) Resumo: GLICINAMIDAS SUBSTITUÍDAS, SEUS SAIS FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEIS E SEU USO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, BEM COMO SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO. A presente invenção refere-se a novas glicinamidas substituídas de fórmula geral (1) na qual D, M, R³, R⁴ e R⁵ são definidos conforme indicados na descrição, os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos, especialmente os sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos com ácidos ou bases inorgânicas ou orgânicas, que são fornecidos com características valiosas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "GLICINAMIDAS SUBSTITUÍDAS, SEUS SAIS FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEIS E SEU USO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, BEM COMO SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO".

5 A presente invenção refere-se a novas glicinamidas substituídas de fórmula geral (I)



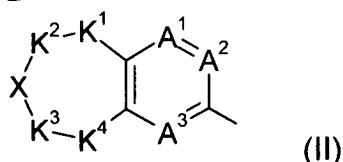
aos seus tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais, particularmente os seus sais fisiologicamente aceitáveis com ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos, que tenham propriedades valiosas.

10 Os compostos da fórmula geral (I) acima, assim como os seus tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais, particularmente os seus sais fisiologicamente aceitáveis com ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos, e os seus estereoisômeros, têm propriedades farmacológicas valiosas, particularmente uma atividade antitrombótica e uma atividade de inibição de fator Xa.

O presente pedido refere-se a novos compostos da fórmula geral (I) acima, a sua preparação, às composições farmacêuticas contendo os compostos farmacologicamente eficazes, a sua preparação e ao seu uso.

20 Uma primeira concretização da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula geral (I), na qual

D denota um sistema em anel bicíclico substituído de fórmula (II),



na qual

K¹ e K⁴ cada um independentemente um do outro, denotam um grupo -CH₂-, -CHR^{7a}-, -CR^{7b}R^{7c} ou um grupo -C(O), e

25 R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}

cada um independentemente do outro, denotam um átomo de flúor, um grupo hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, tetraidrofurânila, oxetanila, amina,

C₁₋₅-alquilamina, di-(C₁₋₅-alquil)-amina, C₃₋₅-cicloalquilenoinimo ou C₁₋₅-alquil-carbonilamina,

um grupo C₁₋₅-alquila, que pode estar substituído com 1-3 átomos de flúor, um grupo hidróxi-C₁₋₅-alquila, C₁₋₅-alquilóxi-C₁₋₅-alquila, amino-
 5 C₁₋₅-alquila, C₁₋₅-alquilamino-C₁₋₅-alquila, di-(C₁₋₅-alquil)-amino-C₁₋₅-alquila, C₄₋₇-cicloalquilenoinimo-C₁₋₅-alquila, carbóxi-C₀₋₅-alquila, C₁₋₅-alquilocarbonil-C₀₋₅-alquila, aminocarbonil-C₀₋₅-alquila, C₁₋₅-alquilaminocarbonil-C₀₋₅-alquila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonil-C₀₋₅-alquila, C₄₋₇-cicloalquilenoininocarbonil-C₀₋₅-alquila,

10 um grupo fenila ou um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros, que pode estar substituído com 1-2 substituintes selecionados dentre um grupo nitro, amina, hidróxi, metóxi, ciano, C₁₋₅-alquila ou um átomo de flúor, cloro ou bromo,

em que os dois grupos R^{7b}/R^{7c} não podem estar, ambos, simultaneamente
 15 ligados ao átomo de carbono cíclico por meio de um heteroátomo, exceto se -C(R^{7b}R^{7c})- corresponde a um grupo -CF₂,

ou

dois grupos R^{7b}/R^{7c} em conjunto com o átomo de carbono cíclico podem formar um grupo carbocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros ou um
 20 anel ciclopenteno, cicloexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetraidrofurano, pirrolidina, tetraidrotiofeno, tetraidropirano, piperidina, sulfeto de pentametileno, hexametilenoimina, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, hexa-hidropiridazina, piperazina, tiomorfolina, morfolina, 2-imidazolidinona, 2-oxazolidinona, tetraidro-2(1H)-pirimidinona, [1,3] oxazinan-2-ona,

25 em que os seus grupos metileno podem estar substituídos com 1-2 grupos C₁₋₃-alquila ou CF₃, e/ou

os seus grupos metileno, se eles não estiverem ligados a um heteroátomo, podem estar substituídos com 1-2 átomos de flúor, e/ou

em que um grupo -CH₂ adjacente a um átomo de N pode ser substituído por
 30 um grupo -CO, e/ou

os grupos imino dos quais podem estar substituídos, em cada caso, com um grupo C₁₋₃-alquila ou C₁₋₃-alquilcarbonila, e/ou

em que o átomo de enxofre pode estar oxidado para formar um grupo sulfóxido ou sulfona,

K^2 e K^3

cada um independentemente do outro, denotam um grupo $-CH_2$, $-CHR^{8a}$, -

5 $CR^{8b}R^{8c}$ ou $-C(O)-$, e

$R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$

cada um independentemente do outro, denotam um grupo C_{1-5} -alquila, que pode estar substituído com 1-3 átomos de flúor, um grupo hidróxi- C_{1-5} -

10 alquila, C_{1-5} -alquilóxi- C_{1-5} -alquila, amino- C_{1-5} -alquila, C_{1-5} -alquilamino- C_{1-5} -alquila, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-amino- C_{1-5} -alquila, C_{4-7} -cicloalquilenoinino- C_{1-5} -alquila, carbóxi- C_{0-5} -alquila, C_{1-5} -alquiloxicarbonil- C_{0-5} -alquila, aminocarbonil- C_{0-5} -alquila, C_{1-5} -alquilaminocarbonil- C_{0-5} -alquila, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-aminocarbonil- C_{0-5} -alquila, C_{4-7} -cicloalquilenoininocarbonil- C_{0-5} -alquila,

15 ou dois grupos R^{8b}/R^{8c} , em conjunto com o átomo de carbono cíclico podem formar um grupo carbocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros ou um anel ciclopenteno, cicloexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetraidrofurano, pirrolidina, tetraidrotiofeno, tetraidropirano, piperidina, sulfeto de pentametileno, hexametilenoinina, hexa-hidropiridazina, tetraidro-2(1H)-pirimidi-nona, [1,3] oxazinan-2-ona,

20 em que os seus grupos metileno podem estar substituídos com 1-2 grupos C_{1-3} -alquila ou CF_3 , e/ou

os seus grupos metileno, se eles não estiverem ligados a um heteroátomo, podem estar substituídos com 1-2 átomos de flúor, e/ou

25 em que um grupo $-CH_2$ próximo a um átomo de nitrogênio pode ser substituído por um grupo $-CO$, e/ou

os grupos imino dos quais podem estar substituídos, em cada caso, com um grupo C_{1-3} -alquila ou C_{1-3} -alquilcarbonila, e/ou

em que o átomo de enxofre pode estar oxidado para formar um grupo sulfóxido ou sulfona,

30 com a condição de que um heteroátomo introduzido por R^{8b} ou R^{8c} pode não estar separado de X na fórmula (I) por somente um átomo de carbono, e em todos deve haver não mais do que quatro grupos selecionados dentre

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{8a} , R^{8b} e R^{8c} na fórmula (II), e

X denota um átomo de oxigênio ou de enxofre, um grupo sulfeno, sulfona ou NR^1 , em que

R^1 denota um átomo de hidrogênio ou um grupo hidróxi, C_{1-3} -alquilóxi, amina, C_{1-3} -alquilamina, di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amina, C_{1-5} -alquila, C_{2-5} -alquenil- CH_2 , C_{2-5} -alquinil- CH_2 , C_{3-6} -cicloalquila, C_{4-6} -cicloalquenila, oxetan-3-ila, tetraidrofurano-3-ila, benzila, C_{1-5} -alquil-carbonila, trifluorometilcarbonila, C_{3-6} -cicloalquil-carbonila, C_{1-5} -alquil-sulfonila, C_{3-6} -cicloalquil-sulfonila, aminocarbonila, C_{1-5} -alquilaminocarbonila, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-aminocarbonila, C_{1-5} -alquiloxicarbonila, C_{4-7} -cicloalquilenoiminocarbonila,

em que os grupos metileno e metila, presentes nos grupos mencionados acima, podem estar adicionalmente substituídos com um grupo C_{1-3} -alquila, carbóxi, C_{1-5} -alcoxicarbonila ou com um grupo hidróxi, C_{1-5} -alquilóxi, amina, C_{1-5} -alquilamina, C_{1-5} -dialquilamino ou C_{4-7} -cicloalquilenoimino, contanto que os grupos metileno e metila não estejam diretamente ligados a um heteroátomo selecionado dentre O, N ou S, e/ou

um a três átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, contanto que os grupos metileno e metila não estejam diretamente ligados a um heteroátomo selecionado dentre O, N ou S,

e em que

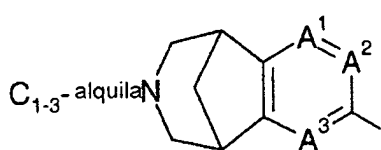
A^1 denota ou N ou CR^{10} ,

A^2 denota ou N ou CR^{11} ,

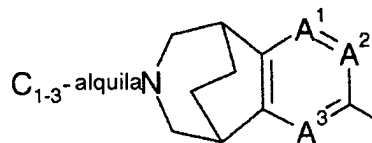
A^3 denota ou N ou CR^{12} ,

em que R^{10} , R^{11} e R^{12} , cada um independentemente do outro, representam um átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo, ou um grupo C_{1-5} -alquila, CF_3 , C_{2-5} -alquenila, C_{2-5} -alquinila, ciano, carbóxi, C_{1-5} -alquiloxicarbonila, hidróxi, C_{1-3} -alquilóxi, CF_3O , CHF_2O , CH_2FO , amina, C_{1-5} -alquilamina, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-amino ou C_{4-7} -cicloalquilenoimino, ou

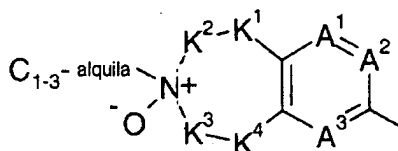
D denota um dos quatro grupos (II-1), (II-2), (II-3) ou (II-4)



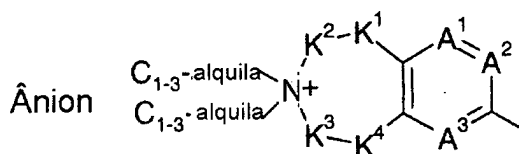
(II-1)



(II-2)



(II-3)



(II-4)

em que os grupos A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 são conforme anteriormente definidos, e

Ânion em (II-4) denota um fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, hidrogenossulfato, fosfato, hidrogenofosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato ou tartarato,

R^3 denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-3} -alquila, e

R^4 e R^5 cada um independentemente do outro, representam um átomo de hidrogênio,

um grupo C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila ou C_{2-6} -alquinila de cadeia linear ou ramificada,

em que os átomos de hidrogênio dos fragmentos metileno e/ou metila do grupo C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila ou C_{2-6} -alquinila de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente, podem ser totalmente ou parcialmente substituídos por átomos de flúor, e/ou

um ou dois átomos de hidrogênio do grupo C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila ou C_{2-6} -alquinila de cadeia linear ou ramificada, em seus fragmentos de metileno e/ou metila, opcionalmente, podem ser substituídos, independentemente um do outro, por um grupo C_{3-7} -cicloalquila, nitrila, hidróxi ou C_{1-5} -alquilóxi,

em que os átomos de hidrogênio do grupo C_{1-5} -alquilóxi, opcionalmente, po-

dem ser completamente ou parcialmente substituídos por átomos de flúor,

um grupo alilóxi, propargilóxi, fenilmetilóxi, fenetilóxi, C_{1-5} -alquilcarbonilóxi,

C_{1-5} -alquilocarbonilóxi, carbóxi- C_{1-5} -alquilóxi, C_{1-5} -alquilocarbonil- C_{1-5} -

- alquilóxi, C₁₋₅-alquilóxi-C₂₋₅-alquilóxi, mercapto, C₁₋₅-alquilsulfanila, C₁₋₅-alquilsulfonila, C₁₋₅-alquilsulfonila, carbóxi, C₁₋₅-alquiloxicarbonila, aminocarbonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonilóxi, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonilóxi, C₄₋₇-cicloalquilenoimino-
- 5 carbonila, aminossulfonila, C₁₋₅-alquilaminossulfonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminossulfonila, C₄₋₇-cicloalquilenoiminossulfonila, di-(C₁₋₅-alquil)-fosforila, amina, C₁₋₅-alquilamina, di-(C₁₋₅-alquil)-amina, C₁₋₅-alquilcarbonilamina, trifluoracetilamina, C₁₋₅-alquilóxi-C₁₋₅-alquilcarbonilamina, fenilcarbonilamina, C₁₋₅-alquilaminocarbonilamina, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonilamina, C₁₋₅-alquilóxi-carbonilamina, fenilmetilóxi-carbonilamina, C₁₋₅-alquilóxi-C₂₋₅-alquilóxi-C₁₋₂-alquilcarbonilamina, C₁₋₅-alquilsulfonilamina, N-(C₁₋₅-alquilsulfonil)-C₁₋₅-alquilamina, C₃₋₆-cicloalquilcarbonilamina, 4-morfolinocarbonilamina, ou um grupo morfolinila, tiomorfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila,
- 10 em que os carbo- e heterociclos mencionados acima no anel, podem estar, cada um, substituídos com 1 a 4 grupos C₁₋₃-alquila ou C₁₋₃-alquilcarbonila ou podem estar, cada um, substituídos com 1 ou 2 grupos oxo, e/ou os grupos fenila ou heteroarila mencionados acima podem ser substituídos por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre flúor, cloro, bromo, metila, metóxi, amino ou trifluorometila ou dois átomos de carbono adjacentes de um
- 20 anel fenila podem estar substituídos com um grupo -CH₂-O-CH₂, e/ou os grupos alquila mencionados acima podem estar substituídos com um grupo ciano-C₁₋₅-alquiloxicarbonila ou carbóxi, em que o ácido carboxílico ou a amida do ácido sulfônico mencionados acima, opcionalmente, podem estar substituídos, no nitrogênio, com um grupo
- 25 C₁₋₅-alquila, e/ou os átomos de hidrogênio dos átomos de carbono hibridizados como sp² do grupo C₂₋₆-alquenila de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente, podem ser completamente ou parcialmente substituídos por átomos de flúor,
- 30 um grupo carbóxi, aminocarbonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonila, C₃₋₆-cicloalquilaminocarbonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonila, C₁₋₅-alquiloxicarbonila, C₄₋₇-cicloalquilenoiminocarbonila,

- um grupo fenila, heteroarila mono- ou bicíclica, fenil-C₁₋₅-alquila ou heteroaril-C₁₋₅-alquila mono- ou bicíclica,
- os quais, opcionalmente, podem estar mono- a trissubstituídos na porção fenila ou heteroarila com substituintes idênticos ou diferentes selecionados
- 5 dentre átomos de flúor, cloro, bromo e iodo, e grupo C₁₋₅-alquila, trifluorometila, benzila, amina, nitro, C₁₋₅-alquil-amina, di-(C₁₋₅-alquil)-amina, hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, mono-, di- ou trifluorometóxi, carbóxi- e C₁₋₅-alquiloxicarbonila, ou dois átomos de carbono adjacentes de um anel fenila podem estar substituídos com um grupo -CH₂-O-CH₂,
- 10 ou
- um grupo C₃₋₇-cicloalquila, morfolinila, tiomorfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila,
- que podem estar opcionalmente substituídos com um a dois grupos selecionados, independentemente um dos outros, dentre C₁₋₃-alquila, acetila, C₁₋₅-alquiloxicarbonila, e hidroxicarbonila, ou
- 15 R⁴ e R⁵ em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C₃₋₇-cicloalquila ou C₅₋₇-cicloalquenila,
- em que um dos grupos metileno de um grupo C₄₋₇-cicloalquila pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo -
- 20 NH, -N(C₁₋₅-alquila), -N(C₁₋₄-alquilcarbonila), -N(C₁₋₄-alquiloxicarbonila)- ou um grupo carbonila, sulfinila ou sulfonila, e/ou
- dois grupos metileno diretamente adjacentes de um grupo C₄₋₇-cicloalquila podem, em conjunto, ser substituídos por um grupo -C(O)NH, -C(O)N(C₁₋₅-alquila), -S(O)₂NH ou -S(O)₂N(C₁₋₅-alquila), e/ou
- 25 1 a 3 átomos de carbono de um grupo C₃₋₇-cicloalquila, opcionalmente, podem estar substituídos, cada um independentemente do outro, com um ou dois átomos de flúor ou um ou dois grupos C₁₋₅-alquila ou um grupo hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, formilóxi, C₁₋₅-alquilcarbonilóxi, C₁₋₅-alquilsulfanila, C₁₋₅-alquilsulfonila, aminossulfonila, C₁₋₅-alquilaminossulfonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminossulfonila, C₄₋₇-cicloalquilenoiminossulfonila, amina, C₁₋₅-alquil-
- 30 amina, di-(C₁₋₅-alquil)-amina, C₁₋₅-alquilcarbonilamina, C₁₋₅-alquilsulfonilamina, N-(C₁₋₅-alquilsulfonil)-C₁₋₅-alquilamina, C₃₋₆-cicloalquilcarbonilamina,

nitrila, carbóxi- C_{1-5} -alquila, C_{1-5} -alquiloxicarbonil- C_{1-5} -alquila, carbóxi, C_{1-5} -alquiloxicarbonila, aminocarbonila, C_{1-5} -alquilaminocarbonila, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-aminocarbonila ou C_{4-7} -cicloalquilenoinocarbonila, e/ou

1 a 2 átomos de carbono de um grupo C_{5-7} -cicloalquenila, opcionalmente, podem estar substituídos, independentemente um do outro, com, em cada caso, um grupo C_{1-5} -alquila, nitrila, carbóxi- C_{1-5} -alquila, C_{1-5} -alquiloxicarbonil- C_{1-5} -alquila, carbóxi, C_{1-5} -alquiloxicarbonila, aminocarbonila, C_{1-5} -alquilaminocarbonila, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-aminocarbonila, C_{3-6} -cicloalquilenoinocarbonila, aminossulfonila, C_{1-5} -alquilaminossulfonila, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-aminossulfonila, C_{3-6} -cicloalquilenoinossulfonila ou 1-2 átomos de flúor, e/ou

1 a 2 átomos de carbono de um grupo C_{4-7} -cicloalquenila, que não estejam ligados a outro átomo de carbono por uma ligação dupla, opcionalmente, podem estar substituídos, independentemente um do outro, com um grupo hidróxi, C_{1-5} -alquilóxi, C_{1-5} -alquilcarbonilóxi, C_{1-5} -alquilsulfanila, C_{1-5} -alquilsulfonila, amina, C_{1-5} -alquilamina, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-amina, C_{1-5} -alquilcarbonilamina, C_{1-5} -alquilsulfonilamina, N -(C_{1-5} -alquilsulfonil)- C_{1-5} -alquilamino ou C_{3-6} -cicloalquilcarbonilamina,

com a condição de que um grupo C_{3-7} -cicloalquila ou C_{5-7} -cicloalquenila desse tipo formado a partir de R^4 e R^5 em conjunto,

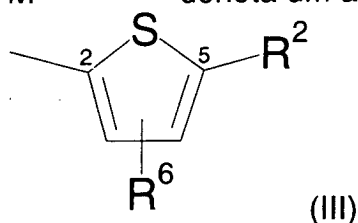
em que dois heteroátomos no grupo cíclico selecionados dentre oxigênio e nitrogênio estão separados um do outro por precisamente um grupo $-CH_2$ opcionalmente substituído, e/ou

em que um ou ambos os grupos metileno do grupo cíclico, que estejam diretamente ligados ao átomo de carbono ao qual os grupos R^4 e R^5 estejam ligados, são substituídos por um heteroátomo selecionado dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre, e/ou

em que um substituinte ligado ao grupo cíclico, que é caracterizado pelo fato de que um heteroátomo selecionado dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre e flúor está ligado diretamente ao grupo cíclico, está separado de um outro heteroátomo selecionado dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre, com a exceção do grupo sulfona, por precisamente um grupo metileno, opcionalmente substituído, e/ou

em que dois átomos no anel formam uma ligação -O-O ou -S-O-,
é excluído,

M denota um anel de tiofeno de acordo com a fórmula (III),



o qual está ligado ao grupo carbonila na fórmula (I) por meio da posição 2 e
o qual está substituído na posição 5 com R^2 e, opcionalmente, adicionalmen-
te, com R^6 , em que

R^2 denota um átomo hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo ou um
grupo metóxi, C_{1-2} -alquila, formila, NH_2CO ou etinila,

R^6 denota um átomo hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo ou um
grupo C_{1-2} -alquila ou amina,

em que, a menos se afirmado de maneira diferente, o termo "grupo heteroa-
rila" anteriormente mencionado nas definições denota um grupo heteroarila
de 5 ou 6 membros monocíclico, em que

o grupo heteroarila de 6 membros contém um, dois ou três áto-
mos de nitrogênio, e

o grupo heteroarila de 5 membros contém um grupo imino op-
cionalmente substituído com um grupo C_{1-3} -alquila, ou um átomo de oxigênio
ou enxofre, ou

um grupo imino opcionalmente substituído com um grupo C_{1-3} -
alquila ou um átomo de oxigênio ou enxofre e, adicionalmente, um ou dois
átomos de nitrogênio, ou

um grupo imino opcionalmente substituído com um grupo C_{1-3} -
alquila e três átomos de nitrogênio,

e, além disso, um anel fenila opcionalmente substituído com um
átomo de flúor, cloro ou bromo, um grupo C_{1-3} -alquila, hidróxi, C_{1-3} -alquilóxi,
amina, C_{1-3} -alquilamina, di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino ou C_{3-6} -cicloalquilenoimino, o
anel fenila pode estar fundido aos grupos heteroarila monocíclicos mencio-
nados acima por meio de dois átomos de carbono adjacentes,

e a ligação é efetuada por meio de um átomo de nitrogênio ou de um átomo de carbono da porção heterocíclica ou de um anel fenila a ela fundida,

e em que, a menos se afirmado de maneira diferente, pelo termo "átomo de halogênio" anteriormente mencionado nas definições entende-se um

átomo selecionado dentre flúor, cloro, bromo e iodo, e em que os grupos alquila, alquenila, alquinila e alquilóxi, contidos nas definições previamente mencionadas, que tenham mais do que dois átomos de carbono, podem ser, a menos se afirmado de maneira diferente, de cadeia linear ou ramificada, e os grupos alquila nos grupos dialquilados previamente mencionados, por exemplo, os grupos dialquilamina, podem ser idênticos ou diferentes,

e os átomos de hidrogênio dos grupos metila ou etila, contidos nas definições anteriores, a menos se afirmado de maneira diferente, podem ser completamente ou parcialmente substituídos por átomos de flúor, os tautômeros, enanciômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

Exemplos de grupos heteroarila monocíclicos são os grupos piri-
dila, *N*-óxi-piridila, pirazolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, [1,2,3] triazinila, [1,3,5] triazinila, [1,2,4] triazinila, pirrolila, imidazolila, [1,2,4] triazolila, [1,2,3] triazolila, tetrazolila, furanila, isoxazolila, oxazolila, [1,2,3] oxadiazolila, [1,2,4] oxadiazolila, furazanila, tiofenila, tiazolila, isotiazolila, [1,2,3] tiadiazolila, [1,2,4] tiadiazolila ou [1,2,5] tiadiazolila.

Exemplos de grupos heteroarila bicíclicos são os grupos benzi-
midazolila, benzofuranila, benzo[*c*] furanila, benzotiofenila, benzo[*c*] tiofenila, benzotiazolila, benzo[*c*] isotiazolila, benzo[*d*] isotiazolila, benzoxazolila, benzo[*c*] isoxazolila, benzo[*d*] isoxazolila, benzo[1,2,5] oxadiazolila, benzo[1,2,5] tiadiazolila, benzo[1,2,3] tiadiazolila, benzo[*d*] [1,2,3] triazinila, benzo[1,2,4] triazinila, benzotriazolila, cinolinila, quinolinila, *N*-óxi-quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, *N*-óxi-quinazolinila, quinoxalinila, ftalazinila, indolila, isoindolila ou 1-oxa-2,3-diaza-indenila.

Exemplos dos grupos C₁₋₆-alquila mencionados anteriormente nas definições são os grupos metila, etila, 1-propila, 2-propila, *n*-butila, *sec*-

butila, *terc-butila*, 1-pentila, 2-pentila, 3-pentila, *neo-pentila*, 3-metil-2-butila, 1-hexila, 2-hexila, 3-hexila, 3-metil-2-pentila, 4-metil-2-pentila, 3-metil-3-pentila, 2-metil-3-pentila, 2,2-dimetil-3-butila ou 2,3-dimetil-2-butila.

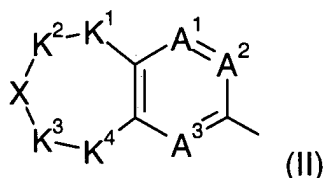
Exemplos dos grupos C₁₋₅-alquilóxi mencionados anteriormente nas definições são os grupos metilóxi, etilóxi, 1-propilóxi, 2-propilóxi, *n*-butilóxi, *sec*-butilóxi, *terc*-butilóxi, 1-pentilóxi, 2-pentilóxi, 3-pentilóxi ou *neo*-pentilóxi.

Exemplos dos grupos C₂₋₅-alquenila mencionados anteriormente nas definições são os grupos etenila, 1-propen-1-ila, 2-propen-1-ila, 1-buten-1-ila, 2-buten-1-ila, 3-buten-1-ila, 1-penten-1-ila, 2-penten-1-ila, 3-penten-1-ila, 4-penten-1-ila, 1-hexen-1-ila, 2-hexen-1-ila, 3-hexen-1-ila, 4-hexen-1-ila, 5-hexen-1-ila, but-1-en-2-ila, but-2-en-2-ila, but-1-en-3-ila, 2-metil-prop-2-en-1-ila, pent-1-en-2-ila, pent-2-en-2-ila, pent-3-en-2-ila, pent-4-en-2-ila, pent-1-en-3-ila, pent-2-en-3-ila, 2-metil-but-1-en-1-ila, 2-metil-but-2-en-1-ila, 2-metil-but-3-en-1-ila ou 2-etil-prop-2-en-1-ila.

Exemplos dos grupos C₂₋₅-alquinila mencionados anteriormente nas definições são os grupos etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butin-1-ila, 1-butin-3-ila, 2-butin-1-ila, 3-butin-1-ila, 1-pentin-1-ila, 1-pentin-3-ila, 1-pentin-4-ila, 2-pentin-1-ila, 2-pentin-3-ila, 3-pentin-1-ila, 4-pentin-1-ila, 2-metil-1-butin-4-ila, 3-metil-1-butin-1-ila ou 3-metil-1-butin-3-ila.

Uma segunda concretização da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula geral (I), na qual

D denota um sistema de anel bicíclico substituído da fórmula (II),



na qual

25 K¹ e K⁴

cada um independentemente do outro, denotam um grupo -CH₂, -CHR^{7a}, -CR^{7b}R^{7c} ou -C(O), em que

R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}

cada um independentemente do outro, denotam um átomo de

- flúor, um grupo hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, um grupo C₁₋₅-alquila, que pode estar substituído com 1-3 átomos de flúor, um grupo hidróxi-C₁₋₅-alquila, C₁₋₅-alquilóxi-C₁₋₅-alquila, ou um grupo fenila, que pode estar substituído com 1-2 substituintes selecionados dentre um grupo nitro, amina, hidróxi-metóxi, ciano, C₁₋₅-alquila ou um átomo de flúor, cloro ou bromo, ou um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros,
- em que os dois grupos R^{7b}/R^{7c} não podem estar ambos, simultaneamente, ligados ao átomo de carbono cíclico por meio de um heteroátomo, exceto se -C(R^{7b}R^{7c})- corresponde a um grupo -CF₂, ou
- 10 dois grupos R^{7b}/R^{7c} podem formar, em conjunto com o átomo de carbono cíclico, um grupo carbocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros ou um anel ciclopenteno, cicloexeno, oxetano, tetraidrofurano ou tetraidropirano, em que os seus grupos metileno podem estar substituídos com 1-2 grupos C₁₋₃-alquila ou CF₃, e/ou
- 15 os seus grupos metileno, se eles não estiverem ligados a um heteroátomo, podem estar substituídos com 1-2 átomos de flúor, e K² e K³ cada um independentemente do outro, representam um grupo -CH₂, -CHR^{8a}, -CR^{8b}R^{8c} ou -C(O)-, e
- 20 R^{8a}/R^{8b}/R^{8c} cada um independentemente do outro, denotam um grupo C₁₋₅-alquila, que pode estar substituído com 1-3 átomos de flúor, um grupo hidróxi-C₁₋₅-alquila, C₁₋₅-alquilóxi-C₁₋₅-alquila, ou dois grupos R^{8b}/R^{8c} podem formar, em conjunto com o átomo de carbono
- 25 cíclico, um grupo carbocíclico de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros ou um anel ciclopenteno, cicloexeno, oxetano, tetraidrofurano, tetraidropirano, em que os seus grupos metileno podem estar substituídos com 1-2 grupos C₁₋₃-alquila ou CF₃, e/ou
- os seus grupos metileno, se eles não estiverem ligados a um heteroátomo,
- 30 podem estar substituídos com 1-2 átomos de flúor, com a condição de que um heteroátomo introduzido por R^{8b} ou R^{8c} tem que não estar separado de X na fórmula (I) por somente um átomo de carbono, e

em todos na fórmula (II) deve haver não mais do que quatro grupos selecionados dentre R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{8a} , R^{8b} e R^{8c} , e

X denota um átomo de oxigênio ou de enxofre, um grupo sulfeno, sulfona ou um grupo NR^1 , em que

- 5 R^1 denota um átomo de hidrogênio ou grupo C_{1-5} -alquila, C_{2-5} -alquenil- CH_2 , C_{2-5} -alquinil- CH_2 , C_{3-6} -cicloalquila, C_{4-6} -cicloalquenila, oxetan-3-ila, tetraidrofuran-3-ila, benzila, C_{1-5} -alquil-carbonila, trifluorometilcarbonila, C_{3-6} -cicloalquil-carbonila, C_{1-5} -alquil-sulfonila, C_{3-6} -cicloalquil-sulfonila, aminocarbonila, C_{1-5} -alquilaminocarbonila, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-aminocarbonila, C_{1-5} -alquiloxicarbonila, C_{4-7} -cicloalquilenoinocarbonila,

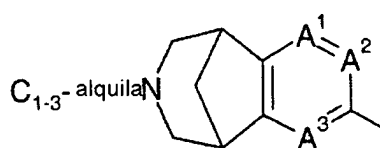
- 10 em que os grupos metileno e metila presentes nos grupos mencionados acima podem estar adicionalmente substituídos com um grupo C_{1-3} -alquila, carbóxi, C_{1-5} -alcoxicarbonila ou com um grupo hidróxi, C_{1-5} -alquilóxi, amina, C_{1-5} -alquilamina, C_{1-5} -dialquilamino ou C_{4-7} -cicloalquilenoinimo, contanto que
- 15 os grupos metileno ou metila não estejam diretamente ligados a um heteroátomo selecionado dentre O, N ou S, e/ou

um a três átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, contanto que os grupos metileno ou metila não estejam diretamente ligados a um heteroátomo selecionado dentre O, N ou S,

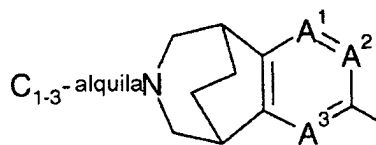
- 20 e em que

A^1 , A^2 e A^3 são, cada um, definidos conforme descrito na primeira concretização, ou

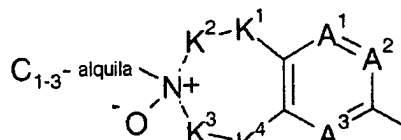
D denota um dos quatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) ou (II-4)



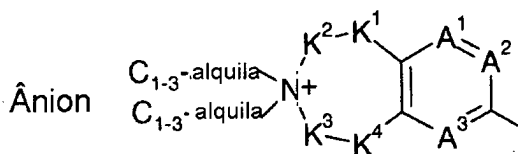
(II-1)



(II-2)



(II-3)



(II-4)

em que os grupos A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 são conforme definidos anteriormente, e

Ânion em (II-4) denota um fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, hidrogenossulfato, fosfato, hidrogenofosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato ou tartarato,

e

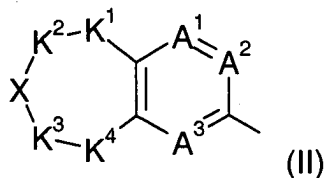
R³ denota um átomo de hidrogênio, e

R⁴, R⁵ e M são, cada um, definidos conforme descrito na primeira concretização,

os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

Uma terceira concretização da presente invenção inclui aqueles compostos da fórmula geral (I), na qual

D denota um sistema de anel bicíclico substituído de fórmula (II),



na qual

K1, K2, K3 e K4 são definidos conforme descrito na primeira ou segunda concretizações, e

X denota um grupo NR¹, no qual

R¹ denota um átomo de hidrogênio ou

um grupo C₁₋₅-alquila, C₂₋₅-alquenil-CH₂, C₂₋₅-alquinil-CH₂, C₃₋₆-

cicloalquila, C₄₋₆-cicloalquenila,

em que os grupos metileno e metila presentes nos grupos acima mencionados podem estar adicionalmente substituídos com um grupo C₁₋₃-alquila, carbóxi, C₁₋₅-alcoxicarbonila ou com um grupo hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, amina,

- 5 C₁₋₅-alquilamina, C₁₋₅-dialquilamino ou C₄₋₇-cicloalquilenimino, contanto que os grupos metileno ou metila não estejam diretamente ligados a um heteroátomo selecionado dentre O, N ou S, e/ou

um a três átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, tanto quanto os grupos metileno ou metila não estejam diretamente ligados

- 10 ao átomo de nitrogênio,

e em que

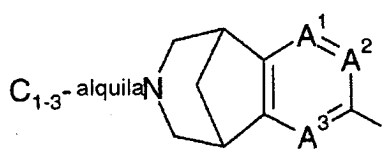
A¹ denota ou N ou CR¹⁰,

A² denota ou N ou CR¹¹,

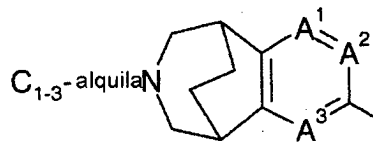
A³ denota ou N ou CR¹²,

- 15 em que R¹⁰, R¹¹ e R¹², cada um independentemente do outro, representam um átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou um grupo C₁₋₅-alquila, CF₃, ciano, carbóxi, C₁₋₅-alquiloxycarbonila, hidróxi, C₁₋₃-alquilóxi, CF₃O, CHF₂O, CH₂FO-, ou

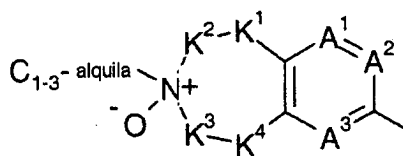
D denota um dos quatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) ou (II-4)



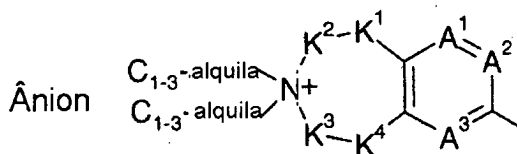
(II-1)



(II-2)



(II-3)



(II-4)

20

em que os grupos A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 são conforme definidos anteriormente, e Ânion em (II-4) pode ser selecionado dentre fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato e tar-

tarato, e

R^3 , R^4 , R^5 e M são, cada um, definidos como na primeira ou na segunda concretizações, em que R^6 denota um átomo de hidrogênio, os tautômeros, enanciômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

5 Uma quarta concretização da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula geral (I), na qual

D, R^3 e M são, cada um, definidos como na primeira, segunda ou terceira concretizações, e

R^4 denota um grupo C_{3-6} -alquenila ou C_{3-6} -alquinila de cadeia linear
10 ou ramificada,

um grupo C_{1-6} -alquila de cadeia linear ou ramificada,

em que os átomos de hidrogênio do grupo C_{1-6} -alquila de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente, podem ser completamente ou parcialmente substituídos por átomos de flúor,

15 e em que, opcionalmente, um a dois átomos de hidrogênio podem ser substituídos, independentemente um do outro, por um grupo C_{3-7} -cicloalquila, hidróxi, C_{1-5} -alquilóxi, fenilmetilóxi, fenetilóxi, carbóxi- C_{1-5} -alquilóxi, C_{1-5} -alquilocarbonil- C_{1-5} -alquilóxi, C_{1-5} -alquilóxi- C_{2-5} -alquilóxi, C_{1-5} -alquilsulfanila, C_{1-5} -alquilsulfinila, C_{1-5} -alquilsulfonila, carbóxi, C_{1-5} -alquilocarbonila, amino-
20 carbonila, C_{1-5} -alquilaminocarbonila, di-(C_{1-5} -alquil)-aminocarbonila, C_{1-5} -alquil-aminocarbonilóxi, di-(C_{1-5} -alquil)-aminocarbonilóxi, C_{4-7} -

cicloalquilenoinocarbonila, amina, C_{1-5} -alquilamino ou di-(C_{1-5} -alquil)-amina, C_{1-5} -alquilcarbonilamina, trifluoracetilamina, C_{1-5} -alquilóxi- C_{1-5} -alquilcarbonilamina, fenilcarbonilamina, C_{1-5} -alquilaminocarbonilamina, di-
25 (C_{1-5} -alquil)-aminocarbonilamina, C_{1-5} -alquilóxi-carbonilamina, fenilmetilóxi-carbonilamina, C_{1-5} -alquilóxi- C_{2-5} -alquilóxi- C_{1-2} -alquilcarbonilamina, C_{1-5} -alquilsulfonilamina, C_{3-6} -cicloalquilcarbonilamina, 4-morfolinocarbonilamina,

em que os carbo- e heterociclos mencionados acima no anel podem estar substituídos, cada um, com 1 a 4 grupos C_{1-3} -alquila ou C_{1-3} -alquilcarbonila

30 ou podem estar substituídos, cada um, com 1 ou 2 grupos oxo, e/ou

os grupos fenila e héteroarila mencionados acima podem ser substituídos por 1 a 2 substituintes selecionados dentre flúor, cloro, bromo, metila, metóxi

- ou trifluorometila, ou dois átomos de carbono adjacentes de um anel fenila podem estar substituídos com um grupo $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$, e/ou os grupos alquila mencionados acima podem estar substituídos com um grupo ciano- C_{1-5} -alquiloxicarbonila ou carbóxi, em que o ácido carboxílico ou a amida do ácido sulfônico acima mencionados, opcionalmente, podem estar
- 5 adicionalmente substituídos com um grupo C_{1-5} -alquila, um grupo fenila, fenil- C_{1-2} -alquila, heteroaril- C_{1-2} -alquila ou grupo heteroarila ligado a C, em que o grupo heteroarila é selecionado dentre imidazolila, furanila, tiofenila, tiazolila, pirazolila, tetrazolila, benzimidazolila, indolila, pirimidinila, pirazinil-oxazolila, 1,2,4-triazolila e piridinila, e que, opcionalmente,
- 10 podem estar mono- a dissustituídos na porção fenila ou heteroarila com substituintes idênticos ou diferentes selecionados dentre átomos de cloro ou flúor ou grupos C_{1-3} -alquila, benzila, hidróxi, amina, CF_3 , $\text{CH}_3\text{O-}$ ou CHF_2O , R^5 denota um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-4} -alquila de cadeia
- 15 linear ou ramificada, em que os átomos de hidrogênio dos grupos C_{1-4} -alquila de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente, podem ser completamente ou parcialmente substituídos por átomos de flúor, ou um grupo propargila ou C_{1-3} -alquilóxi- C_{1-3} -alquila, ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados,
- 20 formam um grupo C_{5-6} -cicloalquenila ou C_{3-7} -cicloalquila, em que um dos grupos metileno de um grupo C_{4-7} -cicloalquila podem ser substituídos por um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo $-\text{NH-}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-alquilcarbonila})$, carbonila, sulfinila ou sulfonila, ou dois grupos metileno imediatamente adjacentes de um grupo C_{4-7} -
- 25 cicloalquila podem ser substituídos, em conjunto, por um grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NH-}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-alquila})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH-}$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-alquila})$, e/ou 1 a 2 átomos de carbono de um grupo C_{3-7} -cicloalquila, opcionalmente, podem estar substituídos, independentemente um do outro, em cada caso, com um ou dois átomos de flúor ou dois grupos C_{1-5} -alquila ou um grupo hi-
- 30 dróxi, C_{1-5} -alquilóxi, formilóxi, amina, C_{1-5} -alquilamina, di- $(\text{C}_{1-5}\text{-alquil})$ -amina, C_{1-5} -alquilcarbonilamina, C_{3-6} -cicloalquilcarbonilamina, nitrila, carbóxi, C_{1-5} -alquiloxicarbonila, aminocarbonila, C_{1-5} -alquilaminocarbonila, di- $(\text{C}_{1-5}$ -

alquila)-aminocarbonila ou C₄₋₇-cicloalquilenoinocarbonila,

com a condição de que um grupo C₃₋₇-cicloalquila deste tipo, formado a partir de R⁴ e R⁵ em conjunto,

em que dois heteroátomos no grupo cíclico selecionados dentre oxigênio e

5 nitrogênio estão separados um do outro por precisamente um grupo -CH₂ opcionalmente substituídos, e/ou

em que um ou ambos os grupos metileno do grupo cíclico, que estejam diretamente ligados ao átomo de carbono ao qual os grupos R⁴ e R⁵ estão ligados, são substituídos por um heteroátomo selecionado dentre oxigênio, ni-

10 trogênio e enxofre, e/ou

em que um substituinte ligado ao grupo cíclico, que é caracterizado pelo fato de que um heteroátomo selecionado dentre átomo de oxigênio, nitrogênio, enxofre e flúor está ligado diretamente ao grupo cíclico, está separado de outro heteroátomo selecionado dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre por pre-

15 cisamente um grupo metileno opcionalmente substituído, e/ou

em que dois átomos no anel formam uma ligação -O-O ou -S-O-,

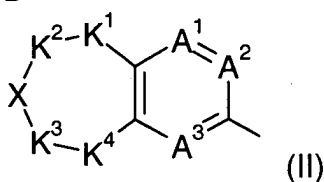
é excluído,

os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

Uma quinta concretização da presente invenção inclui aqueles

20 compostos de fórmula geral (I), na qual

D denota um sistema de anel bicíclico substituído de fórmula (II),



na qual

K¹ e K⁴

cada um independentemente do outro, representa, um grupo -CH₂, -CHR^{7a}

25 ou -CR^{7b}R^{7c}-, em que

R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}

cada um independentemente do outro denotam um grupo C₁₋₂-alquila

ou um grupo fenila, que pode estar substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados dentre um grupo nitro, amina, hidroxila, metóxi, ciano, C₁₋₅-alquila

ou átomo de flúor, cloro ou bromo,

K^2 e K^3

cada um denotam um grupo $-CH_2$

X denota um grupo NR^1 , em que

- 5 R^1 denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-5} -alquila, C_{2-4} -alquenil- CH_2 , C_{2-4} -alquinil- CH_2 ou C_{3-6} -cicloalquila,

em que os grupos metileno e metila presentes nos grupos C_{2-5} -alquila previamente mencionados podem estar substituídos com um a três átomos de

- 10 flúor, tanto quanto os grupos metileno ou metila não estejam diretamente ligados ao átomo de nitrogênio,

e em que

A^1 denota ou N ou CR^{10} ,

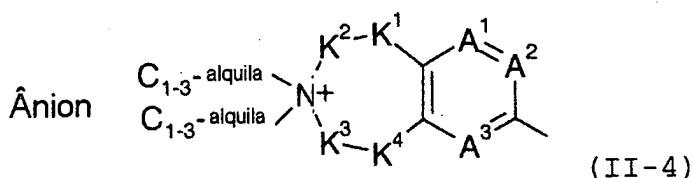
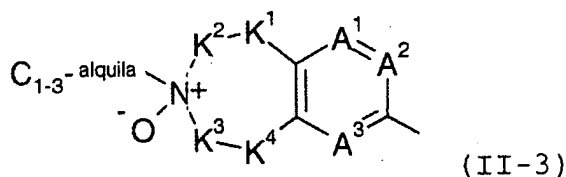
A^2 denota ou N ou CR^{11} ,

- 15 A^3 denota ou N ou CR^{12} ,

em que R^{10} , R^{11} e R^{12} , cada um independentemente do outro, representam um átomo de hidrogênio, flúor ou cloro, ou um grupo C_{1-3} -alquila, CF_3 , hidróxi ou CH_3O- ,

ou

- 20 D denota um dos grupos (II-3) ou (II-4)



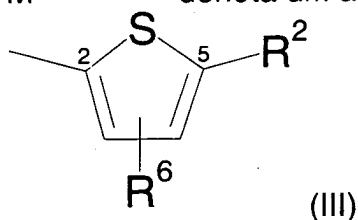
em que os grupos A^1 , A^2 , A^3 , K^1 , K^2 , K^3 , K^4 são conforme anteriormente definidos, e o ânion em (II-4) pode ser selecionado dentre fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato ou tartarato, e

- 25 R^3 denota um átomo de hidrogênio,

- R^4 denota um grupo C_{3-6} -alquenila ou C_{3-6} -alquinila de cadeia linear ou ramificada,
- um grupo C_{1-4} -alquila de cadeia linear ou ramificada,
- em que os átomos de hidrogênio do grupo C_{1-4} -alquila de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente, podem ser parcialmente substituídos por até quatro átomos de flúor,
- e em que opcionalmente um a dois átomos de hidrogênio podem ser substituídos, independentemente um do outro, por um grupo C_{3-7} -cicloal-quila, hidróxi, C_{1-5} -alquilóxi, fenilmetilóxi, C_{1-5} -alquilsulfanila, C_{1-5} -alquilsul-finila, C_{1-5} -alquilsulfonila, carbóxi, C_{1-5} -alquiloxicarbonila, aminocarbonila, C_{1-5} -alquilaminocarbonila, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-aminocarbonila, C_{4-7} -cicloalquilen-
 10 iminocarbonila, amina, C_{1-5} -alquilamino ou di- $(C_{1-5}$ -alquil)-amina, C_{1-5} -alquil-carbonilamina, carbóxi- C_{1-5} -alquilcarbonilamino ou C_{1-5} -alquiloxicarbonil- C_{1-5} -alquilcarbonilamina,
- em que os grupos fenila mencionados acima podem ser substituídos por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre flúor, cloro, bromo, metila, metóxi ou trifluorometila, ou em que a amida do ácido carboxílico mencionada acima, opcionalmente, pode estar adicionalmente substituída, no átomo de nitrogê-
 15 nio, com um grupo C_{1-5} -alquila,
- um grupo fenila, fenil- C_{1-2} -alquila, heteroaril- C_{1-2} -alquila ou grupo heteroarila ligado a C, em que o grupo heteroarila é selecionado dentre imidazolila, fu-
 20 ranila, tiofenila, tiazolila, pirazolila, tetrazolila, benzimidazolila, indolila, pirimi-
 dinila, pirazinila, oxazolila e piridinila, e os quais, opcionalmente, podem es-
 25 tar mono- a dissustituídos na porção fenila ou heteroarila com substituintes
 idênticos ou diferentes selecionados dentre átomos de cloro ou flúor, ou gru-
 pos C_{1-3} -alquila, CF_3 , HO, CH_3O ou CHF_2O -,
- R^5 denota um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-4} -alquila de cadeia linear ou ramificada, um grupo propargila ou C_{1-3} -alquilóxi- C_{1-3} -alquila, ou
- R^4 e R^5 em conjunto com ao átomo de carbono ao qual eles estão liga-
 30 dos formam um grupo C_{5-6} -cicloalquenila ou C_{3-7} -cicloalquila,
- em que um dos grupos metileno de um grupo C_{4-7} -cicloalquila pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre ou um grupo sulfonila, ou

- 1 a 2 átomos de carbono de um grupo C₃₋₇-cicloalquila, opcionalmente, pode estar substituído, independentemente um do outro, com, em cada caso, um ou dois grupos C₁₋₅-alquila, ou um grupo hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, formilóxi, nitrila, carbóxi, C₁₋₅-alquiloxycarbonila, aminocarbonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonila ou C₄₋₇-cicloalquileniminocarbonila, com a condição de que um grupo C₃₋₇-cicloalquila deste tipo formado a partir de R⁴ e R⁵ em conjunto, em que um dos grupos metileno do grupo cíclico, que esteja ligado diretamente ao átomo de carbono, ao qual os grupos R⁴ e R⁵ estão ligados, é substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, é excluído, e

M denota um anel de tiofeno de acordo com a fórmula (III),



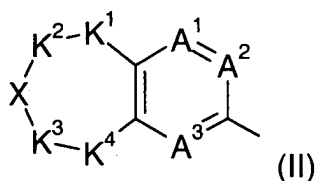
- que está ligado ao grupo carbonila na fórmula (I) por meio da posição 2 e está substituído com R² na posição 5, no qual
- 15 R² denota um átomo de cloro ou bromo ou um grupo etinila, e
R⁶ denota um átomo de hidrogênio,

- em que os grupos alquila, alquenila, alquinila e alquilóxi contidos nas definições mencionadas previamente, que tenham mais do que dois átomos de carbono, podem ser, a menos se indicado de maneira diferente, de cadeia linear ou ramificada, e os grupos alquila nos grupos dialquilados mencionados previamente, por exemplo, os grupos dialquilamina, podem ser idênticos ou diferentes,

- os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

- Uma sexta concretização da presente invenção inclui aqueles compostos da fórmula geral (I), correspondendo às concretizações 1, 2, 3, 4 ou 5, na qual o grupo

D denota um sistema de anel bicíclico substituído da fórmula (II),



na qual

K^1 e K^4

cada um independentemente do outro, representa, um grupo $-CH_2$, $-CHR^{7a}$ ou $-CR^{7b}R^{7c}$, em que

5 $R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

cada um independentemente do outro, denotam um grupo C_{1-2} -alquila, K^2 e K^3

cada um denotam um grupo $-CH_2$,

X denota um grupo NR^1 , no qual

10 R^1 denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-5} -alquila ou C_{3-6} -cicloalquila,

em que, nos grupos metileno e metila presentes nos grupos mencionados acima, um a três átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, contanto que os grupos metileno e metila não estejam ligados diretamente ao átomo de nitrogênio,

15

e em que

A^1 denota CR^{10} ,

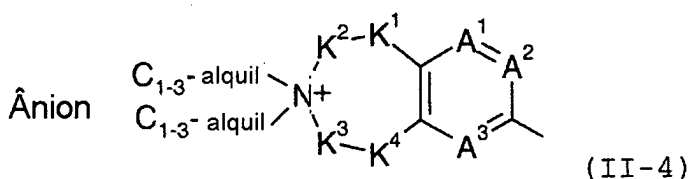
A^2 denota CR^{11} ,

A^3 denota CR^{12} ,

20 nos quais R^{10} , R^{11} e R^{12} , cada um independentemente do outro, representam um átomo de hidrogênio, flúor ou cloro, ou um grupo C_{1-3} -alquila, CF_3 , HO , CH_3O- ,

ou

D denota o grupo (II-4)



25

em que os grupos A^1 , A^2 , A^3 , K^1 , K^2 , K^3 , K^4 são conforme definidos anteri-

ormente, e o ânion em (II-4) pode ser selecionado dentre fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato ou tartarato,

os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

5 Uma sétima concretização da presente invenção inclui aqueles compostos da fórmula geral (I), correspondendo às concretizações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, na qual nem

R^4 nem R^5 podem representar um átomo de hidrogênio,

os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

10 Uma oitava concretização da presente invenção inclui aqueles compostos da fórmula geral (I), correspondendo às concretizações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, na qual

R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C_{5-6} -cicloalquenila ou C_{3-7} -cicloalquila,

15 em que um dos grupos metileno de um grupo C_{4-7} -cicloalquila pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre,

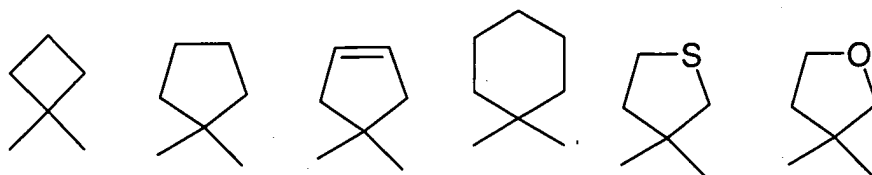
com a condição de que um grupo C_{3-7} -cicloalquila deste tipo formado a partir de R^4 e R^5 em conjunto,

20 em que um dos grupos metileno do grupo cíclico, que esteja ligado diretamente ao átomo de carbono, ao qual os grupos R^4 e R^5 estão ligados, é substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre,

é excluído,

os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

25 Os seguintes sistemas de anel são mencionados como exemplos particularmente preferidos dos grupos cíclicos, que podem ser formados a partir de R^4/R^5 e do átomo de carbono ao qual eles estejam ligados:



Os seguintes compostos preferidos de fórmula geral (I) são mencionados por meio de exemplo, tanto quanto os seus tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas ou sais:

- amida do ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrofuran-3-carboxílico,
- amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrofuran-3-carboxílico,
- 5 *N*-[1-(3-etil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- amida do ácido 5-etinil-*N*-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-tiofeno-2-carboxílico,
- N*-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-10 amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- N*-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico,
- N*-[2-metóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- 15 amida do ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico,
- amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico,
- amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrotiofeno-3-carboxílico,
- 20 amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-ciclobutano-1-carboxílico,
- amida do ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-ciclopent-3-eno-1-carboxílico,
- 25 amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-ciclohexano-1-carboxílico,
- N*-[2-benzilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido(R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- N*-[2-benzilóxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- 30 *N*-[2-hidróxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,

- N-[3-hidróxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico,
- N-[1-metil-3-dimetil-aminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- 5 N-[2-(4-hidróxi-fenil)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- N-[1-metil-1-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- N-{1-metil-1-[3-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- 10 N-[2-etóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- N-[3-metóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- 15 N-[2-isopropilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- N-[3-benzilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dimetóxi-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico,
- 20 N-[C-(1-metil-pirazol-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- N-[2-fenil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- 25 N-[2-(furan-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- N-[2-(4-metóxi-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- N-[2-(4-hidróxi-3-nitro-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- 30 N-[2-(4-hidróxi-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,

- N-[2-ciclohexil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- N-[3-aminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- 5 N-[2-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- N-[2-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-bromo-tiofeno-2-carboxílico,
- N-[2-(2-hidróxi-carbonil-etil)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido(R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- 10 N-[2-(2-hidróxi-carbonil-etil)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido(R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- N-[2-(4-metóxi-carbonil-butil)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido(R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- 15 iodeto de N-[1-metil-1-(3,3-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepínio-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- 20 amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-il)-tetraidrofurano-3-carboxílico.

A invenção também refere-se a sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com as concretizações definidas acima e com os Exemplos.

- 25 A invenção também refere-se a composições farmacêuticas contendo um composto ou um sal fisiologicamente aceitável de um composto de acordo com as concretizações definidas acima e com os Exemplos, opcionalmente em conjunto com um ou mais veículos e/ou diluentes inertes.

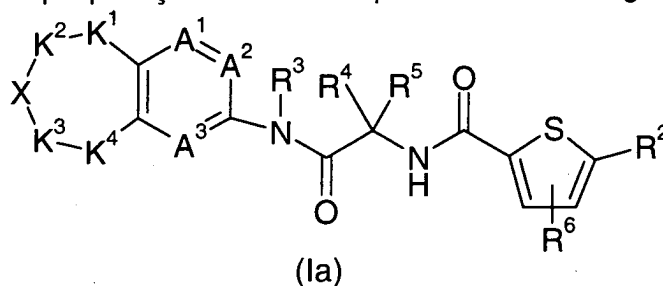
- 30 A invenção também refere-se ao uso de um composto ou de um sal fisiologicamente aceitável de um composto de acordo com as concretizações definidas acima e com os Exemplos, para a preparação de uma composição farmacêutica com um efeito inibidor em fator Xa e/ou um efeito inibi-

dor em proteases relacionadas à serina.

A invenção também refere-se a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que, por um método não químico, um composto ou um sal fisiologicamente aceitável de um composto de acordo com as concretizações definidas acima e com os Exemplos, é incorporado em um ou mais veículos e/ou diluentes inertes.

De acordo com a invenção, os compostos de fórmula geral (I) são obtidos por processos por si conhecidos, por exemplo, pelos processos seguintes:

10 (a) A preparação de um composto de fórmula geral (Ia)

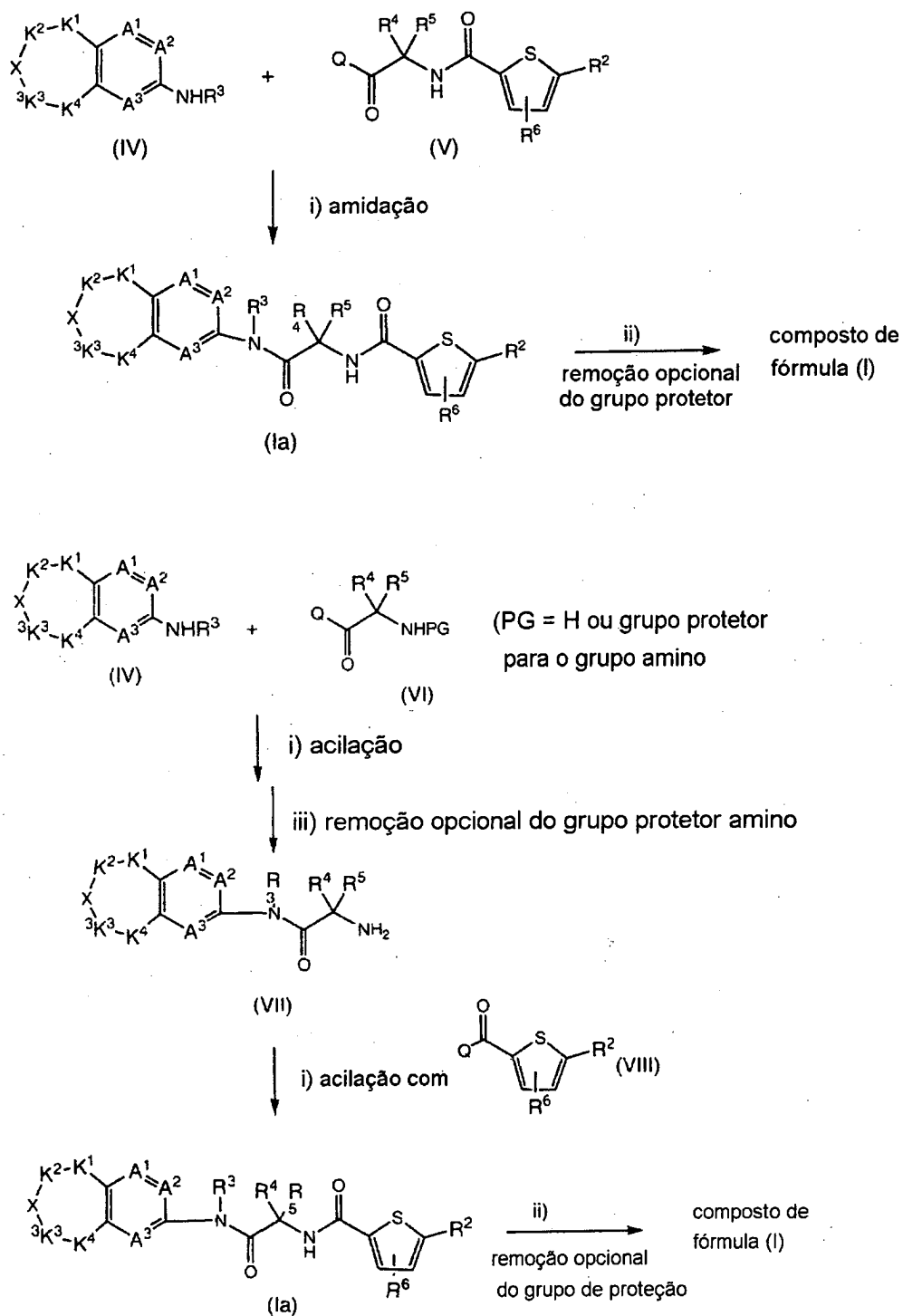


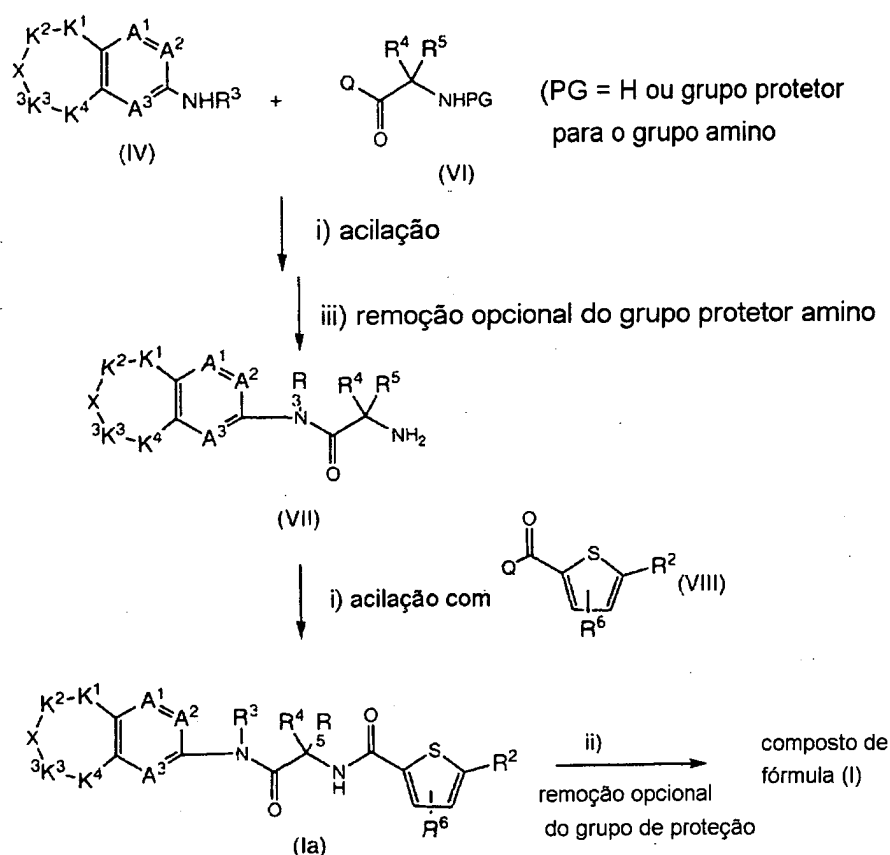
na qual A^1 a A^3 , K^1 a K^4 , X e R^1 a R^6 são conforme definidos na concretização 1,

e os quais, opcionalmente, podem estar protegidos em quaisquer grupos amina, hidróxi, carbóxi ou tiol presentes, pelos grupos de proteção usuais,

15 tais como, por exemplo, aqueles descritos em T.W. Greene, P.G.M. Wuts em "Protective Groups in Organic Synthesis" e os grupos de proteção dos quais podem ser clivados de uma maneira conhecida a partir da literatura, é descrita nos exemplos de concretização ou pode ser realizada, por exemplo, de acordo com um dos seguintes esquemas de fórmula 1 e 2:

Esquema 1



Esquema 2

em que

Q denota um grupo hidróxi ou C₁₋₄-alquilóxi, um átomo de halogênio ou um grupo alquilocarbonilóxi ou acilóxi e

PG denota um átomo de hidrogênio ou um grupo de proteção para a função amino conhecido a partir da literatura, tal como, por exemplo, um grupo terc-butoxicarbonila, benziloxicarbonila o trifluoroacetila.

As etapas de reação i) - iii) descritas nos Esquemas 1 e 2, por exemplo, podem ser realizadas conforme descrito nos Exemplos ou sob condições conhecidas a partir da literatura, como se segue:

i) acilação de uma amina (IV) ou (VII) com um ácido carboxílico (V) ou (VI) ou (VIII) opcionalmente ativado

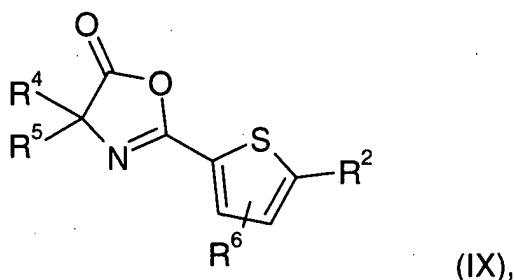
A acilação é realizada vantajosamente com um halogeneto ou anidrido correspondente, em um solvente, tal como cloreto de metileno, clorofórmio, tetracloreto de carbono, éter, tetraidrofurano, dioxano, benzeno, tolueno, acetonitrila, dimetilformamida, solução de hidróxido de sódio ou sulfolano, opcionalmente, na presença de uma base inorgânica ou orgânica, em

temperaturas entre -20 e 200°C, mas, de preferência, em temperaturas entre -10 e 160°C.

Entretanto, a acilação também pode ser realizada com o ácido livre, opcionalmente, na presença de um agente ativador de ácido ou de um agente desidratante, por exemplo, na presença de cloroformiato de isobutila, cloreto de tionila, trimetilclorossilano, cloreto de hidrogênio, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, tricloreto de fósforo, pentóxido de fósforo, 2-etóxi-1-etoxicarbonil-1,2-diidroquinolina (EEDQ), *N,N*-dícicloexilcarbodiimida, *N,N*-dícicloexilcarbodiimida/ácido canforsulfônico, *N,N*-dícicloexilcarbodiimida/*N*-hidróxi-succinimida ou 1-hidróxi-benzotriazol, *N,N*-carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametil-urônio/*N*-metil-morfolina, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametil-urônio/*N*-etil-diisopropilamina, hexafluorofosfato de *O*-pentafluorofenil-*N,N,N',N'*-tetrametil-urônio/trietilamina, *N,N*-tionildiimidazol ou trifenilfosfina/tetracloreto de carbono, em temperaturas entre -20 e 200°C, mas, de preferência, em temperaturas entre -10 e 160°C.

A acilação também pode ser realizada com um éster de ácido carboxílico (V) ou (VI) e a amina (IV), por ativação com trimetil-alumínio.

A acilação de um composto de fórmula geral (IV), no entanto, também pode ser realizada com um derivado de ácido carboxílico reativo de fórmula geral (IX)



na qual R^4 , R^6 e R^2 são conforme definidos na concretização 1. A acilação é, então, realizada de maneira conveniente em um solvente, tal como, por exemplo, tolueno, tetraidrofurano ou dimetilformamida, com a adição de um ácido, tal como ácido acético ou ácido canforsulfônico, ou, opcionalmente, na presença de um ácido de Lewis, tal como cloreto de zinco ou cloreto de cobre(II) e, opcionalmente, pela adição de bases de amina, tais como, por

exemplo, diisopropiletilamina, trietilamina ou N-metilmorfolina, em temperaturas entre -10 e 100°C, por exemplo, usando um forno de microondas ou conforme descrito em P. Wipf et al., *Helvetica Chimica Acta*, 69, 1986, 1153.

Os compostos de fórmula geral (IX) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral (V), de maneira conveniente, em um solvente ou mistura de solventes, tais como diclorometano, triclorometano, tetracloreto de carbono, benzeno, clorobenzeno, tolueno, xileno, hexametildissiloxano, éter, tetraidrofurano, dioxano, acetonitrila, piridina, opcionalmente, na presença de *N,N*-dícicloexilcarbodiimida, *N,N*-dícicloexilcarbodiimida/*N*-hidróxi-succinimida ou 1-hidróxi-benzotriazol, *N,N*-carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametil-urônio/*N*-metil-morfolina, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametil-urônio/*N*-etil-diisopropilamina, ou em anidrido acético, em temperaturas entre -20 e 200°C, mas, de preferência, em temperaturas entre -10 e 100°C.

Outros processos de acoplamento de amida são descritos, por exemplo, em P.D. Bailey, I.D. Collier, K.M. Morgan em "Comprehensive Functional Group Interconversions", Vol. 5, página 257 e seguintes, Pergamon 1995 ou em Volume Suplementar 22 a Houben-Weyl, Thieme Verlag, 2003, e na literatura aqui citada.

ii) ou iii) Clivagem de um grupo de proteção

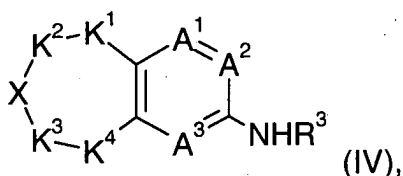
A clivagem subsequente opcional de qualquer grupo de proteção usado é realizada de maneira hidrolítica, por exemplo, em um solvente aquoso, por exemplo, em água, isopropanol/água, tetraidrofurano/água ou dioxano/água, na presença de um ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ou na presença de uma base de metal alcalino, tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio ou clivagem com éter, por exemplo, na presença de iodotrimetilsilano, em temperaturas entre 0 e 100°C, de preferência, em temperaturas entre 10 e 50°C.

No entanto, um grupo benzila, metóxi-benzila ou benzilóxi-carbonila pode ser clivado hidrogenoliticamente, por exemplo, com hidrogênio, na presença de um catalisador, tal como paládio/carvão em um solven-

te, tal como metanol, etanol, acetato de etila, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona ou ácido acético glacial, opcionalmente, com a adição de um ácido, tal como ácido clorídrico, em temperaturas entre 0 e 50°C, mas, de preferência, à temperatura ambiente, e sob uma pressão de hidrogênio de 0,1 a 0,7 MPa (1 a 7 bar), mas, de preferência, de 0,1 a 0,5 MPa (1 a 5 bar).

Um grupo de proteção, contudo, também pode ser clivado pelos processos descritos em T.W. Greene, P.G.M. Wuts em "Protective Groups in Organic Synthesis".

10 (b) Os compostos de fórmula geral



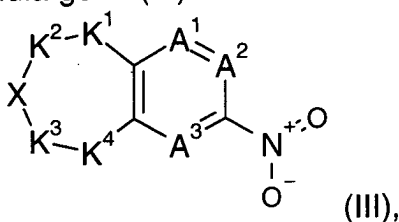
na qual A^1 , A^2 , A^3 , K^1 , K^2 , K^3 , K^4 , X e R^3 são conforme definidos na concretização 1, e

e que, opcionalmente, podem estar protegidos em quaisquer grupos amina, hidróxi, carbóxi ou tiol presentes, pelos grupos de proteção usuais, tais como, por exemplo, aqueles descritos em T.W. Greene, P.G.M. Wuts em "Protective Groups in Organic Synthesis" e os grupos de proteção dos quais podem ser clivados de uma maneira conhecida a partir da literatura, no curso da seqüência de síntese, para formar compostos de fórmula (I), são conhecidos a partir da literatura, ou suas sínteses são descritas nas concretizações exemplificativas, ou eles podem ser preparados, por exemplo, usando-se processos de síntese conhecidos a partir da literatura ou analogamente a processos de síntese conhecidos a partir da literatura, conforme descritos, por exemplo, em DE4429079, US4490369, DE3515864, US5175157, DE1921861, WO85/00808 ou em G. Bobowski et al., J.Heterocyclic Chem. 16, 1525, 1979 ou em P.D. Johnson et al., Bioorg. Med. Chem. Lett 2003, 4197. Fragmentos de ligação em ponte na porção de azepina, conforme mostrado nas fórmulas II-1 ou II-2, podem, por exemplo, ser preparados analogamente a J.W. Coe et al. J. Med. Chem., 2005, 48,

3474 ou J.W. Coe et al., pedido de patente norte-americano número US2005/0020616.

As modificações de benzazepina na fórmula II-3 ou II-4 podem ser preparadas, por exemplo, por oxidação usando ácido meta-
 5 cloroperbenzóico ou alquilação com um halogeneto de alquila a partir de precursores de benzepina adequados, conforme descrito na seção experimental.

Por exemplo, um composto de fórmula geral (IV), na qual R³ denota um átomo de halogênio e A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 e X são conforme
 10 definidos na concretização 1, pode ser preparado por redução do grupo nitro de um composto de fórmula geral (III)

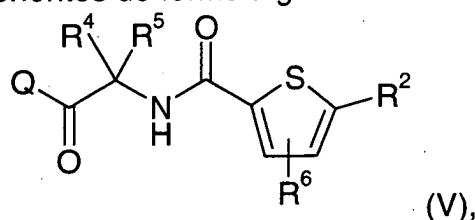


na qual A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 e X são conforme definidos na concretização 1, como se segue.

A redução do grupo nitro é realizada, por exemplo, de maneira
 15 conveniente, em um solvente ou mistura de solventes, tais como água, solução aquosa de cloreto de amônio, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, anidrido acético, com metais de base, tais como compostos de ferro, zinco, estanho ou enxofre, tais como sulfeto de amônio, sulfeto de sódio ou ditionito de sódio, ou por hidrogenação catalítica, por exemplo, sob uma pressão entre 0,05 e 10 MPa (0,5 e 100 bar),
 20 mas, de preferência, entre 0,1 e 5 MPa (1 e 50 bar), ou com hidrazina como agente redutor, convenientemente, na presença de um catalisador, tal como, por exemplo, níquel de Raney, carvão de paládio, óxido de platina, platina sobre fibras minerais ou ródio, ou com hidretos complexos, tais como hidreto de alumínio e lítio, borohidreto de sódio, ciano-borohidreto de sódio, hidreto
 25 de diisobutil-alumínio, de maneira conveniente em um solvente ou mistura de solventes, tais como água, metanol, etanol, isopropanol, pentano, hexano, cicloexano, heptano, benzeno, tolueno, xileno, acetato de etila, propiona-

to de metila, glicol, glicol dimetil éter, dietileneglicol dimetil éter, dioxano, tetraidrofurano, *N*-metilpirrolidinona ou *N*-etil-diisopropilamina, *N*-C₁₋₅-alquilmorfolina, *N*-C₁₋₅-alquilpiperidina, *N*-C₁₋₅-alquilpirrolidina, trietilamina, piridina, por exemplo, em temperaturas entre -30 e 250°C, mas, de preferência, entre 0 e 150°C.

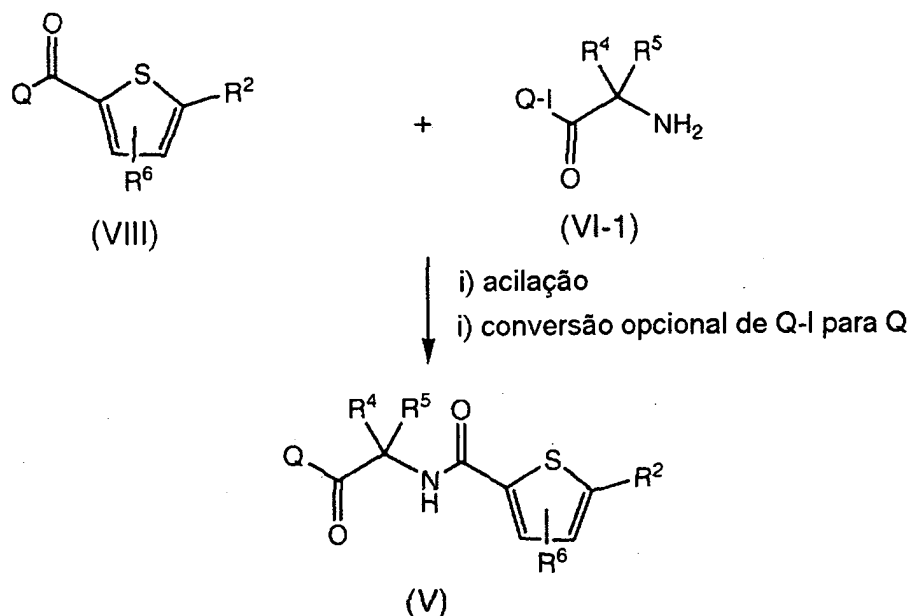
(c) Os componentes de fórmula geral



na qual R⁴, R⁵, R⁶ e R² são conforme definidos na concretização 1, e na qual

Q denota um grupo hidróxi ou C₁₋₄-alquilóxi, um átomo de halogênio ou um grupo alquiloxicarbonilóxi ou acilóxi

- o qual, opcionalmente, pode estar protegido em quaisquer grupos amina, hidróxi, carbóxi ou tiol presentes, pelos grupos de proteção usuais, tais como, por exemplo, aqueles descritos em T.W. Greene, P.G.M. Wuts em "Protective Groups in Organic Synthesis", e os grupos de proteção dos quais podem ser clivados de uma maneira conhecida a partir da literatura no curso da seqüência de síntese, para formar compostos de fórmula (I),
- são conhecidos a partir da literatura, ou a sua síntese é descrita nas concretizações exemplificativas, ou eles podem ser preparados, por exemplo, usando-se processos de síntese conhecidos a partir da literatura ou analogamente a processos de sínteses conhecidos a partir da literatura, conforme descrito, por exemplo,

Esquema 3

Por exemplo, eles também podem ser preparados de acordo com o Esquema 3, por reação de um composto (VIII) com uma amina (VI-1), na qual Q denota um grupo hidróxi ou C₁₋₄-alquilóxi, um átomo de halogênio ou um grupo alquilocarbonilóxi ou acilóxi e Q-I denotes um grupo hidróxi ou C₁₋₄-alquilóxi, o qual, opcionalmente, pode ser convertido em Q depois da etapa de acilação por saponificação e ativação conforme descrito acima. A acilação pode ser realizada de acordo com as condições de acilação descritas acima.

Os derivados de aminoácidos (VI-1) são conhecidos a partir da literatura ou podem ser preparados analogamente a processos conhecidos a partir da literatura conforme descrito nos Exemplos, por exemplo, a partir de derivados de aminoácidos obteníveis comercialmente.

Nas reações descritas anteriormente, quaisquer grupos reativos presentes, tais como grupos hidróxi, carbóxi, amina, alquilamino ou imino podem ser protegidos durante a reação por grupos de proteção convencionais, os quais são clivados novamente depois da reação.

Por exemplo, um grupo de proteção para um grupo hidróxi poderia ser o grupo metóxi, benzilóxi, trimetilsilila, acetila, benzoíla, *terc*-butila, tritila, benzila ou tetraidropiranila.

Grupos de proteção para um grupo carboxila poderia ser o grupo

trimetilsilila, metila, etila, *terc-butila*, benzila ou tetraidropiranila.

Um grupo de proteção para um grupo amina, alquilamino ou imino poderia ser o grupo acetila, trifluoroacetila, benzoíla, etoxicarbonila, *terc-butoxicarbonila*, benziloxicarbonila, benzila, metoxibenzila ou 2,4-dimetoxibenzila e, adicionalmente, para o grupo amina, o grupo ftalila.

Por exemplo, um grupo de proteção para um grupo etinila poderia ser o grupo trimetilsilila, difenilmetilsilila, *terc-butildimetilsilila* ou a 1-hidróxi-1-metil-etila.

Outros grupos de proteção, que podem ser usados, e sua remoção são descritos em T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 e 1999.

Qualquer grupo de proteção usado é, opcionalmente, clivado subsequêntemente, por exemplo, por hidrólise em um solvente aquoso, por exemplo, em água, isopropanol/água, tetraidrofurano/água ou dioxano/água, na presença de um ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico ou, na presença de uma base de metal alcalino, tal como, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou por meio de clivagem com éter, por exemplo, na presença de iodotrimetilsilano, em temperaturas entre 0 e 100°C, de preferência, em temperaturas entre 10 e 50°C.

Um grupo benzila, metoxibenzila ou benziloxicarbonila, no entanto, é clivado por hidrogenólise, por exemplo, por exemplo, com hidrogênio, na presença de um catalisador, tal como, paládio/carvão em um solvente, tal como metanol, etanol, acetato de etila, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona ou ácido acético glacial, opcionalmente, com a adição de um ácido, tal como ácido clorídrico, em temperaturas entre 0 e 50°C, mas, de preferência, à temperatura ambiente, e sob uma pressão de hidrogênio de 0,1 a 0,7 MPa (1 a 7 bar), mas, de preferência, 0,1 a 0,5 MPa (1 a 5 bar).

Um grupo metoxibenzila também pode ser clivado na presença de um agente oxidante, tal como nitrato de amônio e cério (IV), em um solvente, tal como cloreto de metileno, acetonitrila ou acetonitrila/água, em temperaturas entre 0 e 50°C, mas, de preferência, em temperatura ambiente.

Um grupo metóxi é convenientemente clivado na presença de

tribrometo de boro, em um solvente, tal como cloreto de metileno, em temperaturas entre -35 e -25°C.

Entretanto, um grupo 2,4-dimetoxibenzila é clivado, de preferência, em ácido trifluoroacético, na presença de anisol.

- 5 Um grupo *terc-butila* ou *terc-butiloxicarbonila* é clivado, de preferência, por tratamento com um ácido, tal como trifluoroacético ou ácido clorídrico, opcionalmente, usando um solvente, tal como, cloreto de metileno, dioxano ou éter.

- 10 Um grupo ftalila é clivado, de preferência, na presença de hidrazina ou de uma amina primária, tal como metilamina, etilamina ou *n*-butilamina, em um solvente, tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/água ou dioxano, em temperaturas entre 20 e 50°C.

- 15 Um grupo aliloxicarbonila é clivado por tratamento com uma quantidade catalítica de tetraquis-(trifenilfosfina)-paládio(0), de preferência, em um solvente, tal como tetraidrofurano, e, de preferência, na presença de um excesso de uma base, tal como morfolina ou 1,3-dimedona, em temperaturas entre 0 e 100°C, de preferência, à temperatura ambiente, e sob gás inerte, ou por tratamento com uma quantidade catalítica de cloreto de tris-(trifenilfosfina)-ródio(I), em um solvente, tal como etanol aquoso, e, opcionalmente, na presença de uma base, tal como 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano, em temperaturas entre 20 e 70°C.

Além disso, os compostos de fórmula geral (I) obtidos podem ser resolvidos em seus enantiômeros e/ou diastereômeros.

- 25 Portanto, por exemplo, os compostos de fórmula geral (I) obtidos, que ocorrem como racemados, podem ser separados por processos por si conhecidos (conforme Allinger N. L. e Eliel E. L. em "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) em seus enantiômeros ópticos e compostos de fórmula geral (I), com pelo menos 2 átomos de carbono assimétricos, podem ser resolvidos em seus diastereômeros, com base em suas
- 30 diferenças físico-químicas usando-se processos por si conhecidos, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracionada, e, se estes compostos forem obtidos em forma racêmica, eles podem, subsequente, ser

resolvidos nos enantiômeros, conforme mencionado acima.

Os enantiômeros são separados, de preferência, por separação em colina sobre fases quirais ou por recristalização a partir de um solvente opticamente ativo ou por reação com uma substância opticamente ativa que
5 forme sais ou derivados, tais como, por exemplo, ésteres ou amidas, com o composto racêmico, particularmente ácidos e os seus derivados ativados ou álcoois, e separação da mistura diastereomérica de sais ou derivados assim obtidos, por exemplo, com base em suas diferenças de solubilidade, embora os antípodas livres possam ser liberados a partir dos sais ou derivados diastereoméricos puros, pela ação de agentes adequados. Ácidos opticamente
10 ativos em uso comum são, por exemplo, as formas D e L de ácido tartárico ou de ácido dibenzoil-tartárico, ácido di-o-tolil-tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canforsulfônico, ácido glutâmico, ácido aspártico ou ácido quínico. Um álcool opticamente ativo pode ser, por exemplo, (+) ou (-)-mentol, e um grupo acila opticamente ativo em amidas, por exemplo, pode ser uma (+)- ou (-)-mentiloxicarbonila.

Além disso, os compostos de fórmula (I) obtidos podem ser convertidos nos seus sais, particularmente para uso farmacêutico, nos sais fisiologicamente aceitáveis, com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Ácidos que
20 podem ser usados para essa finalidade incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido maléico.

Além disso, se os novos compostos de fórmula (I) contiverem um
25 grupo carbóxi, se desejado, eles podem ser subsequentemente convertidos nos seus sais, com bases inorgânicas ou orgânicas, particularmente para uso farmacêutico, nos seus sais fisiologicamente aceitáveis. Bases adequadas para essa finalidade incluem, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, cicloexilamina, etanolamina, dietanolamina e trietanolamina.

30 Conforme já anteriormente mencionado, os compostos de fórmula geral (I) e os seus tautômeros, enantiômeros, diastereômeros e sais fisiologicamente aceitáveis têm valiosas propriedades farmacológicas, particu-

larmente uma atividade antitrombótica, que se baseia, de preferência, em um efeito sobre trombina ou fator Xa, por exemplo, em uma atividade inibidora de trombina ou inibidora de fator Xa, em um efeito de prolongamento sobre o tempo de aPTT e em um efeito inibidor sobre proteases de serina liberadas, tais como, por exemplo, uroquinase, fator VIIa, fator IX, fator XI e fator XII.

Os compostos listados na Seção Experimental foram investigados com relação a seu efeito sobre a inibição de fator Xa, como se segue:

Método:

A medição de cinética de enzima com substrato cromogênico. A quantidade de *p*-nitroanilina (pNA) liberada a partir do substrato cromogênico incolor por fator Xa humano é determinada fotometricamente a 405 nm. Ela é proporcional à atividade da enzima usada. A inibição da atividade da enzima pela substância de teste (em relação ao solvente de controle) é determinada em várias concentrações de substância de teste e a partir disto a CI_{50} é calculada, como a concentração que inibe o fator Xa usado em 50%.

Material:

Tampão de tris(hidróxi-metil)-aminometano (100 mmols) e cloreto de sódio (150 mmols), pH 8,0 mais 1 mg/mL Fração V de Albumina Humana, Fator Xa livre de protease (Calbiochem), Atividade específica: 217 UI/mg, concentração final: 7 UI/mL para cada mistura de reação.

Substrato S 2765 (Chromogenix), concentração final: 0,3 mM/L (1 KM) para cada mistura de reação.

Substância de teste: concentração final de 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 μ mol/L.

Procedimento:

10 μ L de uma solução de partida concentrada 23,5 vezes da substância de testes ou solvente (controle), 175 μ L de tampão TRIS/HSA e 25 μ L de uma solução de trabalho de 65,8 U/L de Factor Xa são incubados durante 10 minutos a 37°C. Depois da adição de 25 μ L de solução de trabalho de S 2765 (2,82 mmols/L), a amostra é medida em um fotômetro (SpectraMax 250) a 405 nm durante 600 segundos a 37°C.

Avaliação:

1. Determinação do aumento máximo (delta OD/minutos) sobre 21 pontos de medição.
2. Determinação da % de inibição com base no controle de solvente.
- 5 3. Traçado de uma curva de dosagem/atividade (% de inibição versus concentração de substância).
4. Determinação da CI_{50} por interpolação do valor de X (concentração de substância) da curva de dosagem/atividade em $Y = 50\%$ de inibição.

10 Todos os compostos testados tiveram um valor de CI_{50} de menos do que $100 \mu\text{mols/L}$.

Os compostos preparados de acordo com a invenção são, em geral, bem-tolerados.

15 Em vista de suas propriedades farmacológicas, os novos compostos e os seus sais fisiologicamente aceitáveis são adequados para a prevenção e o tratamento de doenças trombóticas venosas e arteriais, tais como, por exemplo, a prevenção e o tratamento de trombose de veia profunda da perna, para a prevenção de reoclusões depois de operações de *desvio* ou de angioplastia (PT(C)A) e oclusão em doenças arteriais periféricas, e para a prevenção e o tratamento de embolia pulmonar, coagulação intravascular disseminada e sépsi severa, para a prevenção e o tratamento de DVT em pacientes com COPD exacerbada, para o tratamento de colite ulcerativa, para a prevenção e o tratamento de trombose coronária, para a prevenção de derrame e a oclusão de derivações.

25 Em adição, os compostos de acordo com a invenção são adequados para o suporte antitrombótico no tratamento trombolítico, tais como, por exemplo, com alteplase, reteplase, tenecteplase, estafiloquinase ou estreptoquinase, para a prevenção de restenose de longo prazo depois de PT(C)A, para a prevenção e o tratamento de eventos isquêmicos em pacientes com todas as formas de doenças cardíacas coronarianas, para a prevenção de metástase e do crescimento de tumores e de processos inflamatórios, por exemplo, no tratamento de fibrose pulmonar, para a prevenção e o tratamento de artrite reumatóide, para a prevenção e o tratamento de ade-

30

sões de tecido dependentes de fibrina e/ou a formação de tecido cicatricial e para a promoção de processos de cura de ferimentos.

Em vista de suas propriedades farmacológicas, os novos compostos e seus sais fisiologicamente aceitáveis são também adequados para o tratamento de Doença de Alzheimer e de Doença de Parkinson. Uma explicação para isso se origina, por exemplo, a partir das constatações seguintes, a partir das quais pode-se concluir que os inibidores de trombina ou inibidores de fator Xa, por inibição da formação de trombina ou da atividade de trombina, podem ser drogas valiosas para o tratamento de Doença de Alzheimer e de Doença de Parkinson. Estudos clínicos e experimentais indicam que mecanismos neurotóxicos, por exemplo, a inflamação que está associada com a ativação de proteases da cascata de coagulação, estão envolvidos na morte de neurônios seguindo lesão cerebral. Vários estudos apontam para o envolvimento de trombina em processos neurodegenerativos, por exemplo, seguindo um derrame, operações de *desvio* repetidas ou lesão cerebral traumática. Uma atividade de trombina aumentada tem sido demonstrada alguns dias depois de dano a nervo periférico, por exemplo. Também foi mostrado que a trombina provoca uma retração de neurito, assim como a proliferação de glia, e apoptose em culturas primárias de células de neurônios e de neuroblastomas (para um resumo, ver: *Neurobiol. Aging* **2004**, 25(6), 783-793). Além disso, vários estudos *in vitro* nos cérebros de pacientes com Doença de Alzheimer indicaram que a trombina desempenha um papel na patogênese desta doença (*Neurosci. Lett.* **1992**, 146, 152-54). Uma concentração de trombina imunorreativa tem sido detectada em placas de neuritos nos cérebros de pacientes com Doença de Alzheimer. Demonstrou-se *in vitro* que a trombina também desempenha um papel na regulação e na estimulação da produção da "Proteína Precursora de Amiloide" (APP), assim como na clivagem de da APP em fragmentos que podem ser detectados nos cérebros de pacientes com Doença de Alzheimer. Além disso, demonstrou-se que a ativação microglial induzida por trombina conduz, *in vivo*, à degeneração de neurônios dopaminérgicos nigrais. Essas constatações conduzem a se concluir que a ativação microglial, desencadeada por subs-

tância(s) endógena(s), tais como trombina, por exemplo, estão envolvidas no processo neuropatológico da morte celular de neurônios dopaminérgicos do tipo que ocorre em pacientes com Doença de Parkinson (*J. Neurosci.* **2003**, *23*, 5877-86).

- 5 A dosagem necessária para se conseguir um tal efeito é, apropriadamente, de 0,01 a 3 mg/Kg, de preferência, de 0,03 a 1,0 mg/Kg, por rota intravenosa, e de 0,03 a 30 mg/Kg, de preferência, de 0,1 a 10 mg/Kg, por rota oral, em cada caso administrados 1 a 4 vezes ao dia.

- 10 Para essa finalidade, os compostos de fórmula (I), preparados de acordo com a invenção, podem ser formulados, opcionalmente, em conjunto com outras substâncias ativas, com um ou mais veículos e/ou diluentes inertes convencionais, por exemplo, com amidos de milho, lactose, glicose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, água, água/etanol, água/glicerol, água/sorbitol, água/poliétileno glicol, propileno glicol, álcool cetil-estearílico, carboximetilcelulose ou substâncias graxas, tais como gordura sólida ou suas misturas adequadas, para produzir preparações galênicas convencionais, tais como comprimidos plenos ou revestidos, cápsulas, pós, suspensões ou supositórios.

- 20 Os novos compostos e os seus sais fisiologicamente aceitáveis podem ser usados terapeuticamente em conjunção com ácido acetilsalicílico, com inibidores de agregação de plaquetas, tais como antagonistas de receptor de fibrinogênio (por exemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban, roxifiban), com ativadores fisiológicos e inibidores do sistema de coagulação e os seus análogos recombinantes (por exemplo, proteína C, TFPI, antitrombina), com inibidores de agregação induzida por ADP (por exemplo, clopidogrel, ticlopidina), com antagonistas de receptor de P₂T (por exemplo, cangrelor) ou com antagonistas de receptor de trombozano/inibidores de sintetase combinados (por exemplo, terbogrel).

30 **Seção Experimental**

Os Exemplos que se seguem pretendem ilustrar a invenção, sem restringir o seu escopo.

Como uma regra, pontos de fusão e/ou espectros de IV, UV, ^1H -NMR e/ou massa foram obtidos para os compostos preparados. A menos se afirmado de maneira diferente, valores de R_f foram determinados usando-se placas de TLC 60 F₂₅₄ de sílica-gel recém preparadas (E. Merck, Darmstadt, Item número 1.05714) sem câmara de saturação. Os valores de R_f dados sob o cabeçalho Alox foram determinados usando-se placas de TLC 60 F₂₅₄ de óxido de alumínio recém preparadas (E. Merck, Darmstadt, Item número 1.05713) sem câmara de saturação. Os valores de R_f dados sob o cabeçalho Fase reversa - 8 (FR-8) foram determinados usando-se placas de TLC F_{254s} de FR-8 recém preparadas (E. Merck, Darmstadt, Item número 1.15684) sem câmara de saturação. As razões dadas para os eluentes se referem a unidades em volume dos solventes em questão. Para cromatográfica, foi usada sílica-gel feita por Messrs Millipore (MATREX[®], 35-70 μm). A menos que seja fornecida informação mais detalhada, com relação à configuração, não está claro se os produtos são estereoisômeros puros ou misturas de enantiômeros e diastereômeros.

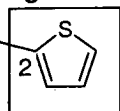
As abreviações seguintes são usadas nas descrições de teste:

	BOC	terc-butoxicarbonila		
	DIPEA	<i>N</i> -etil-diisopropilamina		
20	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida		
	sat.	saturado		
	h	hora(s)		
	HATU	Hexafluorofosfato	de	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio
25	NaHMDS	Hexametildissilazida de sódio		
	i. vac.	<i>in vacuo</i>		
	conc.	concentrado		
	min	minuto(s)		
	NMM	<i>N</i> -metil-morfolina		
30	R_f	Fator de retenção		
	Tr	Tempo de retenção		
	TBTU	Tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N'</i> -tetrametilurônio		

TEA trietilamina
 TFA Ácido trifluoroacético
 TF Tetraidrofurano.

O termo "tiofen-2-ila" ou "tien-2-ila" denota o grupo mostrado a

5 seguir:



Os dados de HPLC-EM foram obtidos sob as seguintes condições:

Método 1:

10 Espectrômetro de massa Waters ZQ2000, auto-amostrador Gilson G215, HP1100 HPLC e detector com arranjo de diodos.

A fase móvel usada foi:

A: água com TFA a 0,10%

B: acetonitrila com TFA a 0,10%

15	tempo em min	%A	%B	taxa de escoamento em mL/min
	0,00	95	5	1,00
	0,40	95	5	1,00
	4,00	2	98	1,00
	4,35	2	98	1,00
20	4,50	95	5	1,00

A fase estacionária usada foi uma coluna X-Terra EM C18, 3,5 µm, 4,6 mm x 50 mm.

A detecção com arranjo de diodos foi realizada em uma faixa de comprimentos de onda de 210-500 nm.

25 Método 2:

Waters Alliance 2695, PDA Detector 2996, ZQ 2002

A fase móvel usada foi:

A: água com TFA a 0,10%

B: acetonitrila com TFA a 0,10%

	tempo em min	%A	%B	taxa de escoamento em mL/min
	0,00	95	5	1,00
	0,10	95	5	1,00
	3,10	2	98	1,00
5	4,50	2	98	1,00
	5,00	95	5	1,00

A fase estacionária usada foi uma coluna Waters X-Terra EM C18, 2,5 μ m, 4,6 mm x 30 mm.

Método 3:

10 Waters Alliance 2695, PDA Detector 2996

A fase móvel usada foi:

A: água com TFA a 0,13%

B: acetonitrila com TFA a 0,10%

	tempo em min	%A	%B	taxa de escoamento em mL/min
15	0,00	95	5	1,00
	0,75	95	5	1,00
	5,25	2	98	1,00
	5,75	2	98	1,00
	6,05	95	5	1,00
20	6,55	95	5	1,00

A fase estacionária usada foi uma coluna Varian Microsorb 100 C18; 3,5 μ m; 4,6 mm x 50 mm.

Método 3a:

Waters Alliance 2695, PDA Detector 2996

25 A fase móvel usada foi:

A: água com TFA a 0,1%

B: acetonitrila com TFA a 0,1%

	tempo em min	%A	%B	taxa de escoamento em mL/min
	0,00	95	5	1,00
	0,1	95	5	1,00
	3,1	2	98	1,00
5	4,5	2	98	1,00
	5,0	95	5	1,00

A fase estacionária usada foi uma coluna Varian Microsorb 100 C18; 2,5 μ m; 4,6 mm x 30 mm.

Método 4:

10 Agilent 1100

A fase móvel usada foi:

A: água com ácido fórmico a 0,10%

B: acetonitrila com ácido fórmico a 0,10%

	tempo em min	%A	%B	taxa de escoamento em mL/min
15	0,00	95	5	1,60
	4,50	10	90	1,60
	5,00	10	90	1,60
	5,50	90	10	1,60

A fase estacionária usada foi uma coluna Zorbax StableBond C18; 3,5 μ m ; 4,6 mm x 75 mm.

20

Método 5:

Waters Alliance 2695, PDA Detector 2996

A fase móvel usada foi:

A: água com TFA a 0,1%

25 B: acetonitrila com TFA a 0,1%

	tempo em min	%A	%B	taxa de escoamento em mL/min
	0,00	95	5	5,00
	0,20	95	5	5,00
	1,35	2	98	5,00
30	1,55	2	98	5,00
	1,65	95	5	5,00
	1,85	95	5	5,00

A fase estacionária usada foi uma coluna Interchim HS Strategy 5 C18-2; 5 µm; 4,6 mm x 50 mm.

Método 6:

Waters Alliance 26905, PDA Detector 996

5 A fase móvel usada foi:

A: água com TFA a 0,1%

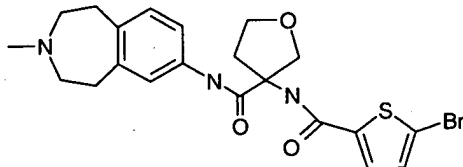
B: acetonitrila com TFA a 0,1%

	tempo em min	%A	%B	taxa de escoamento em mL/min
	0,00	95	5	2,00
10	0,10	95	5	2,00
	2,10	2	98	2,00
	3,00	2	98	2,00
	3,25	95	5	2,00

15 A fase estacionária usada foi uma coluna MerckChromolith SpeedRod RP-18e; 4,6 mm x 50 mm.

Exemplo 1

Amida do ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino] -N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-tetraidrofurano-3-carboxílico



(a) 7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d] [azepina]

20 8,4 g (29,0 mmols) de 3-trifluoroacetil-7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina são suspensos sob uma atmosfera de nitrogênio em 80 ml de metanol e combinados com 5 mL de solução de NaOH (50%) e agitados durante duas horas a 70°C.

O metanol é removido por destilação usando-se o evaporador rotativo, o resíduo é combinado com água e extraído com *terc-butil* etil éter. A fase orgânica é lavada com solução de NaOH (50%) e solução de cloreto de sódio saturada, seca sobre sulfato de sódio e evaporada à securo em vácuo.

Rendimento: 5,1 g (91%)

Valor de R_f : 0,28 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{10}H_{12}N_2O_2$ (192,22)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 193$

(b) 3-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina

- 5 5,0 g (26,0 mmols) de 7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] [a-
zepina são misturados em 9,8 mL (260,1 mols) de ácido fórmico com 15,5
mL (208,1 mmols) de solução de formalina em água (37%), com agitação, à
temperatura ambiente, e agitados durante uma noite a 70°C. A mistura de
reação é tornada alcalina com solução de NaOH (50%), enquanto se resfria
10 com um banho de gelo e extraída com *terc*-butil metil éter. A fase orgânica é
seca sobre sulfato de sódio e evaporada à secura em vácuo.

Rendimento: 4,8 g (90%)

Valor de R_f : 0,65 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206,24)

- 15 Espectro de massa: $(M+H)^+ = 207$

(c) 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina

- 4,8 g (23,2 mmols) de 3-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo
[d] azepina são dissolvidos em 45 mL de metanol e combinados com 400 mg
Pd/C 10%. A mistura é hidrogenada em um aparelho Parr, à temperatura
20 ambiente, à pressão de hidrogênio de 0,3 MPa (3 bar), durante 5 horas. A
seguir, o catalisador é removido por filtração e o filtrado é reduzido por eva-
poração em vácuo.

Rendimento: 3,9 g (96%)

Valor de R_f : 0,36 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 98:2)

- 25 $C_{11}H_{16}N_2$ (176,26)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 177$

(d) Cloridrato de ácido 3-amino-tetraidrofuran-3-carboxílico

- 3,5 g (15,1 mmols) de ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-
tetraidrofuran-3-carboxílico são dissolvidos em 150 mL de ácido clorídrico 1
30 M e agitados durante uma hora, à temperatura ambiente. A seguir, a mistura
de reação é liofilizada.

Rendimento: 2,5 g (100%)

$C_5H_9NO_3 \cdot HCl$ (167,59)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 132

(e) Ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino] -tetraidrofuran-3-carboxílico

- 5 3,1 g (14,9 mmols) de ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico em 50 mL diclorometano são combinados com 5,4 mL (74,6 mmols) de cloreto de tionila com agitação à temperatura ambiente e agitados durante 3,5 h, em temperatura de refluxo. A seguir, a mistura de reação é evaporada à secura.
- 10 2,5 g (14,9 mmols) de cloridrato de ácido 3-amino-tetraidrofuran-3-carboxílico são dissolvidos em 2,0 mL (14,9 mmols) de TEA e 150 mL de acetonitrila e combinados com 5,9 mL (22,4 mmols) de *N,O*-bis-(trimetilsilil)-trifluór-acetamida com agitação e refluxados durante 4 h com agitação. A mistura de reação é combinada com 4,1 mL (29,8 mmols) de TEA e a solução do cloreto de ácido preparado em 50 mL de acetonitrila, agitados durante
- 15 15 min à temperatura de refluxo, e, então, resfriados lentamente para a temperatura ambiente. A seguir, a mistura é evaporada à secura em vácuo, o resíduo é combinado com água e solução de carbonato de sódio 2 M e lavado com dietil éter. A fase aquosa é ajustada para pH 1 com 20 mL de ácido clorídrico concentrado, o precipitado é filtrado sob sucção e seco a
- 20 50°C no armário de secagem à vácuo.

Rendimento: 3,6 g (75%)

$C_{10}H_{10}BrNO_4S$ (320,16)

Espectro de massa: $(M-H)^-$ = 318/320 (isótopos de bromo)

- (f) Amida do ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino] -*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrofuran-3-carboxílico
- 25

- 700,0 mg (2,19 mmols) de ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetraidrofuran-3-carboxílico são combinados com 890,0 mg (2,34 mmols) de HATU e 601,0 µL (5,47 mmols) de NMM em 10 mL de DMF com agitação à temperatura ambiente e agitados durante 10 min. A seguir,
- 30 385,0 mg (2,19 mmols) de 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilamina são adicionados e a mistura é agitada durante uma noite a 65°C. A mistura de reação é combinada com água e solução de hidrogeno carbonato

de sódio saturada, o precipitado é removido por filtração e purificado por cromatografia sobre óxido de alumínio (eluente: diclorometano/etanol 100:0 a 98:2).

Rendimento: 850,0 mg (81%)

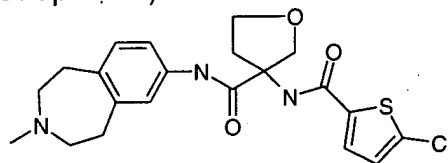
5 Valor de R_f : 0,62 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{21}H_{24}BrN_3O_3S$ (478,40)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 478/480 (isótopos de bromo)

Exemplo 2

Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino] -N-(3-metil-2,3,4,5-
10 tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-tetraidrofuran-3-carboxílico



(a) 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetraidrofuran-3-carboxilato de benzila

1,59 g (9,8 mmols) de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico são dissolvidos em 30 mL de DMF e agitados com 3,61 g (10,7 mmols) de 3-amino-tetraidrofuran-3-carboxilato de benzila e 3,46 g (10,8 mmols) de TBTU e 4,3 mL (39 mmols) de NMM, à temperatura ambiente, durante 20 h. A seguir, a mistura é reduzida por evaporação e purificada por cromatografia sobre sílica-gel (eluente: diclorometano/etanol 100:0 a 94:6).

Rendimento: quantitativo

20 Valor de R_f : 0,59 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 9:1)

$C_{17}H_{16}ClNO_4S$ (365,83)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 366/368 (isótopos de cloro)

(b) Ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetraidrofuran-3-carboxílico

25 3,6 g (9,8 mmols) de 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetraidrofuran-3-carboxilato de benzila são dissolvidos em 60 mL de etanol e combinados com 39,1 mL (39,1 mmols) de solução de hidróxido de sódio aquosa 1 M e agitados durante 6 h, à temperatura ambiente. Depois de evaporação em vácuo, o resíduo é combinado com ácido clorídrico aquoso 1 M,

enquanto se resfia com um banho de gelo, o precipitado é filtrado sob sucção e seco a 60°C, no armário de secagem à vácuo.

Rendimento: 2,5 g (91%)

Valor de R_f : 0,13 (sílica-gel; diclorometano/etanol 9:1)

5 $C_{10}H_{10}ClNO_4S$ (275,71)

Espectro de massa: $(M-H)^-$ = 274/276 (isótopos de cloro)

(c) Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-tetraidrofurano-3-carboxílico

10 Preparado analogamente ao Exemplo 2(a) a partir de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetraidrofurano-3-carboxílico e 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina, com TBTU e TEA em THF, à temperatura ambiente, com purificação subsequente por cromatografia com óxido de alumínio (eluente: diclorometano/etanol 100:0 a 97:3).

Rendimento: 67%

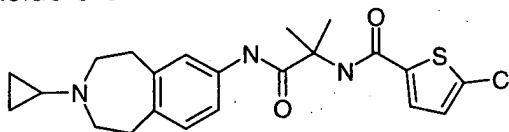
15 Valor de R_f : 0,63 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$ (433,95)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 434/436 (isótopos de cloro)

Exemplo 3

20 N-[1-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



(a) 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4H-oxazol-5-ona

1,0 g (4,0 mmols) de ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico em 30 mL de anidrido acético são agitados durante uma hora, a 85°C. A seguir, a mistura de reação é evaporada à secura.

25 Rendimento: 927,3 mg (100%)

$C_9H_8ClNO_2S$ (229,68)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 230

(b) N-[1-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

30 200,0 μ L (10,0 μ mol) de uma solução 0,05 M de 2-(5-cloro-

tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4*H*-oxazol-5-ona em tolueno/ácido acético 9:1, são combinados com 200,0 µL (10,0 µmols) de uma solução 0,05 M de 3-ciclopropil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilamina em DMF e 1,7 µL (10,0 µmols) de DIPEA, aquecidos a 80°C durante uma noite e deixados re-

5 pousar durante 2 dias, à temperatura ambiente. A solução de reação é filtrada através de óxido de alumínio básico e o filtrado é reduzido por evaporação em vácuo

Rendimento: quantitativo

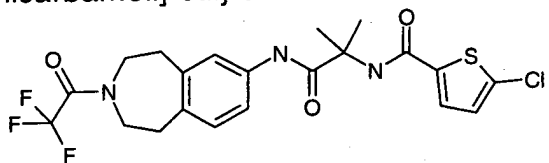
Valor de Tr: 3,31 min (HPLC-EM, método 1)

10 C₂₂H₂₆ClN₃O₂S (431,99)

Espectro de massa: (M+H)⁺ = 432/434 (isótopos de cloro)

Exemplo 4

N-{1-metil-1-[3-(2,2,2-trifluór-acetil)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



15 (a) Ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico

4,5 g (27,7 mmols) de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico são combinados com 8,0 mL (110,7 mmols) de cloreto de tionila em 250 mL de diclorometano, com agitação à temperatura ambiente, e agitados durante 3 horas, à temperatura de refluxo. A seguir, a mistura de reação é evaporada à

20 securo.

2,9 g (27,7 mmols) de ácido 2-amino-isobutírico são combinados com 8,0 mL (30,4 mmols) de *N,O*-bis-(trimetilsilil)-trifluór-acetamida em 300 mL acetonitrila com agitação, e agitou-se durante 3,5 h, à temperatura de refluxo. A mistura de reação é combinada com 8,5 mL (60,9 mmols) de TEA

25 e a solução do cloreto de ácido preparado em 75 mL acetonitrila, agitada durante 15 min à temperatura de refluxo, e, então, lentamente resfriada para temperatura ambiente. A mistura de reação é evaporada à securo em vácuo, o resíduo é misturado com água e solução de carbonato de sódio 2 M e lavado com dietil éter. A fase aquosa é ajustada para pH 1 com 20 mL de áci-

do clorídrico concentrado, o precipitado é filtrado sob sucção e seco a 50°C, no armário de secagem à vácuo.

Rendimento: 5,9 g (86%)

$C_9H_{10}ClNO_3S$ (247,70)

5 Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 248/250 (isótopos de cloro)

(b) N-{1-metil-1-[3-(2,2,2-trifluór-acetil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

Preparado analogamente ao Exemplo 2-c a partir ácido 2-[(5-cloro-tiofeno-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico e 3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-amina com TBTU e NMM em DMF, à temperatura ambiente, com filtração subsequente através de óxido de alumínio.

Rendimento: (95%)

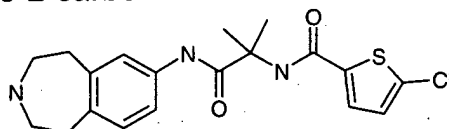
Valor de R_f : 0,65 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 9:1)

15 $C_{21}H_{21}ClF_3N_3O_3S$ (487,92)

Espectro de massa: $(M-H)^+$ = 486/488 (isótopos de cloro)

Exemplo 5

N-[1-metil-1-(2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



20 500,0 mg (1,03 mmols) de N-{1-metil-1-[3-(2,2,2-trifluór-acetil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico são combinados com 637,0 mg (4,61 mmols) de carbonato de potássio em 15 mL de metanol e 10 mL de água com agitação, à temperatura ambiente, e agitados durante 3 horas, à temperatura de refluxo.

25 A mistura de reação é reduzida por evaporação em vácuo, o resíduo é combinado com água, o precipitado é removido por filtração e seco no armário de secagem à vácuo, a 50°C.

Rendimento: 340,0 mg (85%)

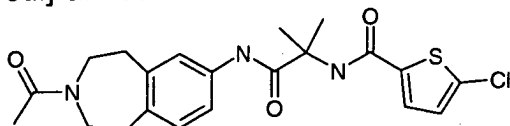
30 Valor de R_f : 0,20 (sílica-gel; diclorometano/metanol/solução de amônia concentrada = 80:20:2)

$C_{19}H_{22}ClN_3O_2S$ (391,92)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 390/392 (isótopos de cloro)

Exemplo 6

5 N-[1-(3-acetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



100,0 mg (0,26 mmol) de 5-cloro-tiofeno-2-ácido carboxílico N-[1-metil-1-(2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida são combinados com 43,0 μ L (0,31 mmol) de TEA e 27,0 μ L (0,29 mmol) de anidrido acético em 5 mL de THF com agitação, à temperatura ambiente, e agitados durante duas horas, à temperatura ambiente. A mistura de reação é misturada com água, o precipitado é removido por filtração e seco no armário de secagem à vácuo, a 50°C.

Rendimento: 80,0 mg (72%)

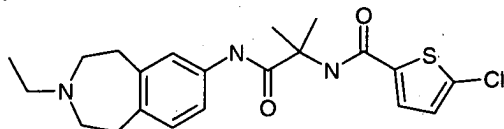
15 Valor de R_f : 0,90 (sílica-gel; diclorometano/metanol/solução de amônia concentrada = 80:20:2)

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$ (433,95)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 434/436 (isótopos de cloro)

Exemplo 7

20 N-[1-(3-etil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



100,0 mg (0,26 mmol) de N-[1-metil-1-(2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico em 5 mL de acetona são combinados com 74,0 mg (0,54 mmol) de carbonato de potássio e 21,0 μ L (0,26 mmol) de iodo-etano com agitação, à temperatura ambiente, e agitados durante 3 h, à temperatura de refluxo. A mistura de reação é misturada com água, à temperatura ambiente, o precipitado é removido por filtração e seco no armário de secagem à vácuo, a 50°C.

Rendimento: 60,0 mg (56%)

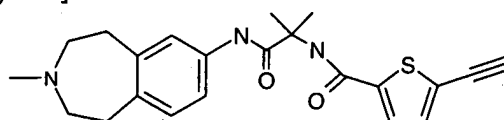
Valor de R_f : 0,30 (sílica-gel; diclorometano/metanol/solução de amônia concentrada = 80:20:2)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ (419,97)

5 Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 420/422 (isótopos de cloro)

Exemplo 8

Amida do ácido 5-etinil-N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-tiofeno-2-carboxílico



(a) 5-Trimetilsililetinil-tiofeno-2-carboxilato de etila

10 Sob uma atmosfera de argônio, uma solução de 32,5 g (138,0 mmols) de 5-bromo-tiofeno-2-carboxilato de etila em 320 mL de acetonitrila e 640 mL de THF é combinada com 1,3 g (7,0 mmols) de iodeto de cobre (I) e 39,0 g (276,0 mmols) de trimetil-silil-acetileno com agitação, a mistura é agitada durante 5 min e, então, 5,6 g (7,0 mmols) de 1,1-bis-(difenilfosfino)-
15 ferroceno-dicloro-paládio(II))-PdCl₂ em um complexo com CH₂Cl₂ 1/1 e 57,4 mL (414,0 mmols) de TEA são adicionados. A mistura de reação é agitada durante uma noite, à temperatura ambiente, reduzida por evaporação em vácuo, o resíduo é combinado com acetato de etila e lavado com solução de amônia (5%) e água. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evapo-
20 rada à secura em vácuo. O resíduo é combinado com dietil éter, o precipitado é filtrado sob sucção e seco.

Rendimento: quantitativo

Valor de R_f : 0,71 (sílica-gel; éter de petróleo/acetato de etila = 8:2)

$C_{12}H_{16}O_2SSi$ (252,41)

25 Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 253

(b) Ácido 5-etinil-tiofeno-2-carboxílico

A solução de 36,2 g (114,0 mmols) de 5-trimetilsilaniletinil-tiofeno-2-carboxilato de etila em 185 mL de etanol é combinada com 730,0 mL (1,46 mol) de solução de hidróxido de sódio aquosa 2 M e agitada duran-
30 te uma noite, a 50°C. A mistura de reação é evaporada à secura em vácuo,

combinada com água e lavada com diclorometano. A fase aquosa é acidificada com ácido clorídrico aquoso 6 M, enquanto se resfria com um banho de gelo, o precipitado é removido por filtração e seco a 50°C, no armário de secagem à vácuo.

5 Rendimento: 8,9 g (41%)

Valor de R_f : 0,64 (RP-8; metanol/solução de NaCl (5%) = 6:4)

$C_7H_4O_2S$ (152,17)

Espectro de massa: $(M-H)^- = 151$

(c) 2-[(5-etinil-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propionato de metila

10 Uma solução de 6,0 g (39,4 mmols) de ácido 5-etinil-tiofeno-2-carboxílico em 180 mL de THF é combinada com 20,6 mL (118,3 mmols) de DIPEA e 13,9 g (43,3 mmols) de TBTU com agitação e agitada durante 10 min. A seguir, 6,1 g (39,4 mmols) de cloridrato de 2-amino-isobutirato de metila são adicionados e a mistura é agitada durante uma noite, à temperatura

15 ambiente. A mistura de reação é evaporada à secura em vácuo, misturada com acetato de etila e lavada com água e solução de hidrogeno carbonato de sódio (5%). A fase orgânica é seca com sulfato de sódio e reduzida por evaporação em vácuo.

Rendimento: 9,3 g (94%)

20 Valor de R_f : 0,71 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 9:1)

$C_{12}H_{13}NO_3S$ (251,30)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 252$

(d) Ácido 2-[(5-etinil-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico

25 9,3 g (37,1 mmols) de 2-[(5-etinil-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propionato de metila são dissolvidos em 550 mL de água e 370 mL THF e combinados com 74,2 mL (74,2 mmols) de solução de hidróxido de lítio aquosa 1 M e agitados durante duas horas, à temperatura ambiente. THF é removido por destilação em vácuo, e o resíduo é extraído com diclorometano. A fase aquosa é acidificada com ácido clorídrico aquoso 3 M, o

30 precipitado é removido por filtração e seco a 50°C, no armário de secagem à vácuo.

Rendimento: 8,4 g (95%)

Valor de R_f : 0,20 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 9:1)

$C_{11}H_{11}NO_3S$ (237,28)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 238$

e) 2-(5-etinil-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4*H*-oxazol-5-ona

- 5 Preparado analogamente ao Exemplo 3-a a partir de ácido 2-[(5-etinil-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico em anidrido acético, a 65°C, com purificação subsequente por cromatografia sobre sílica-gel, com o eluente (éter de petróleo/acetato de etila = 2:1).

Rendimento: 3,1 g (84%)

- 10 Valor de R_f : 0,67 (sílica-gel; éter de petróleo/acetato de etila = 7:3)

$C_{11}H_9NO_2S$ (219,26)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 220$

f) Amida do ácido 5-etinil-N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-tiofeno-2-carboxílico

- 15 Uma solução de 150,0 mg (0,7 mmol) de 2-(5-etinil-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4*H*-oxazol-5-ona em 7,5 mL de tolueno e 850,0 µL de ácido acético é combinado com uma solução de 134,2 mg (0,8 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilamina em 8,5 mL de DMF com agitação e agitados durante uma noite, a 65°C. A mistura de reação é evaporada à secura em vácuo, dissolvida em diclorometano e etanol e filtrada através de óxido de alumínio. O filtrado é combinado com água, o precipitado é filtrado sob sucção e seco a 55°C, no armário de secagem à vácuo.

Rendimento: 260,0 mg (96%)

Valor de R_f : 0,43 (RP-8; metanol/solução de NaCl (5%) = 6:4)

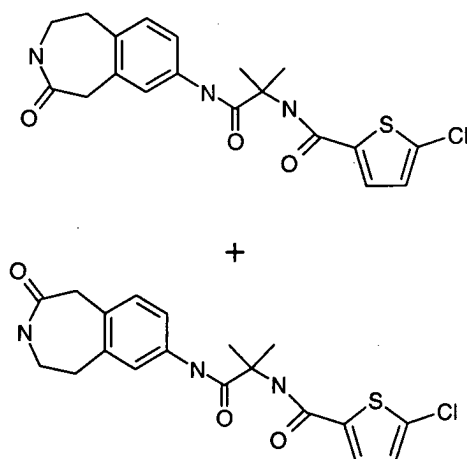
- 25 $C_{22}H_{25}N_3O_2S$ (395,52)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 396$

Exemplo 9

N-[1-metil-1-(4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico /

- 30 N-[1-metil-1-(2-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



(a) 3-trifluoroacetil-7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina

12,5 g (51,39 mmols) de 3-trifluoroacetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina em 30 mL de anidrido acético são dissolvidos em 18,9 ml (352,0 mmols) de ácido sulfúrico (conc.) e à -5°C a 0°C , lentamente combinados com 3,6 mL (51,39 mmols) de ácido nítrico (65%) e agitados durante uma hora, a 0°C . A mistura de reação é adicionada à água, extraída com acetato de etila, a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada à securo. O resíduo é recristalizado a partir de etanol.

Rendimento: 10,4 g (70%)

10 Valor de R_f : 0,78 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 95:5)

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (288,22)

Espectro de massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 289$

(b) 7-nitro-2,3,4,5-tetraidrobenzo [d] azepin-3-carboxilato de terc-butila

15 5,0 g (17,34 mmols) de 3-trifluoroacetil-7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina em 50 mL de THF são combinados com 10,4 mL (20,81 mmols) de solução de hidróxido de sódio 2 M e agitados durante 30 min, à temperatura ambiente. A solução de reação é combinada com 1,88 g (17,69 mmols) carbonato de sódio e 5,0 mL de água e enquanto se resfia com um banho de gelo, uma solução de 3,98 g (18,21 mmols) de dicarbonato de diterc-butila em 15 mL de THF é adicionada dosadamente e a mistura é agitada durante uma hora, à temperatura ambiente. A seguir, a matéria insolúvel é removida por filtração, o filtrado é combinado com acetato de etila e lavado com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca

20

sobre sulfato de sódio e o filtrado é evaporado à secura em vácuo.

Rendimento: quantitativo

Valor de R_f : 0,81 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{15}H_{20}N_2O_4$ (292,33)

5 Espectro de massa: (M-isobuteno + H)⁺ = 237

(c) 8-nitro-1,3,4,5-tetraidrobenzo [d] azepin-2-ona/7-nitro-1,3,4,5-tetraidrobenzo [d] azepin-2-ona

- 5,1 g (17,3 mmols) 7-nitro-2,3,4,5-tetraidrobenzo [d] azepina-3-carboxilato de terc-butila em 50 mL de acetato de etila e 70 mL de água são combinados com 8,9 g (41,63 mmols) de metaperiodato de sódio, 0,54 g (2,60 mmols) cloreto de rutênio * H₂O com agitação vigorosa e agitados durante 3,5 h, à temperatura ambiente. A seguir, a matéria insolúvel é removida por filtração, o filtrado é combinado com acetato de etila e lavado com solução de dissulfito de sódio (10%) e solução de cloreto de sódio saturada.
- 15 A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e o filtrado é evaporado à secura em vácuo. O resíduo é dissolvido em 60 mL de diclorometano, 6,0 mL de TFA são adicionados e a mistura é agitada durante uma noite. A solução de reação é evaporada à secura em vácuo, combinada com diclorometano, lavada com água e solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada, seca
- 20 sobre sulfato de sódio e evaporada à secura em vácuo.

Rendimento: 2,3 g (65%)

Valor de R_f : 0,52 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 9:1)

$C_{10}H_{10}N_2O_3$ (206,20)

Espectro de massa: (M+H)⁺ = 207

- 25 (d) 8-amino-1,3,4,5-tetraidrobenzo [d] azepin-2-ona / 7-amino-1,3,4,5-tetraidrobenzo [d] azepin-2-ona

- 2,3 g (11,2 mmols) de 8-nitro-1,3,4,5-tetraidrobenzo [d] azepin-2-ona/7-nitro-1,3,4,5-tetraidrobenzo [d] azepin-2-ona são dissolvidos em 40 mL de metanol e combinados com 300 mg Pd/C 10%. A mistura é hidrogenada em um aparelho Parr, à temperatura ambiente, à pressão de hidrogênio de 0,3 MPa (3 bar), durante 17 horas. A seguir, o catalisador é removido por filtração e o filtrado é reduzido por evaporação em vácuo.
- 30

Rendimento: 1,51 g (77%)

Valor de R_f : 0,10 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{10}H_{12}N_2O$ (176,22)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 177$

- 5 (e) N-[1-metil-1-(4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico /
N-[1-metil-1-(2-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

- 10 Preparados analogamente ao Exemplo 1 a partir de ácido 2-[(5-cloro-tiofeno-2-il)-carbonilamino-2-metil-propiónico com HATU, NMM e 8-amino-1,3,4,5-tetraidrobenzo [d] azepin-2-ona/7-amino-1,3,4,5-tetraidrobenzo [d] azepin-2-ona em DMF com purificação subsequente por cromatografia sobre sílica-gel com o eluente (diclorometano/etanol 100:0 a 92:8).

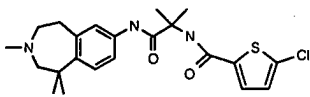
- 15 Rendimento: quantitativo

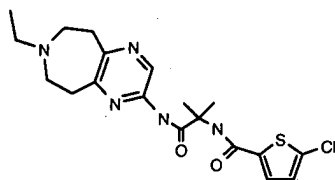
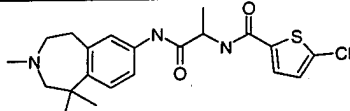
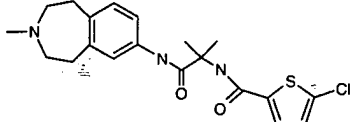
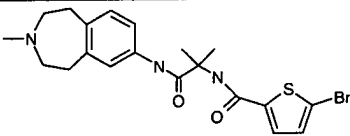
Valor de R_f : 0,40 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 9:1)

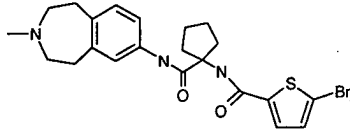
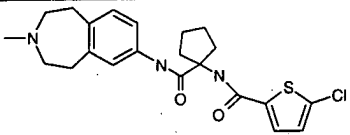
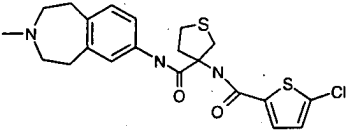
$C_{19}H_{20}ClN_3O_3S$ (405,90)

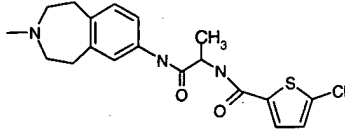
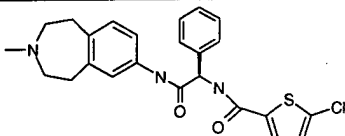
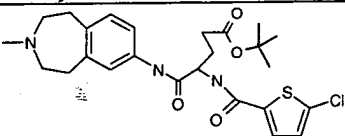
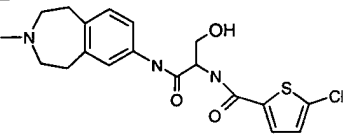
Espectro de massa: $(M+H)^+ = 406/408$ (isótopos de cloro)

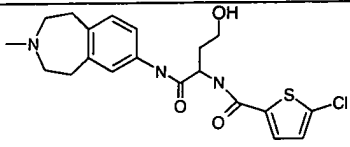
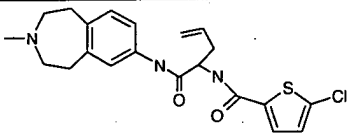
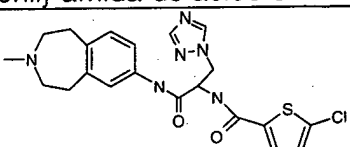
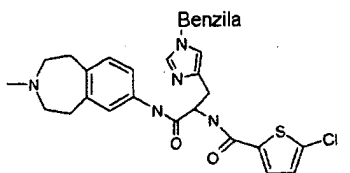
- 20 Os seguintes compostos podem ser preparados analogamente ao Exemplo 1:

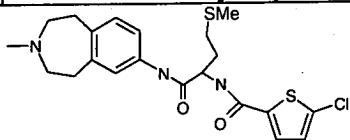
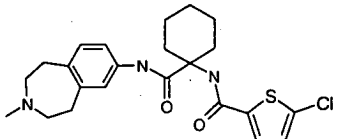
Nº	Fórmula estrutural	Rendimen- to da últi- ma etapa	Pico(s) de massa	Valores de R_f ou de Tr
	Nome			
10		68%	$(M+H)^+ =$ 434/436 (isóto- pos de cloro)	0,33 (RP-8; metanol: solução de NaCl a 5% = 6:4)
	N-[1-metil-1-(1,1,3-trimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			

Nº	Fórmula estrutural	Rendimen- to da últi- ma etapa	Pico(s) de massa	Valores de R _f ou de Tr
	Nome			
11		1%	(M+H) ⁺ = 422/424 (isótopos de clo- ro)	0,17 (RP-8; metanol: solução de NaCl a 5% = 6:4)
	N-[1-(7-etil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazino [2,3-d] azepin-2-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
12		100%	(M+H) ⁺ = 420/422 (isótopos de clo- ro)	3,29 min (HPLC- EM) método 1
	N-[1-(1,1,3-trimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
13		64%	(M+H) ⁺ = 406/408 (isótopos de clo- ro)	0,40 (RP-8; metanol: solução de NaCl a 5% = 6:4)
	N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
14		99%	(M+H) ⁺ = 450/452 (isótopos de bromo)	0,40 (RP-8; metanol: solução de NaCl a 5% = 6:4)

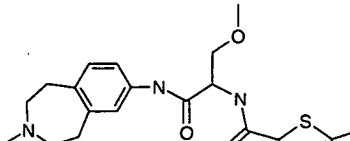
Nº	Fórmula estrutural	Rendimen- to da últi- ma etapa	Pico(s) de massa	Valores de R _f ou de Tr
	Nome			
	N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico			
18		42%	(M+H)+= 476/78 (isótopos de bromo)	0,61 (óxido de alumíni- o; diclorom eta- no/etanol = 95:5)
	Amida do ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico			
19		75%	(M+H)+= 432/34 (isótopos de clo- ro)	0,32 (RP-8; metanol/ solução de NaCl a 5% = 6:4)
	Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico			
20		62%	(M+H)+= 450/52 (isótopos de clo- ro)	
	Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-tetrahidrotiofeno-3-carboxílico			

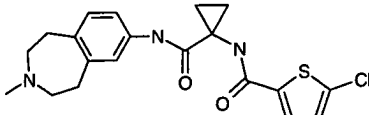
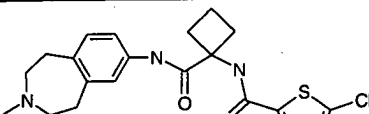
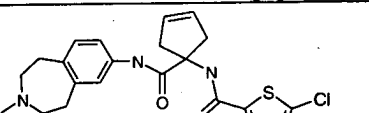
Nº	Fórmula estrutural	Rendimen- to da últi- ma etapa	Pico(s) de massa	Valores de R _f ou de Tr
	Nome			
21		48%	(M+H)+= 392/94 (isótopos de clo- ro)	
	N-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil]-etil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
22		26%	(M-H)-= 452/4 (isótopos de clo- ro)	0,45 (RP-8; metanol/ solução de NaCl a 5% = 6:4)
	N-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil]-1-fenil-metil)-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
23		57%	(M+H)+= 506/08 (isótopos de clo- ro)	
	N-[3-terc-butoxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil]-propil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
24		2%	(M+H)+= 408/10 (isótopos de clo- ro)	0,48 (RP-8; metanol/ solução de NaCl a 5% = 6:4)
	N-[2-hidróxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil]-etil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			

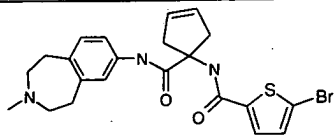
Nº	Fórmula estrutural	Rendimen- to da últi- ma etapa	Pico(s) de massa	Valores de R _f ou de Tr
	Nome			
25		20%	(M+H)+= 422/24 (isótopos de clo- ro)	0,51 (RP-8; metanol/ solução de NaCl a 5% = 6:4)
	N-[3-hidróxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoi]-propil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
26		71%	(M+H)+= 418/20 (isótopos de clo- ro)	
	N-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoi]-but-3-enil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
27		55%	(M+H)+= 459/61 (isótopos de clo- ro) (M-H)-= 457/9 (isótopos de clo- ro)	0,46 (RP-8; metanol/ solução de NaCl a 5% = 6:4)
	N-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoi]-etil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
28				

Nº	Fórmula estrutural	Rendimen- to da últi- ma etapa	Pico(s) de massa	Valores de R _f ou de Tr
	Nome			
	N-[2-(1-benzil-imidazol-4-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] aze- pin-7-ilcarbamoil]-etil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
29		54%	(M+H)+= 452/54 (isótopos de clo- ro)	
	N-[3-metilsulfanil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7- ilcarbamoil] -propil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
34		8%	(M+H)+= 446/8 (isótopos de cloro)	0,79 (óxido de alumí- nio; diclo- rometa- no/etanol = 95:5)
	Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5- tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-il)-cicloexano-1-carboxílico			

Os seguintes compostos podem ser preparados analogamente
ao Exemplo 2:

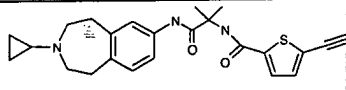
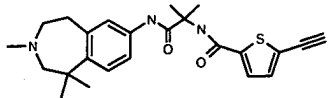
Nº	Fórmula estrutural	Rendimen- to da últi- ma etapa	Pico(s) de massa	Valores de R _f ou de Tr
	Nome			
15		86%	(M+H) ⁺ = 422/424 (isótopos de clo- ro)	0,52 (óxido de alumí- nio; diclo- rometano / etanol = 95:5)

Nº	Fórmula estrutural	Rendimen- to da últi- ma etapa	Pico(s) de massa	Valores de R _f ou de Tr
	Nome			
	N-[2-metóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
30		40%	(M+H) ⁺ = 404/406 (isótopos de cloro)	0,41 (RP-8; metanol/ solução de NaCl a 5% = 6:4)
	Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-ciclopropano-1-carboxílico			
31		60%	(M+H) ⁺ = 418/420 (isótopos de cloro)	0,62 (síli- ca-gel di- clorometa- no/etanol/ amônia = 80:20:2)
	Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-ciclobutano-1-carboxílico			
32		70%	(M+H) ⁺ = 430/32 (isótopos de cloro) (M-H) ⁻ = 428/30 (isótopos de cloro)	0,34 (RP-8; metanol/ solução de NaCl a 5% = 6:4)
	Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-ciclopent-3-eno-1-carboxílico			

Nº	Fórmula estrutural	Rendimen- to da últi- ma etapa	Pico(s) de massa	Valores de R _f ou de Tr
	Nome			
33		85%	(M+H)+= 474/6 (isótopos de bro- mo)	0,32 (RP-8; metanol/ solução de NaCl a 5% = 6:4)
Amida do ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-ciclopent-3-eno-1-carboxílico				

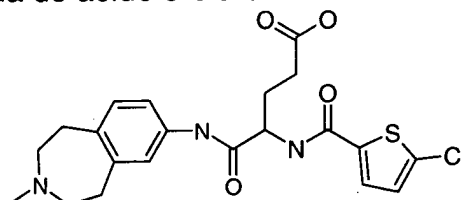
Os seguintes compostos podem ser preparados analogamente ao Exemplo 8:

ao Exemplo 6.

Nº	Fórmula estrutural	Rendimen- to da últi- ma etapa	Pico(s) de mas- sa	Valores de R _f ou de Tr
Nome				
16		quantita- tivo	(M+H) ⁺ = 422	3,27 min (HPLC- EM; mé- todo 2)
Amida do ácido 5-etinil-N-[1-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetraidro-4H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-tiofeno-2-carboxílico				
17		quantita- tivo	(M+H) ⁺ = 424	3,29 min (HPLC- EM; mé- todo 2)
Amida do ácido 5-etinil-N-[1-metil-1-(1,1,3-trimetil-2,3,4,5-tetraidro-4H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-tiofeno-2-carboxílico				

Exemplo 35

N-[3-hidroxycarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil] propilamida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



- 5 93 mg (0,15 mmol) de N-[3-terc-butoxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil]-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico são combinados com 1 mL ácido trifluoroacético em 1 mL de diclorometano, com agitação à RT, e agitados durante 1,5 h, à temperatura ambiente e concentrados por evaporação.

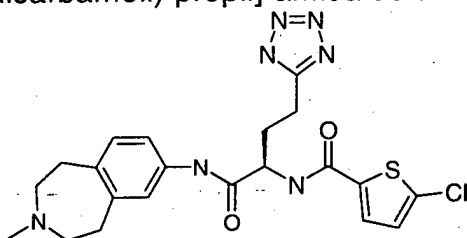
Rendimento: 78,0 mg (92%)

- 10 $C_{21}H_{24}ClN_3O_4S$ (449,959)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 450/52 (isótopos de cloro)

Exemplo 36

N-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



- 15 (a) Ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-ciano-butírico

- 5,0 g (20,3 mmols) de (R)-N- α -(terc-butoxicarbonil)-D-glutamina são combinados com 2,30 ml (24,3 mmols) de anidrido acético em 55 ml de piridina com agitação, à temperatura ambiente, e agitados durante 20 h. A mistura de reação é reduzida por evaporação em vácuo, o resíduo é combinado com acetato de etila e lavado 3 vezes com ácido cítrico a 5% e 3 vezes com solução saturada de NaCl. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e concentrada por evaporação em vácuo. A seguir, ela é purificada por cromatografia sobre sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 90:10).

Rendimento: 3,16 g (68%)

Valor de R_f : 0,3 (sílica-gel; diclorometano/metanol = 9:1)

$C_{10}H_{16}N_2O_4$ (228,25)

Espectro de massa: $(M-H)^- = 227$

(b) (R)-[3-ciano-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-carbamato de terc-butila

1,0 g (4,0 mmols) de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-ciano-butírico é dissolvido em 10 mL DMF e agitado com 1,29 g (4,03 mmols) de TBTU e 2,79 mL (20,1 mmols) de TEA, à temperatura ambiente, durante 30 min. A seguir, 1,0 g (4,01 mmols) de 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilamina é adicionado e a mistura é agitada durante uma noite a 35°C. A mistura de reação é evaporada à secua em vácuo e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio e reduzida por evaporação em vácuo. A seguir, ela é purificada por cromatografia sobre sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 95:5).

15 Rendimento: 450 mg (29%)

Valor de R_f : 0,15 (sílica-gel; diclorometano/metanol = 95:5)

$C_{21}H_{30}N_4O_3$ (386,49)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 387$

(c) (R)-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-propil]-carbamato de terc-butila

200 mg (0,52 mmol) de (R)-[3-ciano-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil] carbamato de terc-butila são colocados em 1 mL de DMF e combinados com 80 mg (1,23 mmol) de azida de sódio e 66 mg (1,23 mmol) de cloreto de amônio. A mistura de reação é agitada durante uma noite a 100°C, a seguir, acidificada com TFA e separada usando-se material RP (eluente: água/acetonitrila 95 :5 => 5:95).

Rendimento: 49,8 mg (18%)

$C_{21}H_{31}N_7O_3$ (429,53)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 430$

(d) (R)-2-amino-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-il)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-butiramida

49,8 mg (90 μ mol) de (R)-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo

[d] azepin-7-ilcarbamoil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-carbamato de terc-butila são agitados em 1 mL de ácido clorídrico aquoso 2 M, a 50°C, durante 2,5 h e, a seguir, evaporados à secura.

Rendimento: 32,7 mg (89%)

5 $C_{16}H_{23}N_7O$ (329,41)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 330$

(e) N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

13 mg (0,08 mmol) de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico são dissolvidos em 0,5 mL de DMF, misturados, à temperatura ambiente, com 26 mg (0,08 mmol) de TBTU e 50 μ L (0,45 mmol) de NMM e agitados durante 15 min. Uma solução de 32 mg (0,08 mmol) de (R)-2-amino-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)-butiramida em 1 mL de DMF é adicionada à mistura de reação e ela é agitada durante uma noite, à temperatura ambiente. A mistura de reação é acidificada com TFA, separada por cromatografia através de material RP (eluente: água/acetonitrila 95:5 => 5:95) e, a seguir, liofilizado.

Rendimento: 18,8 mg (40%)

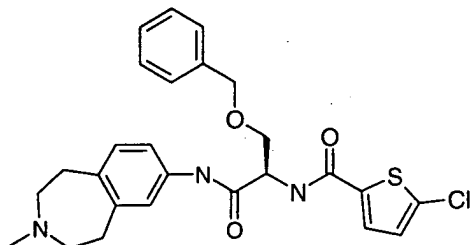
Valor de Tr: 2,29 min (HPLC-EM; método 2)

20 $C_{21}H_{24}ClN_7O_2S$ (473,99)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 474/6$ (isótopos de cloro)

Exemplo 37

N-[2-benzilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



25 (a) (R) 2-amino-3-benzilóxi-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d] azepin-7-il)-propionamida

0,117 g (0,60 mmol) de ácido (R)-3-benzilóxi-2-terc-butoxicarbonilamino-propionico são reagidos analogamente ao Exemplo 2

(a) com 0,116 g (0,66 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilamina, TBTU, DIPEA em THF. A seguir, o grupo de proteção de BOC é clivado analogamente ao Exemplo 1 (d), tornado básico com hidróxido de sódio e extraído com acetato de etila.

5 Rendimento: quantitativo

Valor de R_f : 0,48 (RP-8; metanol/solução de NaCl a 5% = 6 : 4)

$C_{21}H_{27}N_3O_2$ (353,46)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 354$

(b) N-[2-benzilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoyl)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

10 0,117 g (0,72 mmol) de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico são combinados com 0,26 mL (3,60 mmols) de cloreto de tionila e 0,01 mL de DMF em 15 mL de diclorometano com agitação, à temperatura ambiente, e refluxados durante duas horas, com agitação. A seguir, a mistura de reação

15 é reduzida por evaporação em vácuo.

0,230 g (0,65 mmol) de (R) 2-amino-3-benzilóxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-propionamida em 10 mL de THF são combinados com 0,27 mL (1,95 mmol) de TEA e a solução do cloreto de ácido preparada em 10 mL de THF, à temperatura ambiente, com agitação e

20 agitada durante 15 horas. A seguir, a mistura é diluída com acetato de etila, lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e concentrada por evaporação em vácuo. A purificação é realizada por cromatografia através de óxido de alumínio (eluente: diclorometano/etanol 100:0 => 98.5:1.5)

Rendimento: 0,14 g (43%)

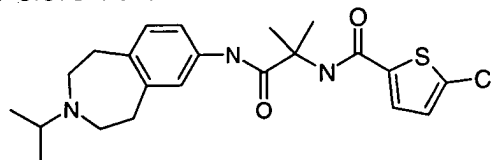
25 Valor de R_f : 0,81 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{26}H_{28}ClN_3O_2S$ (498,04)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 498/00$ (isótopos de cloro)

Exemplo 38

N-[1-(3-isopropil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



(a) 3-isopropil-7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina

- 5 0,96g (5,00 mmols) de 7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] a-
zepina e 0,404 mL (5,50 mmols) de acetona são dissolvidos em 20 mL de
THF, a seguir, 0,414 mL (7,50 mmols) de ácido acético e 0,10 g de ácido p-
toluenossulfônico são adicionados e a mistura é agitada durante 30 min, à
temperatura ambiente. À temperatura ambiente, 1,378 g (6,50 mmols) triace-
tói-borohidreto de sódio são adicionados e agitados durante 23 h. A seguir,
10 a mistura é tornada alcalina com solução saturada de hidrogeno carbonato
de sódio e extraída com acetato de etila, a seguir, a fase orgânica é seca
com sulfato de sódio e concentrada por evaporação em vácuo.

Rendimento: quantitativo

- 15 $C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234,29)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 235$

(b) 3-isopropil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina

- Preparado analogamente ao Exemplo 1 (c), a partir de 3-
isopropil-7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina em metanol com
20 Pd/C 10%, à temperatura ambiente. A seguir, o produto é concentrado por
evaporação.

Rendimento: 0,920 g (89%)

Valor de R_f : 0,14 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 9:1)

$C_{13}H_{20}N_2$ (204,31)

- 25 Espectro de massa: $(M+H)^+ = 205$

(c) N-[1-(3-isopropil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-
ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

Preparado analogamente ao Exemplo 1(f) a partir de 3-isopropil-
2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina e de ácido 2-[(5-cloro-tiofen-

2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico com HATU e NMM em DMF, à temperatura ambiente, com subsequente cromatografia através de óxido de alumínio (eluente: diclorometano/etanol 98:2) e através de material RP (Zorbax StableBond C18; 7 µm 220 g; eluente: água/acetonitrila/ácido fórmico = 5 95:5:0,1 => 10:90:0,1) e liofilização.

Rendimento: 0,386 g (40%)

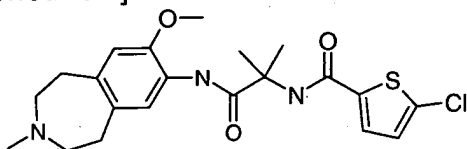
Valor de R_f : 0,70 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{22}H_{28}ClN_3O_2S$ (434,0)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 434/6$ (isótopos de cloro)

10 Exemplo 39

N-[1-(8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



(a) 2,2,2-trifluor-1-(7-metóxi-8-nitro-1,2,4,5-tetraidrobenzo [d] aze-
pin-3-il)-etanona

15 1,30 g (4,27 mmols) de 2,2,2-trifluor-1-(7-hidróxi-8-nitro-1,2,4,5-tetraidrobenzo [d] azepin-3-il)-etanona são dissolvidos em 20 mL de DMF. À temperatura ambiente, 0,59 g (4,27 mmols) de carbonato de potássio e 0,26 mL (4,27 mmols) de iodeto de metila são adicionados e a mistura é agitada durante uma noite. A seguir, filtra-se e o filtrado é concentrado por evapora-
20 ção em vácuo, o resíduo é triturado com água e filtrado sob sucção e seco no secador de ar circulante, a 45°C.

Rendimento: 1,30 g (96%)

Valor de R_f : 0,59 (sílica-gel; éter de petróleo/acetato de etila = 1:1)

$C_{13}H_{13}F_3N_2O_4$ (318,25)

25 Espectro de massa: $(M+H)^+ = 319$

(b) 7-metóxi-8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina

1,30 g (4,08 mmols) de 2,2,2-trifluor-1-(7-metóxi-8-nitro-1,2,4,5-tetraidrobenzo [d] azepin-3-il)-etanona e 3,06 mL (6,13 mmols) de solução de hidróxido de sódio 2 M são dissolvidos em 20 mL de THF, à temperatura

ambiente, e agitados durante 3 horas. A seguir, a mistura é concentrada por evaporação em vácuo, diluída com água e extraída com terc-butil metil éter. A fase orgânica é lavada com solução de hidróxido de sódio a 50% e solução saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio e concentrada por evaporação em vácuo.

Rendimento: 0,87 g (96%)

Valor de R_f : 0,15 (sílica-gel; éter de petróleo/acetato de etila = 1:1)

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222,24)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 223$

- 10 (c) 7-metóxi-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina

Preparado analogamente ao Exemplo 1 (b), a partir 7-metóxi-8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina e de solução aquosa de formalina em ácido fórmico.

Rendimento: 0,80 g (86%)

- 15 Valor de R_f : 0,59 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (236,27)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 237$

- (d) 8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina

Preparado analogamente ao Exemplo 1 (c), a partir de 7-metóxi-

- 20 3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina com Pd/C 10% em metanol.

Rendimento: 0,67 g (96%)

Valor de R_f : 0,63 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{12}H_{18}N_2O$ (236,27)

- 25 Espectro de massa: $(M+H)^+ = 207$

- (e) N-[1-(8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoi)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

- 30 Preparado analogamente ao Exemplo 1 (f), a partir 8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina e de ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico com HATU e NMM em DMF, à temperatura ambiente. A seguir, a mistura é concentrada por evaporação em vácuo e purificada por cromatografia através de sílica-gel (eluente: dicloro-

metano/etanol 100:0 => 98:2).

Rendimento: 0,55 g (63%)

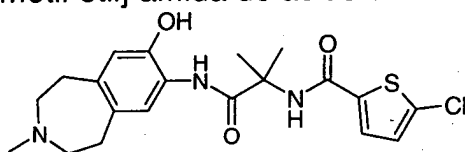
Valor de R_f : 0,61 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_3S$ (435,97)

5 Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 436/8 (isótopos de cloro)

Exemplo 40

N-[1-(8-hidróxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



(a) 1-(7-benzilóxi-8-nitro-1,2,4,5-tetraidrobenzo [*d*] azepin-3-il)-2,2,2-

10 triflúor-etanona

1,30 g (4,27 mmols) de 2,2,2-triflúor-1-(7-hidróxi-8-nitro-1,2,4,5-tetraidrobenzo [*d*] azepin-3-il)-etanona é colocado em 20 mL de DMF e, à temperatura ambiente, 0,65 g (4,70 mmols) de carbonato de potássio e 0,508 mL (4,27 mmols) de brometo de benzila são adicionados e a mistura é agitada durante 3 horas. A seguir, ela é filtrada e o filtrado é concentrado por evaporação em vácuo, o resíduo é triturado com água, filtrado sob sucção e seco a 45°C, no secador de ar circulante.

Rendimento: 1,67 g (99%)

Valor de R_f : 0,64 (sílica-gel; éter de petróleo/acetato de etila = 7:3)

20 $C_{19}H_{17}F_3N_2O_4$ (394,34)

Espectro de massa: $(M+NH_4)^+$ = 412

(b) 7-benzilóxi-8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepina

Preparado analogamente ao Exemplo 39 (b), a partir de 1-(7-benzilóxi-8-nitro-1,2,4,5-tetraidrobenzo [*d*] azepin-3-il)-2,2,2-triflúor-etanona.

25 Rendimento: 1,04 g (83%)

Valor de R_f : 0,46 (sílica-gel; éter de petróleo/acetato de etila = 3:7)

$C_{17}H_{18}N_2O_3$ (298,34)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 299

(c) 7-benzilóxi-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina

Preparado analogamente ao Exemplo 1 (b), a partir de 7-benzilóxi-8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina e solução aquosa de formalina em ácido fórmico.

5 Rendimento: 1,08 g (99%)

Valor de R_f : 0,8 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312,36)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 313$

(d) 8-amino-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ol

10 0,50 g (1,60 mmol) de 7-benzilóxi-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-benzo [d] azepina é dissolvido em 20 mL de metanol e combinados
com 100 mg de Pd/C 10%. A hidrogenação é realizada em um aparelho
Parr, à temperatura ambiente, à pressão de hidrogênio de 0,3 MPa (3 bar),
durante duas horas. A seguir, o catalisador é removido por filtração e o filtra-
15 do é concentrado por evaporação em vácuo.

Rendimento: 0,26 g (84%)

Valor de R_f : 0,1 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{11}H_{16}N_2O$ (192,26)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 193$

20 (e) N-[1-(8-hidróxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-
ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

Preparado analogamente ao Exemplo 1 (f), a partir de 8-amino-
3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ol e de ácido 2-[(5-cloro-
tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico com HATU e NMM em DMF, à
25 temperatura ambiente. A seguir, a mistura é concentrada por evaporação em
vácuo e purificada por cromatografia através de material RP (Zorbax Stable-
Bond C18; 8 μ m; eluente: água com 1,5% ácido fórmico/acetonitrila = 95:5
=> 5:95).

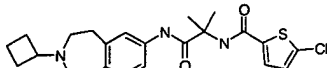
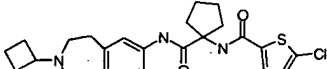
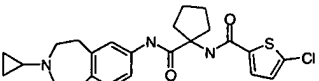
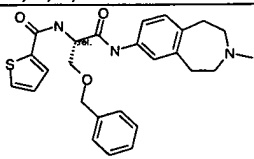
Rendimento: 0,30 g (49%)

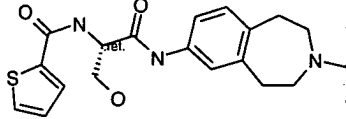
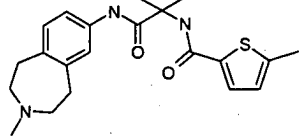
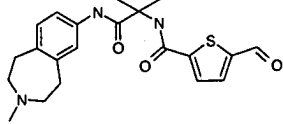
30 Valor de R_f : 0,40 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

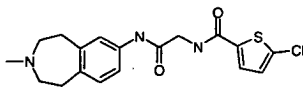
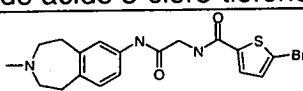
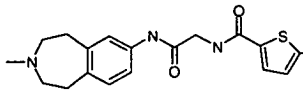
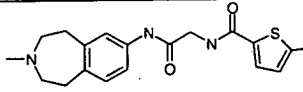
$C_{20}H_{24}ClN_3O_3S$ (421,95)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 422/4$ (isótopos de cloro)

Os compostos seguintes podem ser preparados a partir de derivados de aminoácido, derivados de benzazepina e derivados de ácido tiofeno-carboxílico, opcionalmente protegidos, analogamente aos métodos de síntese descritos nos Exemplos anteriores:

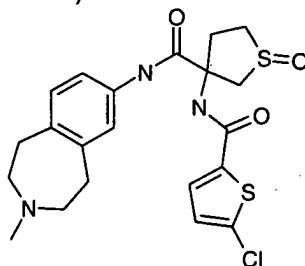
Nº	Fórmula estrutural	Rendimento da última etapa	Pico(s) de massa	Valores de R_f ou de Tr
	Nome			
41		32%	$(M+H)^+ = 446/448$ (isótopos de cloro)	Tr = 2,50 min HPLC- método 3a
	N-[1-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoiil)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
42		46%	$(M+H)^+ = 472/474$ (isótopos de cloro)	Tr = 2,66 min HPLC- método 3a
	amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico			
43		49%	$(M-H)^+ = 458/460$ (isótopos de cloro)	Tr = 4,41 min HPLC- método 3
	Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico			
44		70%	$(M+H)^+ = 464$	0,31 (RP-8; meta- nol/solução de NaCl a 5% = 6:4)

Nº	Fórmula estrutural	Rendimento da última etapa	Pico(s) de massa	Valores de R_f ou de Tr
	Nome			
	N-[2-benzilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (S)-tiofeno-2-carboxílico			
45		11%	(M+H) ⁺ = 374	0,60 (RP-8; metanol/solução de NaCl a 5% = 6:4)
	N-[2-hidróxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (S)-tiofeno-2-carboxílico			
46		54%	(M-H) ⁻ = 386	0,63 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol= 95:5)
	N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico			
47		42%	(M+H) ⁺ = 400	0,66 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol= 95:5)
	N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-formil-tiofeno-2-clorídrico			

Nº	Fórmula estrutural	Rendimento da última etapa	Pico(s) de massa	Valores de R_f ou de Tr
	Nome			
48		38%	$(M+H)^+ = 378/380$	0,86 min (HPLC-EM; método 5)
	N-[(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
49		29%	$(M+H)^+ = 422/424$ (isótopos de bromo)	0,88 min (HPLC-EM; método 5)
	N-[(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico			
50		34%	$(M-H)^- = 358$	0,82 min (HPLC-EM; método 5)
	N-[(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida do ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico			
51		29%	$(M+H)^+ = 470$	0,89 min (HPLC-EM; método 5)
	N-[(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida do ácido 5-iodo-tiofeno-2-carboxílico			

Exemplo 52

Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-1-oxo-tetraidro-tiofeno-3-carboxílico



90 mg (0,16 mmol) de amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-
 5 carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-
 tetraidrotiofeno-3-carboxílico (Ex. 20) são dissolvidos em 3,4 mL de dicloro-
 metano e 0,34 mL ácido acético glacial e 39,3 mg (0,16 mmol) de ácido 3-
 cloroperoxibenzóico são adicionados a -5°C. A seguir, a mistura é agitada
 durante uma hora, a 0°C, então, aquecida para temperatura ambiente e agi-
 10 tada durante 3 horas. A reação é lavada com solução de hidrogeno carbona-
 to de sódio a 5% e a fase orgânica é seca com sulfato de sódio e concentra-
 da por evaporação. O produto bruto é purificado com material RP (Zorbax
 StableBond C18; 3,5 µm; 4,6 x 75 mm eluente: água/acetonitrila/ácido fórmico
 = 95:5:0.1 => 10:90:0.1).

15 Rendimento: 14,6 mg (18%)

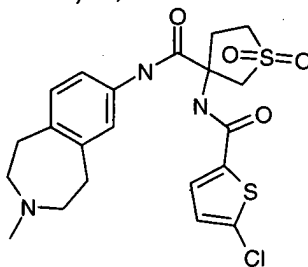
Valor de R_f : 0,25 (sílica-gel; diclorometano/etanol/amônia = 8:2:0,2)

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S_2$ (466,02)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 466/468 (isótopos de cloro)

Exemplo 53

20 Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-
 tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-1,1-dioxo-tetraidro-tiofeno-3-carboxílico



foi isolado como um sub-produto na preparação do Exemplo 52.

Rendimento: 1,8 mg (2%)

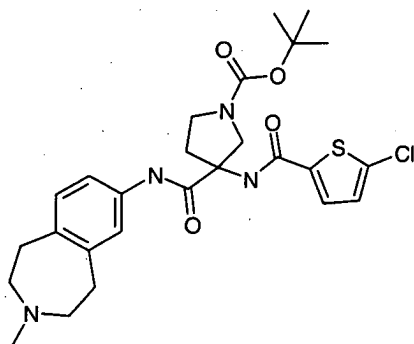
Valor de R_f : 0,11 (sílica-gel; diclorometano/etanol/amônia = 8:2:0.2)

$C_{21}H_{24}ClN_3O_4S_2$ (482,02)

5 Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 482/484 (isótopos de cloro)

Exemplo 54

Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino] -*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-il)-pirrolidin-1-terc-butoxicarbonil-3-carboxílico



10 O composto do título foi preparado analogamente à sequência de síntese nos Exemplos 1e/1f, a partir de ácido 3-amino-pirrolidin-1-terc-butoxicarbonil-3-carboxílico, cloreto de ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico e 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilamina.

Rendimento: 15,5 mg

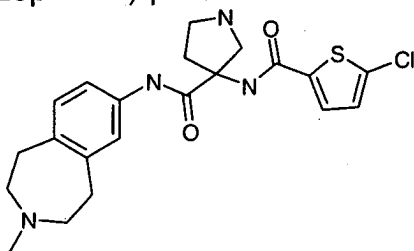
15 Valor de R_f : 0,34 (RP-8; metanol/solução de NaCl a 5% = 6 : 4)

$C_{26}H_{33}ClN_4O_4S$ (533,09)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 533/535 (isótopos de cloro)

Exemplo 55

20 Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico



- 10 5 10 mg (0,02 mmol) de amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-pirrolidin-1-terc-butoxicarbonil-3-carboxílico são dissolvidos em 0,25 mL de THF e, à temperatura ambiente, 0,3 mL de ácido clorídrico 6 M são adicionados e a mistura é agitada durante 1h. A seguir, ela é concentrada por evaporação em vácuo.

Rendimento: 10 mg (80%)

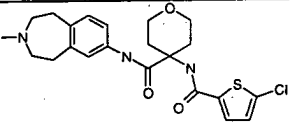
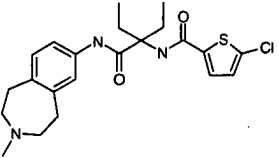
Valor de R_f : 0,44 (RP-8; metanol/solução de NaCl a 5% = 6 : 4)

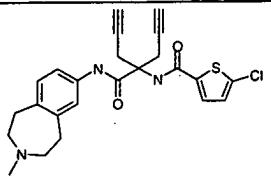
$C_{21}H_{25}ClN_4O_2S$ (432,98)

- 10 Espectro de massa: $(M+H)^+ = 433/435$ (isótopos de cloro)

Os compostos seguintes podem ser preparados a partir de derivados de aminoácidos, de derivados de benzazepina e de derivados de ácido tiofeno-carboxílico, analogamente aos métodos de síntese descritos nos

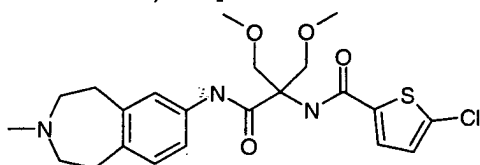
Exemplos anteriores ou conhecidos a partir da literatura:

Exemplos anteriores ou conhecidos a partir da literatura.				
Nº	Fórmula estrutural	Rendimento da última etapa	Pico(s) de massa	Valores de R_f ou de Tr
Nome				
56		68%	$(M+H)^+ = 448/450$ (isótopos de cloro)	2,7 min (HPLC-EM; método 4)
Amida do ácido 4-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]- <i>N</i> -(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-il)-tetraidro-piran-4-carboxílico				
57		25%	$(M+H)^+ = 434/436$ (isótopos de cloro)	0,31 (RP-8; metanol/solução de NaCl a 5% = 6:4)
N-[1-etil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico				

Nº	Fórmula estrutural	Rendimento da última etapa	Pico(s) de massa	Valores de R_f ou de Tr
	Nome			
59		45%	(M+H) ⁺ = 454/456 (isótopos de cloro)	0,3 (sílica-gel; diclorometano/etanol/ácido acético glacial = 90:10:1)
	N-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-1-(prop-2-inil)-but-3-inil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			

Exemplo 58

N-[2-metóxi-1-metoximetil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



- 5 (a) (1-hidróxi-metil-2-metóxi-1-metoximetil-etil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

1,14 g (6,16 mmols) de 2-amino-3-metóxi-2-metoximetil-propan-1-ol é suspenso em 9 mL de THF, resfriado no banho de gelo e combinados com 2,56 mL (18,4 mmols) de TEA. 1,12 g (6,19 mmols) de cloreto de ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico é dissolvido em 6 mL de THF e adicionados gota a gota. Depois de 1,5 h, a mistura é filtrada e o filtrado é concentrado por evaporação em vácuo. A seguir, ele é purificado por cromatografia através de material RP (Microsorb C18 Varian; eluente: água/acetonitrila/ácido trifluoroacético = 90:10:0,1 => 0:100:0,1).

15 Rendimento: 0,20 g (8%)

Valor de Tr: 4,25 min (HPLC-EM método 3)

$C_{11}H_{16}ClNO_4S$ (293,77)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 294/296 (isótopos de cloro)

(b) Ácido 2-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-3-metóxi-2-metoximetil-propiónico

0,20 g (0,49 mmols) de (1-hidróxi-metil-2-metóxi-1-metoximetil-etil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico é dissolvido, à temperatura ambiente, em 3 mL de água/3 mL de acetonitrila e combinado com 0,08 g (0,51 mmol) de radical de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilóxi radical (TEMPO) e 0,13 g (1,55 mmol) de hidrogeno carbonato de sódio. A seguir, 1,5 mL (3,14 mmols) de hipoclorito de sódio a 13% é adicionado gota a gota e a mistura é agitada durante duas horas. A mistura de reação é concentrada por evaporação em vácuo e purificada por cromatografia através de material RP (Microsorb C18 Varian; eluente: água/acetonitrila/ácido trifluoroacético = 90:10:0,1 => 0:100:0,1).

Rendimento: 0,10 g (66%)

Valor de Tr: 4,16 min (HPLC-EM método 3)

$C_{11}H_{14}ClNO_5S$ (307,75)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 306/308 (isótopos de cloro)

(c) N-[2-metóxi-1-metoximetil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

0,05 g (0,16 mmol) de ácido 2-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-3-metóxi-2-metoximetil-propiónico é dissolvido em 1,5 mL de THF e, à temperatura ambiente, 0,04 g (0,16 mmol) de 2-etóxi-1-etoxicarbonil-1,2-diidroquinolina (EEDQ) é adicionado. Depois de 30 min, 0,029 g (0,16 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina é adicionado e a mistura é agitada durante 12 h, a 40°C. A seguir, ela é concentrada por evaporação em vácuo e purificada por cromatografia através de material RP (Microsorb C18 Varian; eluente: água/acetonitrila/ácido trifluoroacético = 90:10:0,1 => 0:100:0,1).

Rendimento: 13,9 mg (15%)

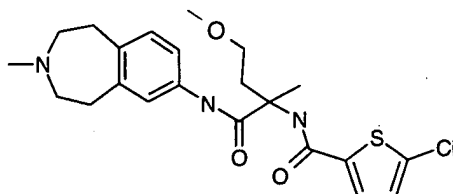
Valor de Tr: 4,09 min (HPLC-EM método 3)

$C_{22}H_{28}ClN_3O_4S$ (466,00)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 466/468 (isótopos de cloro)

Exemplo 60

5 N-[3-metóxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



(a) 2-benzidrilidenamino-4-metóxi-butanoato de etila

15,0 g (56 mmols) éster de N-(difenilmetileno) glicina-etila são resfriados para $-78^{\circ}C$, em 150 mL de THF, combinados com 60 mL de solução de NaHMDS 1 M e agitados durante uma hora. A seguir, 11 mL (117 mmols) de 1-bromo-2-metoxietano são adicionados e a mistura é lentamente aquecida para $5^{\circ}C$. Depois de filtração, a mistura é purificada por cromatografia repetida (sílica-gel, éter de petróleo : acetato de etila 9:1).

Rendimento: 8,1 g

(b) 2-benzidrilidenamino-4-metóxi-2-metilbutanoato de etila

15 Analogamente ao Exemplo 60 (a), ácido 2-benzidrilidenamino-4-metóxi-butanóico é reagido com iodeto de metila para produzir o composto do título.

$C_{21}H_{25}NO_3$ (339,43)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 340

20 (c) N-(1-etóxi-carbonil-3-metóxi-1-metil-propil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

0,57 g de 2-benzidrilidenamino-4-metóxi-2-metilbutanoato de etila em 2,5 mL de THF é combinado com 0,7 mL de HCl 4 M e agitados durante duas horas, à temperatura ambiente. A seguir, a mistura é combinada com acetato de etila e HCl 1 M. A fase aquosa é extraída três vezes com acetato de etila e, então, liofilizada. O produto bruto é reagido com cloreto de ácido 5-cloro-tiofeno-carboxílico analogamente ao Exemplo 1(e), para produzir o composto do título.

$C_{21}H_{25}NO_3$ (339,43)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 340$

(d) N-[3-metóxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoi)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

5 0,60 mL de uma solução 2 M de trimetil-alumínio em tolueno é adicionado a uma mistura de 130 mg (0,738 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilamina em diclorometano e agitados durante 15 min. A seguir, a mistura é adicionada a 233 mg (0,729 mmol) de N-(1-etoxicarbonil-3-metóxi-1-metil-propil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico e agitados durante 3 dias. A seguir, ela é vertida por sobre água com gelo/NaOH 2 N, extraída várias vezes com acetato de etila e seca com sulfato de sódio. O produto bruto é purificado por cromatografia.

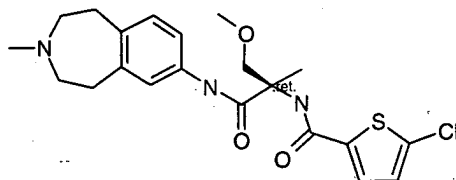
Valor de Tr: 2,53 min (HPLC-EM método 2)

$C_{22}H_{28}ClN_3O_3S$ (450)

15 Espectro de massa: $(M+H)^+ = 450/452$ (isótopos de cloro)

Exemplo 61

N-[2-metóxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoi)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



20 Uma mistura de 1,5 g (6,8 mmols) de N-terc-butoxicarbonil- α -metil-serina em 100 mL de acetonitrila é combinada com, em cada caso, um quinto de 7,8 g (34 mmols) de óxido de prata e 4,3 mL (68 mmols) de iodo-metano, com agitação vigorosa, à intervalos horários dentro de 5 horas e a mistura é agitada durante 4 dias. A seguir, ela é filtrada e o produto bruto é reagido com 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilamina e cloreto de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico analogamente às condições de reação

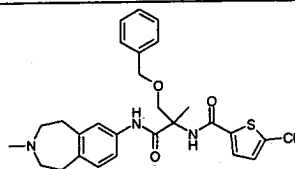
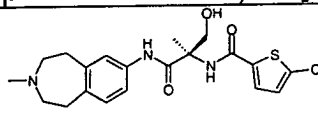
25 descritas no Exemplo 1f, 55 e 58a, para se obter o composto de título.

Valor de R_f : 0,63 (óxido de alumínio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_3S$ (435,97)

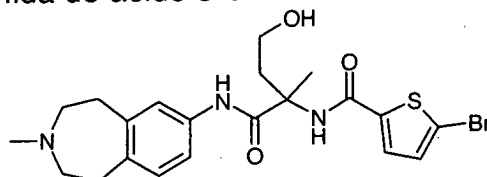
Espectro de massa: $(M+H)^+ = 436/438$ (isótopos de cloro)

Os compostos seguintes podem ser preparados a partir de derivados de aminoácido, de derivados de benzazepina e de derivados de ácido tiofeno-carboxílico, analogamente aos métodos de síntese descritos nos Exemplos anteriores:

Nº	Fórmula estrutural	Rendi- mento da última e- tapa	Pico(s) de mas- sa	Valores de R _f ou de Tr
	Nome			
62		57%	(M+H) ⁺ = 512/514 (isótopos de cloro)	Tr: 2,8 min HPLC- método 3a
	N-[2-benzilóxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
63		4%	(M+H) ⁺ = 422/424 (isótopos de cloro)	2,25 min (HPLC; método 2)
	N-[2-hidróxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			

5 Exemplo 64

N-[3-hidróxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico



(a) 2-[(5-bromo-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propionato de metila

- 5,18 g (25,30 mmols) de ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico são agitados em 20 mL de cloreto de tionila durante uma hora a 60°C e, a seguir, a mistura é concentrada por evaporação em vácuo.

3,52 g (25,26 mmols) de DL-OMe-Ala-HCL são colocados em 100 mL de diclorometano com 20 mL (142,25 mmols) de TEA, a seguir, a 0°C o cloreto de ácido é adicionado gota a gota a 20 mL de diclorometano. À temperatura ambiente, a mistura é agitada durante 16 h e concentrada por evaporação em vácuo. A seguir, é adicionada solução de hidrogeno carbonato de sódio e a mistura é extraída 3x com acetato de etila. A fase orgânica é lavada 1x com ácido clorídrico 1 M e 1x com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio e seca com sulfato de sódio. A seguir, ela é concentrada por evaporação em vácuo e purificada por cromatografia através de sílica-gel (eluente: acetato de etila/éter de petróleo 1:3 => 1:2).

Rendimento: 6,0 g (82%)

Valor de R_f : 0,17 (sílica-gel; acetato de etila/éter de petróleo = 30:70)

$C_9H_{10}BrNO_3S$ (292,15)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 290/292 (isótopos de bromo)

(b) N-(3-metil-2-oxo-tetraidrofurano-3-il)-amida do ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (preparado analogamente a J. Org. Chem., 1993, 58, 6966)

1,90 mL (22,62 mmols) de diisopropilamina e 5,00 mL (33,34 mmols) de N,N,N,N-tetrametil-etilenodiamina (TMEDA) são colocados em 110 mL THF, a 0°C, e lentamente combinados com 14,2 mL (22,62 mmols) de n-butil-lítio 1,6 M em n-hexano. A seguir, a mistura é agitada durante 20 min e resfriada para -78°C, a seguir, 2,12 g (7,26 mmols) de 2-[(5-bromotiofeno-2-carbonil)-amino]-propionato de metila em 50 mL de THF são lentamente adicionados gota a gota e a mistura é agitada durante uma hora.

Em um frasco de duas bocas, 4,0 mL (80,91 mmols) de óxido de etileno são condensados a -78°C, e isso é, a seguir, adicionado à mistura de reação. A mistura é agitada durante 20 h, à temperatura ambiente. A seguir, nitrogênio é passado através do vaso de reação, a fim de se expelir o excesso de óxido de etileno, então, a mistura de reação é combinada com solução aquosa de cloreto de amônio e concentrada por evaporação em vácuo. O resíduo é combinado com ácido clorídrico 1 M e THF e extraído com acetato de etila. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio e purificada por

cromatografia através de material de RP (eluente: água/acetonitrila 90:10 => 0:100).

Rendimento: 0,20 g (9%)

Valor de R_f : 0,52 (sílica-gel; acetato de etila/éter de petróleo = 30:10)

5 $C_{10}H_{10}BrNO_3S$ (304,16)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 304/306 (isótopos de bromo)

(c) N-[3-hidróxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] a-
azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico

- 0,16 g (0,66 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] a-
10 zepina é suspenso, à temperatura ambiente, em 3 mL de diclorometano,
1,30 ml (2,60 mmols) de solução 2M de trimetil-alumínio em tolueno é adi-
cionado gota a gota a isto, e a mistura é agitada durante 30 min. 0,20 g (0,66
mmol) de (3-metil-2-oxo-tetraidrofuran-3-il)-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-
2-carboxílico em 6 mL de THF é adicionado gota a gota à mistura de reação.
15 Ela é, a seguir, agitada durante 20 h, à temperatura ambiente. A seguir, a
reação é vertida por sobre 60 mL de solução 2 M de hidróxido de sódio e
extraída 3x com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secas
com sulfato de sódio e purificadas por cromatografia através de material RP
(Microsorb C18 Varian eluente: água/acetonitrila 90:10 => 0:100).

20 Rendimento: 0,14 g (38%)

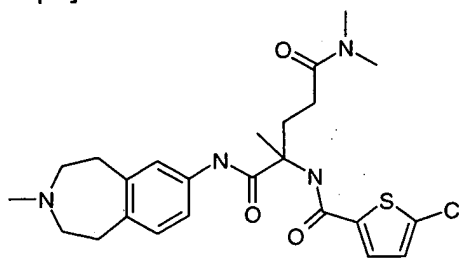
Valor de Tr: 2,22 min (HPLC-EM; método 3a)

$C_{21}H_{26}BrN_3O_3S$ (480,43)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 480/482 (isótopos de bromo)

Exemplo 65

- 25 N-[1-metil-3-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d]
azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



0,20 g (0,77 mmol) de ácido N-BOC- α -metil-D,L-glutâmico em 5

- 5 mL de THF é combinado com 0,24 g (0,77 mmol) de TBTU e 0,10 mL (0,77 mmol) de TEA, com agitação, à temperatura ambiente, e agitados durante 5 min. A seguir, 0,38 mL (0,77 mmols) de dimetilamina 2M em THF é adicionado e a mistura é agitada durante 15 h, à temperatura ambiente. A mistura de reação é concentrada por evaporação em vácuo e reagida analogamente aos Exemplos anteriores para formar o composto do título.

Valor de R_f : 0,3 (sílica-gel; diclorometano/etanol/amônia 80:20:2)

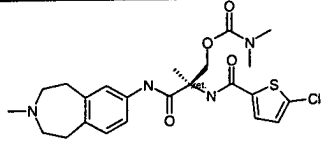
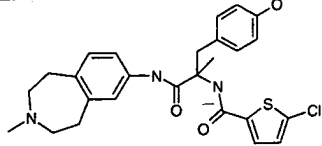
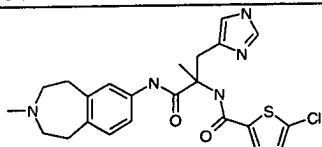
$C_{24}H_{31}ClN_4O_3S$ (491,05)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 491/493$ (isótopos de cloro)

10

Os seguintes compostos podem ser preparados a partir de derivados de aminoácido, de derivados de benzazepina e de derivados de ácido tiofeno-carboxílico, analogamente aos métodos de síntese descritos nos

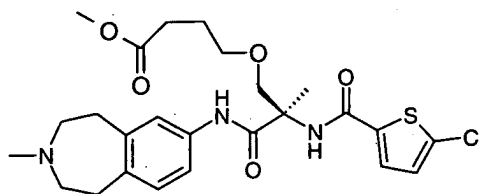
Exemplos anteriores:

66		$(M+H)^+ = 493/495$ (isótopos de cloro)	Tr: 2,5 min HPLC-método 2
	N-[2-dimetilaminocarbonilóxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
67		$(M+H)^+ = 498/500$ (isótopos de cloro)	Rf: 0,48; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etano I/NH ₃ = 80:20:2
	N-[2-(4-hidróxi-fenil)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
68		$(M+H)^+ = 472/474$ (isótopos de cloro)	Rf: 0.5; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etano I = 80:20

	N-[2-(1H-imidazol-4-il)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico
--	--

Exemplo 69

N-[2-(3-metóxi-carbonil-propilóxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



- 5 (a) (R)-N-[2-(3-metoxycarbonil-prop-2-enilóxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-carbamato de terc-butila

Uma mistura de 120 mg (0,226 mmol) de (R)-N-[2-(prop-2-enilóxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)etil]-carbamato de terc-butila (preparada a partir de (R)-O-alil- α -metil-N-butoxicarbonil-serina e 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina) em cloreto de etileno, é rinsada durante 30 min com argônio, combinada com 0,42 mL (4,66 mmols) de acrilato de metila e catalisador de Grubbs de segunda geração, e aquecida à ebulição durante 4 h. A seguir, a

10 mistura é concentrada por evaporação e purificada por cromatografia.

Valor de Tr: 2,53 min (HPLC-EM; método 2).

- (b) N-[2-(3-metoxycarbonil-propilóxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

20 (R)-N-[2-(3-metoxycarbonil-prop-2-enilóxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-carbamato de terc-butila é reagido por uma seqüência de síntese de 3 etapas, analogamente ao Exemplo 1(c), 35 e 1(f), para formar o composto do título.

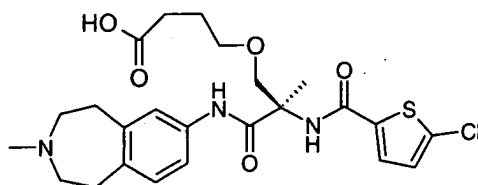
Valor de Tr: 1,79 min (método 6)

25 C₂₅H₃₂ClN₃O₅S (522,06)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 522/524 (isótopos de cloro)

Exemplo 70

N-[2-(3-hidróxi-carbonil-propilóxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



é preparada a partir do Exemplo 69, por saponificação com hidróxido de lítio, analogamente ao Exemplo 8 (d).

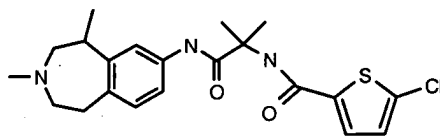
Valor de Tr: 2,4 min (HPLC-EM; método 2)

$C_{24}H_{30}ClN_3O_5S$ (508,03)

10 Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 508/510 (isótopos de cloro)

Exemplo 71

N-[1-metil-1-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



(a) 3,5-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina e 3,5-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-8-ilamina

Partindo-se de 1-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina, uma mistura dos dois compostos do título pode ser preparada pela seqüência de síntese da Reação de Leuckart-Wallach, analogamente ao Exemplo 1(b), nitrogenação, analogamente ao Exemplo 9(a) e redução, analogamente ao Exemplo 9(d), e a mistura pode ser purificada por cromatografia (sílica-gel, cloreto de metileno/(etanol : amônia 95:5) 99/1 -> 8/2):

3,5-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina

Valor de R_f : 0,70 (sílica-gel; cloreto de metileno/metanol/amônia 80/20/2)

$C_{12}H_{18}N_2$ (190,29)

25 Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 191

3,5-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-8-ilamina

Valor de R_f : 0,75 (sílica-gel; cloreto de metileno/metanol/amônia 80/20/2)

$C_{12}H_{18}N_2$ (190,29)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 191$

- (b) N-[1-metil-1-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

é preparada por reação de 3,5-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina analogamente ao Exemplo 1(f).

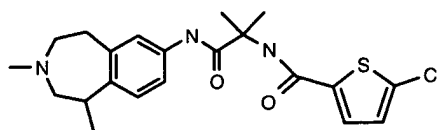
Valor de R_f : 0,6 (sílica-gel; cloreto de metileno/metanol/amônia 80/20/2)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ (419,97)

- 10 Espectro de massa: $(M+H)^+ = 420/422$ (isótopos de cloro)

Exemplo 72

N-[1-metil-1-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-8-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



- 15 é preparada a partir de 3,5-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-8-ilamina

(ver o Exemplo 71a) analogamente ao Exemplo 1(f).

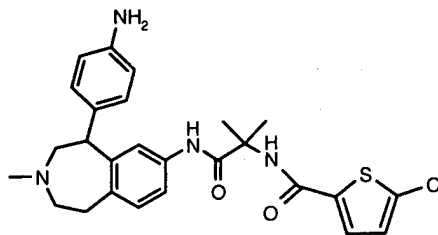
Valor de R_f : 0,8 (sílica-gel; cloreto de metileno/metanol/amônia 80/20/2)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ (419,97)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 420/422$ (isótopos de cloro)

- 20 Exemplo 73

N-{1-metil-1-[3-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



- (a) 3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina

1,00 g (4,48 mmols) de 1-fenil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] a-

- 25 zepina é absorvido em 1,7 mL de ácido fórmico e combinado com 1,22 mL

de solução de formalina a 37%, a seguir, aquecidos para 70°C, durante duas horas. A mistura de reação é concentrada, tornada básica com NaOH 10 M e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas são secas com sulfato de sódio, então, filtradas e reduzidas por evaporação.

- 5 Valor de R_f : 0,35 (sílica-gel; cloreto de metileno/metanol/amônia 95/5/0,5)

$C_{17}H_{19}N$ (237,34)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 238$

(b) 3-metil-5-(4-nitrofenil)-7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] aze-
pina

- 10 3-Metil-5-fenil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina é nitrogenada analogamente ao Exemplo 9(a) e purificada por cromatografia (sílica-gel: éter de petróleo/acetato de etila 1/1 -> 1/100)

Valor de R_f : 0,2 (sílica-gel; acetato de etila)

$C_{17}H_{17}N_3O_4$ (327,33)

- 15 Espectro de massa: $(M+H)^+ = 328$

(c) N-{1-metil-1-[3-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo
[d] azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

- é preparada por hidrogenação de 3-metil-5-(4-nitrofenil)-7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepina analogamente ao Exemplo 1(c), e subsequente reação com ácido 2-[(5-cloro-tiofeno-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico analogamente ao Exemplo 1(f).

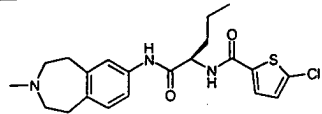
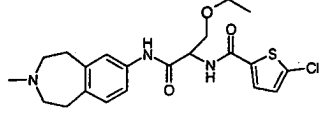
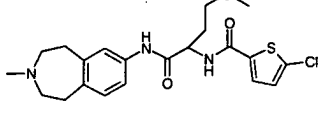
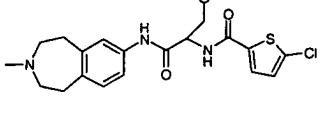
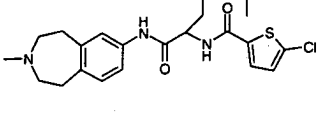
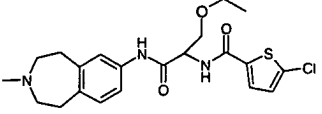
- 20

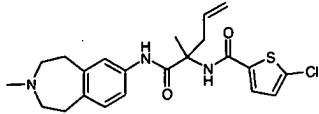
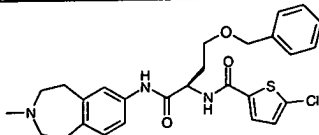
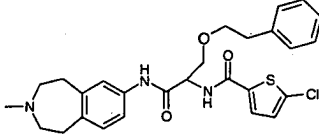
Valor de R_f : 0,6 (óxido de alumínio; cloreto de metileno/etanol 95/5)

$C_{26}H_{29}ClN_4O_2S$ (497,05)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 497/499$ (isótopos de cloro)

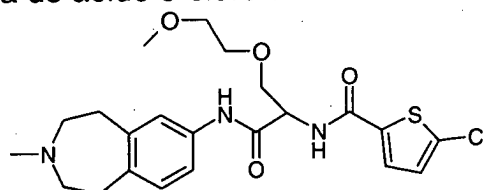
- 25 Os seguintes compostos podem ser preparados a partir de derivados de aminoácido, de derivados de benzazepina e de derivados de ácido tiofeno-carboxílico analogamente aos métodos de síntese descritos nos Exemplos ou conhecidos a partir da literatura:

74		$(M+H)^+ =$ 420/422 (isótopos de cloro)	Tr: 2,63 min HPLC- método 2
	N-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
75		$(M+H)^+ =$ 436/438 (isótopos de cloro)	Tr: 2,56 min HPLC- método 2
	N-[2-etóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
76		$(M+H)^+ =$ 436/438 (isótopos de cloro)	Tr: 0,92 min HPLC- método 5
	N-[3-metóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
77		$(M+H)^+ =$ 450/452 (isótopos de cloro)	Tr: 2,63 min HPLC- método 2
	N-[2-propilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
78		$(M+H)^+ =$ 464/466 (isótopos de cloro)	Tr: 4,62 min HPLC- método 3
	N-[2-isobutilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
79		$(M+H)^+ =$ 450/452 (isótopos de cloro)	Tr: 4,32 min HPLC- método 3
	N-[2-isopropilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		

80		$(M+H)^+ =$ 432/434 (isótopos de cloro)	Tr: 4,30 min HPLC- método 3
	N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-but-3-enil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
81		$(M+H)^+ =$ 512/514 (isótopos de cloro)	Rf: 0,25; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etano l/amônia = 90:10:1
	N-[3-benzilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
82		$(M+H)^+ =$ 512/514 (isótopos de cloro)	Tr: 4,82 min HPLC- método 3
	N-[3-fenetilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		

Exemplo 83

N-[2-(2-metoxietilóxi)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



5 (a) N-(5-clorotiofen-2-il)carbonil-aziridina-2-carboxilato de metila

Uma mistura de 4,40 g (43,5 mmols) de aziridina-2-carboxilato de metila e 13,5 ml (97,3 mmols) de trietilamina em 30 mL de cloreto de metileno é combinada com 8,80 g (48,6 mmols) de cloreto de ácido 5-cloro-tiofeno-carboxílico em 30 mL de cloreto de metileno, enquanto se resfria com gelo e, subsequente-mente, depois da remoção do banho de resfriamento, agitada durante 3 h, à temperatura ambiente. A seguir, a mistura é diluída com água, extraída com cloreto de metileno, seca com sulfato de sódio, con-

centrada e purificada por cromatografia (sílica-gel, éter de petróleo/acetato de etila 80/15 -> 80/20), para se obter o composto do título levemente contaminado.

Valor de R_f : 0,42 (sílica-gel; cloreto de metileno/metanol 80/20)

5 $C_9H_8ClNO_3S$ (245,68)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 246/248 (isótopos de cloro)

(b) 2-(5-clorotiofen-2-il)carbonilamino-3-(2-metoxietilóxi) propionato de metila

10 Uma mistura de 0,30 g (cerca de 1 mmol) de N-(5-clorotiofen-2-il) carbonil-aziridina-2-carboxilato de metila e 0,29 mL (3,7 mmols) de 2-metóxi-etanol em 4 mL de cloreto de metileno, é lentamente combinada com 0,16 mL de eterato de trifluoreto de boro e agitada durante 3 h. A mistura de reação é concentrada e purificada por cromatografia (sílica-gel, éter de petróleo/acetato de etila 80/20 -> 40/60).

15 Valor de R_f : 0,05 (sílica-gel; cloreto de metileno/metanol 80/20)

$C_{12}H_{16}ClNO_5S$ (321,78)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 322/324 (isótopos de cloro)

(c) N-[2-(2-metoxietilóxi)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

20 O composto do título é preparado a partir de 2-(5-clorotiofen-2-il) carbonilamino-3-(2-metoxietilóxi) propionato de metila por saponificação com hidróxido de lítio e subsequente reação com 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina com EEDQ, analogamente ao Exemplo 58(c).

Valor de Tr: 3,98 min (método 3)

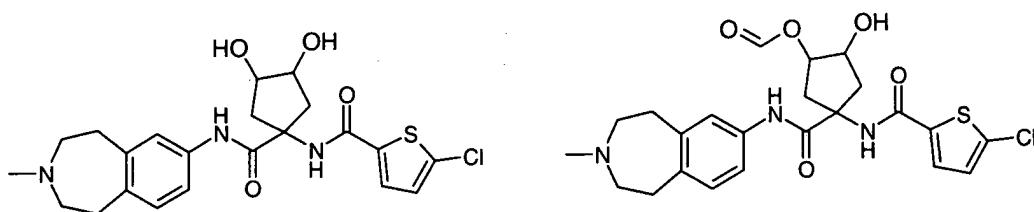
25 $C_{22}H_{28}ClN_3O_4S$ (465,99)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 466/468 (isótopos de cloro)

Exemplos 84 e 85

Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-diidroxi-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico (84) e

30 Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3-formilóxi-4-hidróxi-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico (85)



- Uma mistura de 0,10 g (0,348 mmols) de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-epóxi-ciclopentano-1-carboxílico, 0,113 g (0,352 mmol) de TBTU e 0,116 ml (1,055 mmol) de NMM em 1,5 ml DMF, é agitada durante 30 min e, a seguir, combinada com 62 mg (0,352 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilamina e agitada durante uma noite. Água é adicionada, a mistura é extraída com acetato de etila, concentrada e o resíduo é absorvido em DMF e ácido trifluoroacético e purificado por cromatografia por HPLC.

Exemplo 84

- 10 Valor de Tr: 3,53 min (método 3)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_4S$ (463,98)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 464/466 (isótopos de cloro)

Exemplo 85

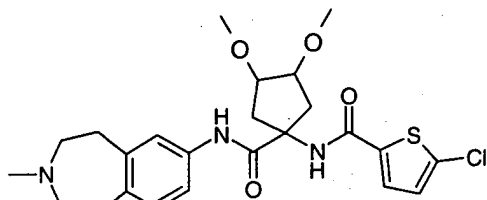
Valor de Tr: 3,72 min (método 3)

- 15 $C_{23}H_{26}ClN_3O_5S$ (491,99)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 492/494 (isótopos de cloro)

Exemplo 86

Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dimetóxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico



20

- (a) 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-epóxi-ciclopentano-1-carboxilato de metila

- Uma mistura de 0,85 g (2,9 mmols) de 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-ciclopent-3-eno-1-carboxilato de metila e 20 mL de cloreto de metileno é combinada com 0,92 g de meta-cloroperbenzóico a 70%, a 0°C, e agitada durante 3 h, à temperatura ambiente. A mistura é lavada com solu-
- 25

ção saturada de hidrogeno carbonato de sódio e concentrada.

$C_{12}H_{12}ClNO_4S$ (301,75)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 302/304 (isótopos de cloro)

- (b) 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-diidroxi-ciclopentano-1-carboxilato de metila

Uma mistura de 0,76 g (1,84 mmol) de 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-epóxi-ciclopentano-1-carboxilato de metila, 3,0 mL de ácido acético e 0,38 g de hidrogeno sulfato de potássio são agitados durante 4 horas a 40°C. A seguir, a mistura é concentrada por evaporação, dissolvida em DMF, acidificada com ácido trifluoroacético e purificada por HPLC preparativa.

$C_{12}H_{14}ClNO_5S$ (319,76)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 320/322 (isótopos de cloro)

- (c) Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dimetóxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico

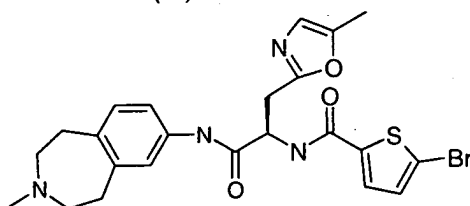
O composto do título foi preparado a partir de 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-diidroxi-ciclopentano-1-carboxilato de metila por metilação, analogamente ao Exemplo 61, e subsequente saponificação com LiOH e reação com 3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilamina. Valor de Tr: 4,09 min (HPLC-EM; método 3)

$C_{24}H_{30}ClN_3O_4S$ (492,04)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 492/494 (isótopos de cloro)

Exemplo 87

- 25 *N*-[2-(5-metil-oxazol-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoyl)-etil]-amida do ácido (R)-5-bromo-tiofeno-2-carboxílico



Uma mistura de 0,70 g (2,5 mmols) de (R)-2-terc-butoxi-carbonilamino-3-propargil-aminocarbonil-propionato de metila, 10 mg de tri-

- 5 cloreto de ouro e 9,0 mL de acetonitrila é agitada durante 16 h, a 50°C. A seguir, a mistura é filtrada, concentrada por evaporação e purificada por H-PLC. O produto bruto é reagido analogamente ao Exemplo 64(c) com metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilamina, a seguir, submetido à clivagem de BOC e reação com ácido 5-bromotiofeno-carboxílico analogamente ao Exemplo 1(f), para formar o composto do título.

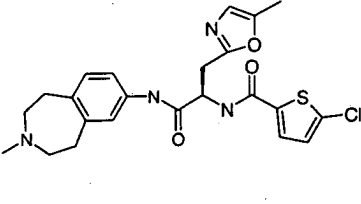
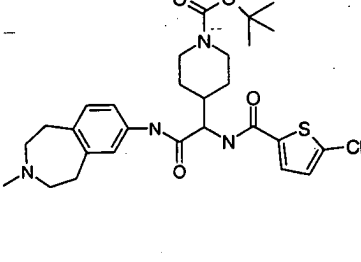
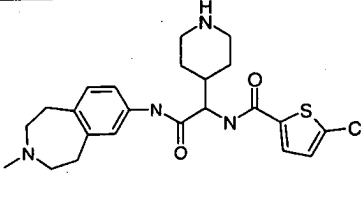
Valor de Tr: 2,52 min (HPLC-EM; método 2)

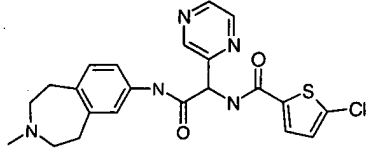
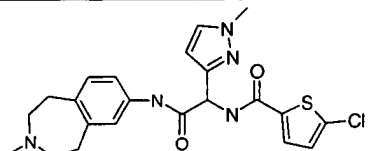
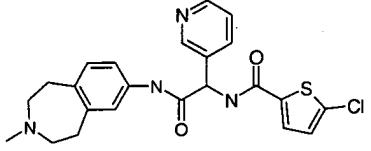
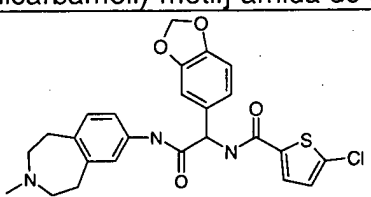
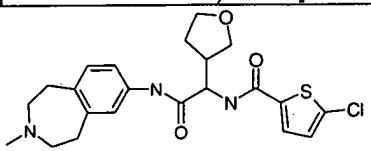
$C_{23}H_{25}BrN_4O_3S$ (517,45)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 517/519$ (isótopos de bromo)

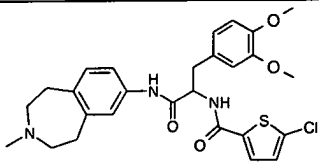
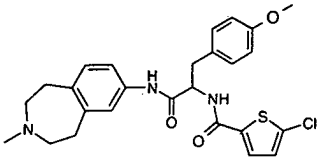
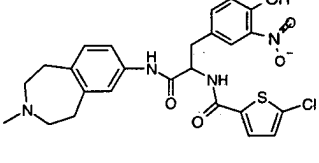
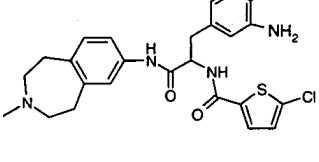
10

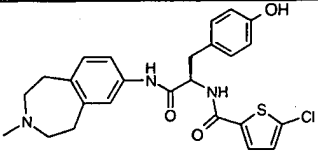
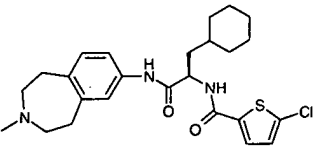
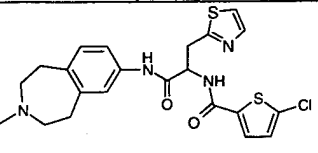
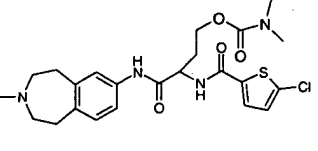
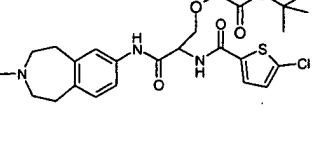
Os seguintes compostos podem ser preparados a partir de derivados de aminoácido, de derivados de benzazepina e de derivados de ácido tiofeno-carboxílico analogamente aos métodos de síntese descritos nos Exemplos ou conhecidos a partir da literatura:

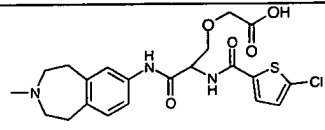
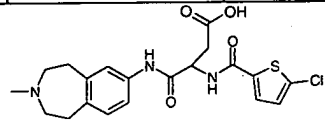
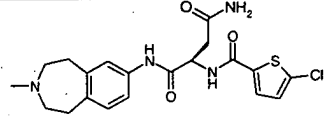
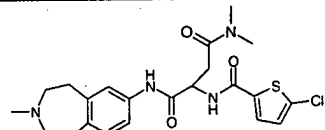
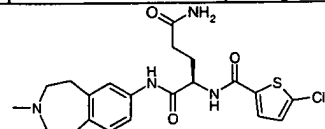
88		$(M+H)^+ =$ 473/475 (isótopos de cloro)	Tr: 2,48 min HPLC-método 2
N-[2-(5-metil-oxazol-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
89		$(M+H)^+ =$ 561/563 (isótopos de cloro)	Rf: 0,37; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 90:10:1
N-[C-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
90		$(M+H)^+ =$ 461/463 (isótopos de cloro)	Rf: 0,42; RP8; MeOH/solução de NaCl a 5% = 6/4

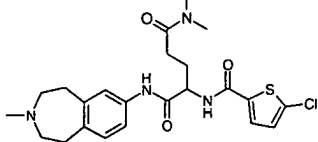
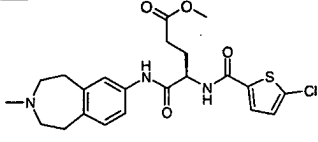
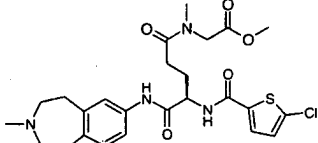
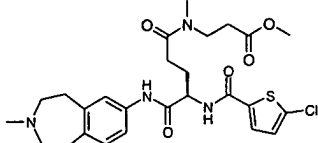
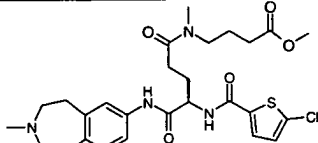
	N-[C-(piperidin-4-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
91		(M+H) ⁺ = 456/458 (isótopos de cloro)	Rf: 0,35; RP8; MeOH/ solução de NaCl a 5% = 6/4
	N-[C-(pirazin-2-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
92		(M+H) ⁺ = 458/460 (isótopos de cloro)	Rf: 0,6; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/amônia = 80:20:2
	N-[C-(1-metil-pirazol-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
93		(M+H) ⁺ = 455/457 (isótopos de cloro)	Rf: 0,54; Alox; CH ₂ Cl ₂ /etanol = 95/5
	N-[C-(piridin-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
94		(M+H) ⁺ = 498/500 (isótopos de cloro)	Rf: 0,75; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/amônia = 80:20:2
	N-[C-(3,4-metilendioxfenil)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
95		(M+H) ⁺ = 448/450 (isótopos de cloro)	Tr: 2,72 min HPLC-método 4

	N-[C-(tetraidrofurano-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
96		(M+H) ⁺ = 468/470 (isótopos de cloro)	Rf: 0,79; Alox; CH ₂ Cl ₂ /etanol = 95/5
	N-[2-fenil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
97		(M+H) ⁺ = 475/477 (isótopos de cloro)	Rf: 0,56; Alox; CH ₂ Cl ₂ /etanol = 95/5
	N-[2-(tiazol-4-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
98		(M+H) ⁺ = 458/460 (isótopos de cloro)	Rf: 0,77; Alox; CH ₂ Cl ₂ /etanol = 95/5
	N-[2-(furan-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
99		(M+H) ⁺ = 469/471 (isótopos de cloro)	Rf: 0,54; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 80:20:2
	N-[2-(piridin-3-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
100		(M+H) ⁺ = 528/530 (isótopos de cloro)	Rf: 0,27; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 90:10:1
	N-[2-(3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		

101		(M+H) ⁺ = 528/530 (isótopos de cloro)	Rf: 0,7; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 80:20:2
	N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
102		(M+H) ⁺ = 498/500 (isótopos de cloro)	Rf: 0,7; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 80:20:2
	N-[2-(4-metoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
103		(M+H) ⁺ = 529/531 (isótopos de cloro)	Rf: 0,18; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 80:20:2
	N-[2-(4-hidróxi-3-nitro-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
104		(M+H) ⁺ = 499/501 (isótopos de cloro)	Rf: 0,30; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 80:20:2
	N-[2-(4-hidróxi-3-amino-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		

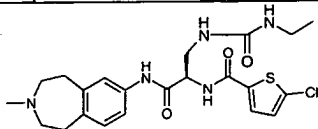
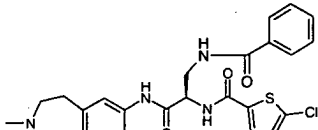
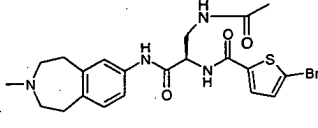
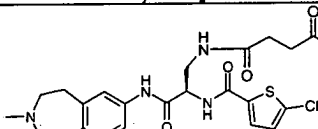
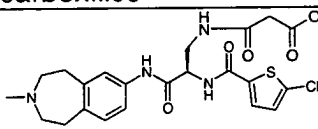
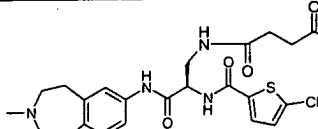
105		(M+H) ⁺ = 484/486 (isótopos de cloro)	Rf: 0,5; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 80:20:2
	N-[2-(4-hidróxi-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
106		(M+H) ⁺ = 474/476 (isótopos de cloro)	Rf: 0,18; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol = 80:20
	N-[2-cicloexil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
107		(M+H) ⁺ = 475/477 (isótopos de cloro)	Tr: 2,7 min HPLC-método 4
	N-[2-(tiazol-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
108		(M+H) ⁺ = 493/495 (isótopos de cloro)	Tr: 4,14 min HPLC-método 3
	N-[3-dimetilaminocarbonilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
109		(M+H) ⁺ = 522/524 (isótopos de cloro)	Rf: 0,74; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 80:20:2
	N-[2-terc-butiloxycarbonilmetilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		

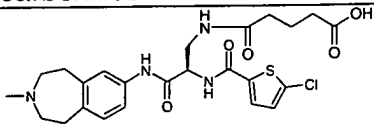
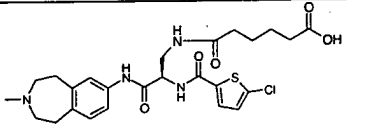
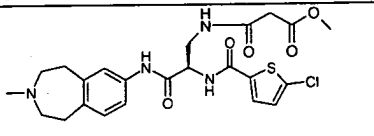
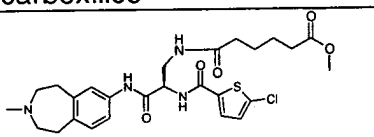
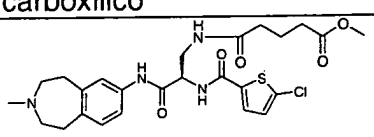
110		$(M+H)^+ =$ 464/466 (isótopos de clo-ro)	Rf: 0,45; RP8; MeOH/solução de NaCl a 5% = 6/4
	N-[2-hidroxicarbonilmetilóxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] aze-pin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
111		$(M+H)^+ =$ 436/438 (isótopos de clo-ro)	Rf: 0,65; RP8; MeOH/ solu- ção de NaCl a 5% = 6/4
	N-[2-hidroxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] aze-pin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
112		$(M+H)^+ =$ 435/437 (isótopos de clo-ro)	Rf: 0,25; sílica- gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 80:20:2
	N-[2-aminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] aze-pin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
113		$(M+H)^+ =$ 463/465 (isótopos de clo-ro)	Rf: 0,6; sílica- gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 80:20:2
	N-[2-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] aze-pin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
114		$(M+H)^+ =$ 449/451 (isótopos de clo-ro)	Rf: 0,2; sílica- gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 80:20:2
	N-[2-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] aze-pin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		

	N-[3-aminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
115		(M+H) ⁺ = 477/479 (isótopos de cloro)	Rf: 0,3; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 80:20:2
	N-[3-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
116		(M+H) ⁺ = 464/466 (isótopos de cloro)	Tr: 0,94 min HPLC-método 5
	N-[3-metiloxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
117		(M+H) ⁺ = 535/537 (isótopos de cloro)	Tr: 0,90 min HPLC-método 5
	N-[3-(N-metiloxicarbonilmetil-N-metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
118		(M+H) ⁺ = 549/551 (isótopos de cloro)	Tr: 0,89 min HPLC-método 5
	N-[3-(N-(2-metiloxicarbonil-etil)-N-metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
119		(M+H) ⁺ = 563/565 (isótopos de cloro)	Tr: 0,89 min HPLC-método 5
	N-[3-(N-(3-metiloxicarbonil-propil)-N-metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		

120		(M+H) ⁺ = 521/523 (isótopos de clo- ro)	Tr: 0,84 min HPLC-método 5
	N-[3-(N-hidroxicarbonilmetil-N-metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
121		(M+H) ⁺ = 549/551 (isótopos de clo- ro)	Tr: 0,85 min HPLC-método 5
	N-[3-(N-(3-hidroxicarbonil-propil)-N-metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
122		(M+H) ⁺ = 535/537 (isótopos de clo- ro)	Tr: 0,84 min HPLC-método 5
	N-[3-(N-(2-hidroxicarbonil-etil)-N-metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
123		(M+H) ⁺ = 478/480 (isótopos de clo- ro)	Tr: 2,55 min HPLC-método 2
	N-[4-metiloxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
124		(M+H) ⁺ = 464/466 (isótopos de clo- ro)	Tr: 3,87 min HPLC-método 3
	N-[4-hidroxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
125		(M+H) ⁺ = 506/508 (isótopos de clo- ro)	Tr: 2,71 min HPLC-método 2
	N-[4-metiloxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		

	N-[5-etiloxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-pentil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
126		(M+H) ⁺ = 478/480 (isótopos de cloro)	Tr: 3,96 min HPLC-método 3
	N-[5-hidroxycarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-pentil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
127		(M+H) ⁺ = 507/509 (isótopos de cloro)	Tr: 4,43 min HPLC-método 3
	N-[2-terc-butiloxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
128		(M+H) ⁺ = 541/543 (isótopos de cloro)	Tr: 1,03 min HPLC-método 5
	N-[2-benziloxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
129		(M+H) ⁺ = 449/451 (isótopos de cloro)	Tr: 0,84 min HPLC-método 5
	N-[2-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
130		(M+H) ⁺ = 555/557 (isótopos de bromo)	Tr: 0,98 min HPLC-método 5
	N-[2-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-bromo-tiofeno-2-carboxílico		
131		(M+H) ⁺ = 522/524 (isótopos de bromo)	Tr: 0,90 min HPLC-método 5

	N-[2-etilaminocarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] a- zepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-bromo-tiofeno-2-carboxílico		
132		(M+H) ⁺ = 478/480 (isótopos de clo- ro)	Tr: 0,88 min HPLC-método 5
	N-[2-etilaminocarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] a- zepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
133		(M+H) ⁺ = 511/513 (isótopos de clo- ro)	Tr: 0,97 min HPLC-método 5
	N-[2-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] a-zepin-7- ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
134		(M+H) ⁺ = 493/495 (isótopos de bromo)	Tr: 0,85 min HPLC-método 5
	N-[2-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] a-zepin-7- ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-bromo-tiofeno-2-carboxílico		
135		(M+H) ⁺ = 521/523 (isótopos de clo- ro)	Tr: 3,99 min HPLC-método 3
	N-[2-(2-metoxycarbonil-etil)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> - benzo [<i>d</i>] a-zepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2- carboxílico		
136		(M+H) ⁺ = 493/495 (isótopos de clo- ro)	Tr: 3,61 min HPLC-método 3
	N-[2-hidroxycarbonilmetilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> - benzo [<i>d</i>] a-zepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2- carboxílico		
137		(M+H) ⁺ = 507/509 (isótopos de clo- ro)	Tr: 3,64 min HPLC-método 3

	N-[2-(2-hidroxicarbonil-etil)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
138		(M+H) ⁺ = 521/523 (isótopos de cloro)	Tr: 3,66 min HPLC-método 3
	N-[2-(3-hidroxicarbonil-propil)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
139		(M+H) ⁺ = 535/537 (isótopos de cloro)	Tr: 3,71 min HPLC-método 3
	N-[2-(4-hidroxicarbonil-butil)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
140		(M+H) ⁺ = 507/509 (isótopos de cloro)	Tr: 3,83 min HPLC-método 3
	N-[2-metoxicarbonilmetilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
141		(M+H) ⁺ = 549/551 (isótopos de cloro)	Tr: 4,04 min HPLC-método 3
	N-[2-(4-metoxicarbonil-butil)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
142		(M+H) ⁺ = 535/537 (isótopos de cloro)	Tr: 3,95 min HPLC-método 3

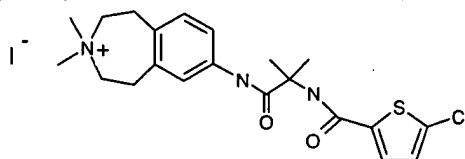
	N-[2-(3-metoxicarbonil-propil)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
143		(M+H) ⁺ = 421/423 (isótopos de cloro)	Tr: 0,77 min HPLC-método 5
	N-[3-amino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
144		(M+H) ⁺ = 521/523 (isótopos de cloro)	Tr: 1,02 min HPLC-método 5
	N-[3-terc-butoxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
145		(M+H) ⁺ = 507/509 (isótopos de cloro)	Tr: 0,97 min HPLC-método 5
	N-[3-isopropiloxycarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
146		(M+H) ⁺ = 479/481 (isótopos de cloro)	Tr: 0.90 min HPLC-método 5
	N-[3-metiloxycarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
147		(M+H) ⁺ = 534/536 (isótopos de cloro)	Tr: 0,87 min HPLC-método 5
	N-[3-(morfolina-4-il)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>d</i>] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		

148		(M+H) ⁺ = 525/527 (isótopos de cloro)	Tr: 0,97 min HPLC-método 5
	N-[3-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
149		(M+H) ⁺ = 463/465 (isótopos de cloro)	Tr: 0,85 min HPLC-método 5
	N-[3-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
150		(M+H) ⁺ = 492/494 (isótopos de cloro)	Tr: 0,88 min HPLC-método 5
	N-[3-etilaminocarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
151		(M+H) ⁺ = 493/495 (isótopos de cloro)	Tr: 0,88 min HPLC-método 5
	N-[3-metiloximetilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
152		(M+H) ⁺ = 563/565 (isótopos de cloro)	Tr: 0,94 min HPLC-método 5
	N-[3-(3-etiloxicarbonil-propil)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
153		(M+H) ⁺ = 537/539 (isótopos de cloro)	Tr: 0,89 min HPLC-método 5
	N-[3-(3-etiloxicarbonil-propil)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		

	N-[3-(2-metilóxi-etil)metilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
154		(M+H) ⁺ = 535/537 (isótopos de cloro)	Tr: 0,85 min HPLC-método 5
	N-[3-(3-hidroxicarbonil-propil)carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
155		(M+H) ⁺ = 517/519 (isótopos de cloro)	Tr: 0,98 min HPLC-método 5
	N-[3-trifluormetilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida do ácido (R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
156		(M+H) ⁺ = 478/480 (isótopos de cloro)	Rf: 0,2; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amônia = 80:20:2
	N-[4-aminocarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1 <i>H</i> -benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		

Exemplo 157

Iodeto de 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico N-[1-metil-1-(3,3-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepínio-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido



Uma mistura de 0,50 g (2,43 mmols) de 3-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepina, 0,44 mL (7,0 mmols) de iodo-metano e 2,0 mL de acetonitrila é agitada durante uma hora, à temperatura ambiente, e durante uma hora, à temperatura de ebulição. O precipitado formado é filtra-

do sob sucção e seco. A seguir, a mistura é hidrogenada analogamente ao Exemplo 1(c), e reagida para formar o composto do título analogamente ao 1(f).

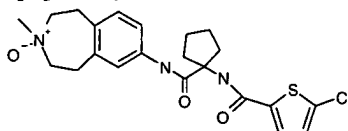
Valor de Tr: 2,7 min (HPLC-EM; método 4)

5 $C_{21}H_{27}ClN_3O_2S$ I (547,88)

Espectro de massa: = 420/422 (isótopos de cloro)

Exemplo 158

Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-3-óxi-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico



10 Uma mistura de 0,20 g (0,46 mmol) de amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-ciclopentano-1-carboxílico, 0,12 mL de ácido meta-cloropercarboxílico a 70% e 10,0 mL de clorofórmio é agitada durante duas horas, à temperatura ambiente. A mistura é diluída com água e umas poucas gotas

15 de NaOH a 2 N e acetato de etila. A mistura é mantida durante uma noite no freezer, e depois de derreter, é encontrada uma camada cristalina entre as duas fases, que é removida por filtração e seca.

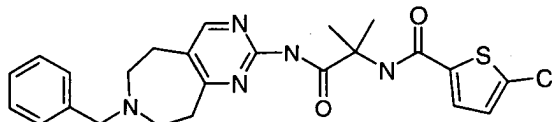
Valor de Tr: 3,14 min (HPLC-EM; método 4)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$ (447,98)

20 Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 448/450 (isótopos de cloro)

Exemplo 159

N-[1-(7-benzil-6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirimido [4,5-*d*] azepin-2-ilcarbamoi)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



(a) 1-benzil-5-cloro-azepan-4-carbaldeído

25 310 mL (4 mols) de DMF são tomados e à 10-20°C, 273 mL (3 mols) de oxicloreto de fósforo são adicionados gota a gota a eles durante um período de 40 min, a seguir, a mistura é agitada durante 30 min e, então,

combinada com 400 mL de diclorometano e 239,7 g (1 mol) de 1-benzil-hexa-hidro-4*H*-azepinona e agitados durante 4 h. Ela é vertida sobre 3 L de água em gelo e agitada durante 30 min, depois do que ela é extraída com diclorometano. A fase orgânica é seca e concentrada por evaporação em vácuo, a seguir, o produto bruto é triturado com acetona.

Rendimento: 177,8 g (62%)

Valor de R_f : 0,69 (sílica-gel: diclorometano/acetato de etila/etanol = 4:2:0,1)

$C_{14}H_{16}ClNO$ (249,74)

(b) 7-benzil-6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirimido[4,5-*d*] azepin-2-ilamina

4,60 g (0,20 mol) de sódio são dissolvidos em 250 mL de etanol e, à temperatura ambiente, combinados com 5,90 g (0,10 mmol) de cloridrato de guanidina e 24,97 g (0,10 mol) de 1-benzil-5-cloro-azepan-4-carbaldeído. A seguir, a mistura é refluxada durante 5 horas, então, agitada durante 15 h, à temperatura ambiente. Ela é, a seguir, concentrada por evaporação em vácuo, combinada com 500 mL diclorometano e lavada 3 vezes com 400 mL de água. Ela é purificada por cromatografia através de sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 95:5), concentrada por evaporação em vácuo e triturada com etanol.

Rendimento: 1,97 g (8%)

$C_{15}H_{18}N_4$ (254,33)

Espectro de massa: $(M+H)^+ = 255$

(c) N-[1-(7-benzil-6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirimido[4,5-*d*] azepin-2-ilcarbamoyl)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

0,63 g (2,75 mmols) de 2-(5-cloro-tiofeno-2-il)-4,4-dimetil-4*H*-oxazol-5-ona e 0,70 g (2,75 mmols) de 7-benzil-6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirimido[4,5-*d*] azepin-2-ilamina são suspensos em 0,350 mL de ácido acético glacial, 3,15 mL de tolueno e 3,5 mL de DMF e agitados durante 20 h a 110°C. A mistura é separada por cromatografia através de sílica-gel (eluente: diclorometano/etanol 100:0 => 93:7). A seguir, ela é combinada com acetato de etila e lavada com solução a 5% de hidrogeno carbonato de sódio e água, seca com sulfato de sódio e concentrada por evaporação em vácuo.

Rendimento: 0,20 g (15%)

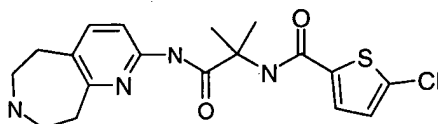
Valor de R_f : 0,5 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 90:10)

$C_{24}H_{26}ClN_5O_2S$ (484,01)

Espectro de massa: (M-H)- = 482/4 (isótopos de cloro)

Exemplo 160

- 5 N-[1-metil-1-(6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirido[2,3-*d*] azepin-2-ilcarbamoil)-etil]-
amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



(a) 6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirido [2,3-*d*] azepin-2-ilamina

- 1,2 g (3,68 mmols) de 7-benzil-6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirido[2,3-*d*] azepin-2-ilamina são dissolvidos em 20 mL de metanol e combinados com
10 0,12 g de óxido de paládio. A mistura é hidrogenada em um aparelho Parr a, 50°C, à pressão de hidrogênio de 0,1 MPa (1 bar). A seguir, o catalisador é removido por filtração e o filtrado é concentrado por evaporação em vácuo. Ele é recristalizado a partir de metanol.

Rendimento: 0,50 g (57%)

- 15 Valor de R_f : 0,21 (sílica-gel; diclorometano/metanol/amônia = 5:1:0,1)
ponto de fusão: 290°C

$C_9H_{13}N_3$ (163,22)

(b) 2-amino-5,6,8,9-tetraidro-pirido [2,3-*d*] azepin-7-carboxilato de terc-butila

- 20 0,38 g (1,61 mmol) de 6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirido [2,3-*d*] azepin-2-ilamina são suspensos em 10 mL diclorometano, a seguir, 0,667 g (4,83 mmols) de carbonato de potássio são adicionados e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 10 min. A seguir, 0,369 g (1,69 mmol) de BOC-anidrido em 10 mL de diclorometano são lentamente adicionados gota
25 a gota, enquanto se resfria com gelo, depois do que a mistura é agitada durante 17 h, à temperatura ambiente, diluída com 20 mL de diclorometano e lavada com água. O produto bruto é seco com sulfato de sódio, concentrado por evaporação e purificado por cromatografia através de sílica-gel (eluente: diclorometano/etanol 98:2 = >90:10).

- 30 Rendimento: 0,20 g (47%)

Valor de R_f : 0,5 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 90:10)

$C_{14}H_{21}N_3O_2$ (263,34)

(c) 2-{2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbamilamino]-2-metil-propionilamino}-5,6,8,9-tetraidro-pirido [2,3-d] azepina-7-carboxilato de terc-butila

- 5 Preparado analogamente ao Exemplo 1(f), a partir de 2-amino-5,6,8,9-tetraidro-pirido[2,3-d] azepin-7-carboxilato de terc-butila e ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico com HATU e NMM em DMF, a 70°C, e purificação subsequente através de sílica-gel (eluente: diclorometano/etanol 100:0 => 97:3).

- 10 Rendimento: 0,15 g (40%)

Valor de R_f : 0,65 (sílica-gel; diclorometano/etanol = 90:10)

$C_{23}H_{29}ClN_4O_4S$ (493,02)

(d) N-[1-metil-1-(6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido [2,3-d] azepin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

- 15 0,150 g (0,30 mmol) de 2-{2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbamilamino]-2-metil-propionilamino}-5,6,8,9-tetraidro-pirido [2,3-d] azepina-7-carboxilato de terc-butila são dissolvidos, à temperatura ambiente, em 2 mL de diclorometano, combinados com 0,40 mL (5,23 mmols) de ácido trifluoroacético e agitados durante duas horas. A seguir a mistura é concentrada por evaporação em vácuo e purificada por cromatografia através de material RP (Zorbax StableBond C18, 3,5 μ m; eluente: água/acetonitrila/ácido fórmico = 80:20:0,1 => 10:90:0,1)

Rendimento: 0,080 g (52%)

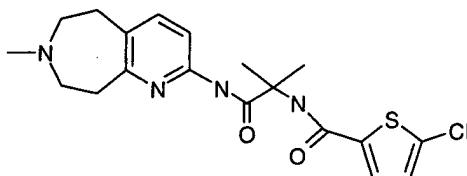
Valor de R_f : 0,25 (sílica-gel; diclorometano/etanol/amônia = 90:10:1)

- 25 $C_{18}H_{21}ClN_4O_2S$ (392,91)

Espectro de massa: $(M+H)^+$ = 393/5 (isótopos de cloro)

Exemplo 161

N-[1-metil-1-(7-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido [2,3-d] azepin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



- 70 mg (0,14 mmol) de 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico N-[1-metil-1-(6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido [2,3-d] azepin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida são dissolvidos em 1 ml (26,50 mmols), a seguir, 15,0 µL (0,20 mmol) de solução a 37% formaldeído em água são adicionados e a mistura é agitada durante 3 horas, a 90°C. A seguir, ela é concentrada por evaporação em vácuo.

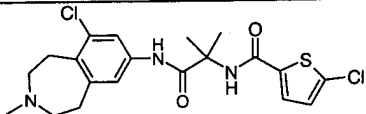
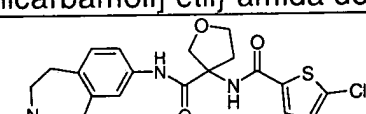
Rendimento: 40 mg (56%)

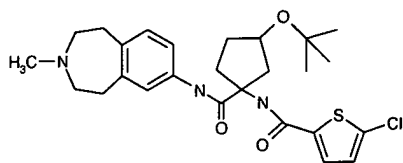
Valor de R_f: 0,25 (sílica-gel; diclorometano/etanol/amônia = 80:20:2)

C₁₉H₂₃ClN₄O₂S (604,94)

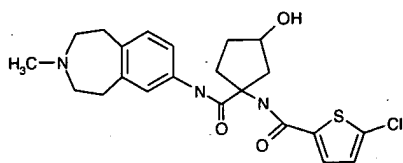
Espectro de massa: (M+H)⁺ = 407/9 (isótopos de cloro)

- Os seguintes compostos podem ser preparados a partir de derivados de aminoácido, de derivados de benzazepina e de derivados de ácido tiofeno-carboxílico analogamente aos métodos de síntese descritos nos Exemplos ou conhecidos a partir da literatura:

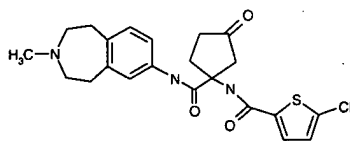
162		(M+H) ⁺ = 440/442/444 (padrão de isótopos de dicloro)	R _f : 0,33; RP8; Me-OH/solução de NaCl a 5% = 6/4
	N-[1-metil-1-(3-metil-9-cloro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico		
163		(M+H) ⁺ = 448/450 (isótopos de cloro)	R _f : 0,75; sílica-gel; CH ₂ Cl ₂ /etanol/amônia = 80:20:2
	Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-tetraidrofuran-3-carboxílico		

Exemplo 164

Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-ciclopentano-3-terc-butóxi-1-carboxílico

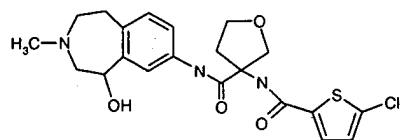
Exemplo 165

- 5 Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-ciclopentano-3-hidróxi-1-carboxílico

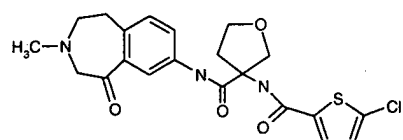
Exemplo 166

Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-ciclopentano-3-oxo-1-carboxílico

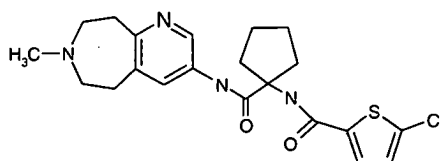
- 10 Exemplo 167



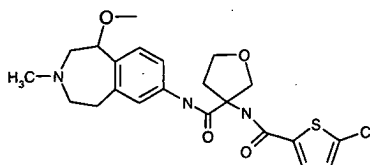
Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-5-hidróxi-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrofuran-3-carboxílico

Exemplo 168

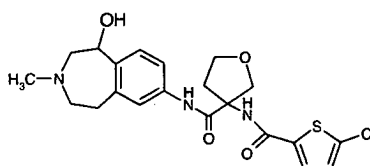
- 15 Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrofuran-3-carboxílico

Exemplo 169

Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(7-metil-6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirido[2,3-*d*] azepin-3-il)-ciclopentano-1-carboxílico

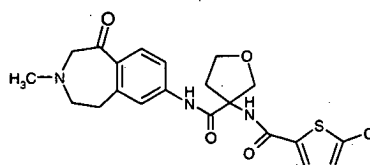
Exemplo 170

- 5 Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-1-metóxi-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrofurano-3-carboxílico

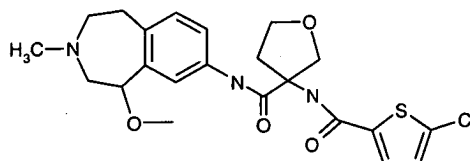
Exemplo 171

Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-1-hidróxi-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrofurano-3-carboxílico

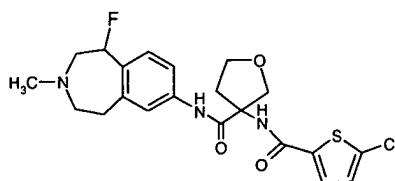
- 10 Exemplo 172



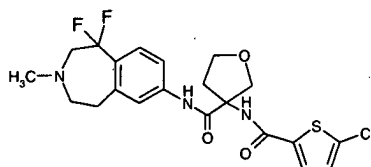
Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrofurano-3-carboxílico

Exemplo 173

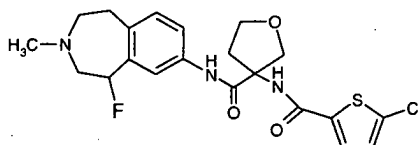
- 15 Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-5-metóxi-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrofurano-3-carboxílico

Exemplo 174

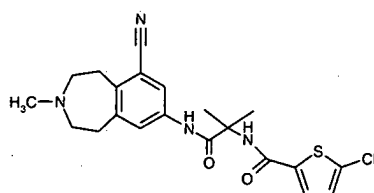
Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-1-flúor-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrofuran-3-carboxílico

Exemplo 175

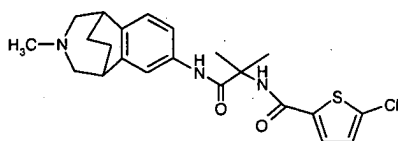
- 5 Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-1,1-diflúor-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrofuran-3-carboxílico

Exemplo 176

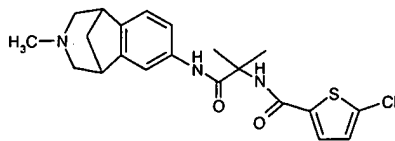
Amida do ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-5-flúor-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-il)-tetraidrofuran-3-carboxílico

10 Exemplo 177

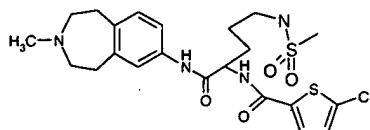
N-[1-metil-1-(3-metil-9-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [*d*] azepin-7-ilcarbamoi]l-etil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

Exemplo 178

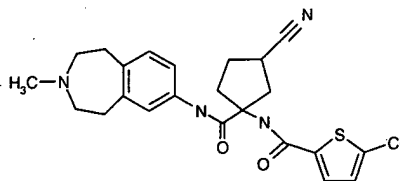
- 15 *N*-[1-metil-1-(10-metil-10-aza-triciclo[6,3,2,0,2,7] trideca-2(7),3,5-trien-4-ilcarbamoi]l-etil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

Exemplo 179

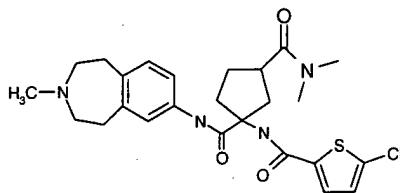
N-[1-metil-1-(10-metil-10-aza-triciclo[6,3,1,02,7] dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilcarbamoil)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

Exemplo 180

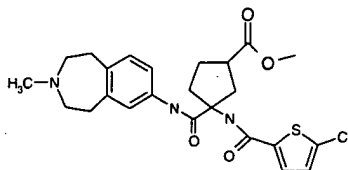
- 5 N-[4-metil-sulfonil-amino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

Exemplo 181

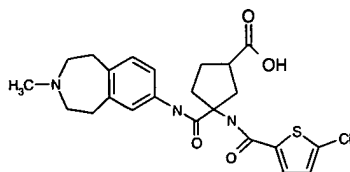
Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-3-ciano ciclopentano-1-carboxílico

10 Exemplo 182

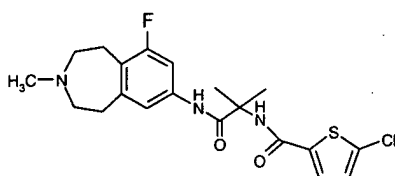
Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-3-dimetilaminocarbonil ciclopentano-1-carboxílico

Exemplo 183

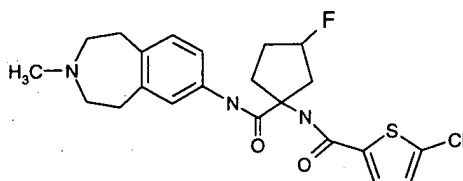
- 15 Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-il)-3-metoxycarbonil ciclopentano-1-carboxílico

Exemplo 184

Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-il)-3-hidroxicarbonil ciclopentano-1-carboxílico

5 Exemplo 185

N-[1-metil-1-(3-metil-9-ciano-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-ilcarbamoyl)-etil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

Exemplo 186

10 Amida do ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo [d] azepin-7-il)-3-ciano ciclopentano-1-carboxílico

Os exemplos a seguir descrevem a preparação das formulações farmacêuticas, que contêm, como substância ativa, qualquer composto de fórmula geral (I) desejado.

Exemplo A

15 Ampola seca contendo 75 mg de substância ativa por 10 mL

Composição:

Substância ativa 75,0 mg

Manitol 50,0 mg

Água para injeção ad 10,0 mL

20 Preparação:

Substância ativa e manitol são dissolvidos em água. Depois de embalagem, a solução é liofilizada. Para produzir a solução pronta para uso para inje-

ções, o produto é dissolvido em água.

Exemplo B

Ampola seca contendo 35 mg de substância ativa por 2 mL

Composição:

5	Substância ativa	35,0 mg
	Manitol	100,0 mg
	Água para injeção	ad 2,0 mL

Preparação:

- 10 Substância ativa e manitol são dissolvidos em água. Depois de embalagem, a solução é liofilizada. Para produzir a solução pronta para uso para injeções, o produto é dissolvido em água.

Exemplo C

Comprimido contendo 50 mg de substância ativa

Composição:

15	(1) Substância ativa	50,0 mg
	(2) Lactose	98,0 mg
	(3) Amido de milho	50,0 mg
	(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
	(5) Estearato de magnésio	<u>2,0 mg</u>
20		215,0 mg

Preparação:

- (1), (2) e (3) são misturados em conjunto e granulados com uma solução aquosa de (4). (5) é adicionado ao material granulado seco. A partir dessa mistura, são prensados comprimidos, biplanares, facetados em ambos os
- 25 lados e com uma ranhura divisória em um lado.

Diâmetro dos comprimidos: 9 mm.

Exemplo D

Comprimido contendo 350 mg de substância ativa

Composição:

30	(1) Substância ativa	350,0 mg
	(2) Lactose	136,0 mg
	(3) Amido de milho	80,0 mg

(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
(5) Estearato de magnésio	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Preparação:

- 5 (1), (2) e (3) são misturados em conjunto e granulados com uma solução aquosa de (4). (5) é adicionado ao material granulado seco. A partir dessa mistura, são prensados comprimidos, biplanares, facetados em ambos os lados e com uma ranhura divisória em um lado.

Diâmetro dos comprimidos: 12 mm.

10 Exemplo E

Cápsulas contendo 50 mg de substância ativa

Composição:

(1) Substância ativa	50,0 mg
(2) Amido de milho seco	58,0 mg
15 (3) Lactose pulverizada	50,0 mg
(4) Estearato de magnésio	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Preparação:

- 20 (1) é triturado com (3). Esse triturado é adicionado à mistura de (2) e (4) com agitação vigorosa. Essa mistura em pó é embalada em cápsulas de gelatina dura de tamanho 3, em uma máquina de enchimento de cápsulas.

Exemplo F

Cápsula contendo 350 mg de substância ativa

Composição:

25 (1) Substância ativa	350,0 mg
(2) Amido de milho seco	46,0 mg
(3) Lactose pulverizada	30,0 mg
(4) Estearato de magnésio	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

30 Preparação:

- (1) é triturado com (3). Esse triturado é adicionado à mistura de (2) e (4) com agitação vigorosa. Essa mistura em pó é embalada em cápsulas de gelatina

dura de tamanho 0, em uma máquina de enchimento de cápsulas.

Exemplo G

Supositórios contendo 100 mg de substância ativa

1 supositório contém:

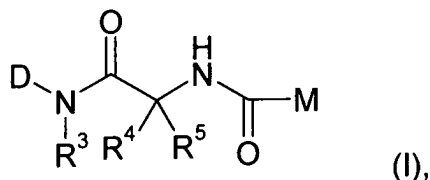
5	Substância ativa	100,0 mg
	Polietilenoglicol (P.M. 1500)	600,0 mg
	Polietilenoglicol (P.M. 6000)	460,0 mg
	Monoestearato de polietileno-sorbitano	<u>840,0 mg</u>
		2.000,0 mg

10 Preparação:

O polietilenoglicol é fundido em conjunto com monoestearato de polietileno-sorbitano. A 40°C, a substância ativa moída é homogeneamente dispersada na massa em fusão. Ela é resfriada para 38°C e vertida em moldes de supositórios levemente resfriados.

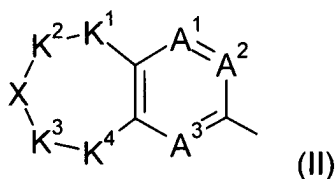
REIVINDICAÇÕES

1. Compostos, caracterizados pelo fato de que apresentam fórmula geral (I)



na qual

5 D denota um sistema em anel bicíclico substituído de fórmula (II),



na qual

K¹ e K⁴ cada um independentemente um do outro, denotam um grupo -CH₂-, -CHR^{7a}-, -CR^{7b}R^{7c} ou um grupo -C(O), e R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}

10 cada um independentemente do outro, denotam um átomo de flúor, um grupo hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, tetraidrofurânila, oxetanila, amina, C₁₋₅-alquilamina, di-(C₁₋₅-alquil)-amina, C₃₋₅-cicloalquilenoimino ou C₁₋₅-alquilcarbonilamina,

15 um grupo C₁₋₅-alquila, que pode estar substituído com 1-3 átomos de flúor, um grupo hidróxi-C₁₋₅-alquila, C₁₋₅-alquilóxi-C₁₋₅-alquila, amino-C₁₋₅-alquila, C₁₋₅-alquilamino-C₁₋₅-alquila, di-(C₁₋₅-alquil)-amino-C₁₋₅-alquila, C₄₋₇-cicloalquilenoimino-C₁₋₅-alquila, carbóxi-C₀₋₅-alquila, C₁₋₅-alquiloxycarbonil-C₀₋₅-alquila, aminocarbonil-C₀₋₅-alquila, C₁₋₅-alquilaminocarbonil-C₀₋₅-alquila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonil-C₀₋₅-alquila, C₄₋₇-cicloalquilenoiminocarbonil-C₀₋₅-alquila,

20 um grupo fenila ou um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros, que pode estar substituído com 1-2 substituintes selecionados dentre um grupo nitro, amina, hidróxi, metóxi, ciano, C₁₋₅-alquila ou um átomo de flúor, cloro ou bromo,

em que os dois grupos R^{7b}/R^{7c} não podem estar, ambos, simultaneamente ligados ao átomo de carbono cíclico por meio de um heteroátomo, exceto se
25 -C(R^{7b}R^{7c})- corresponde a um grupo -CF₂,

ou

dois grupos R^{7b}/R^{7c} em conjunto com o átomo de carbono cíclico podem formar um grupo carbocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros ou um anel ciclopenteno, cicloexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetraidrofurano, pirrolidina, tetraidrotiofeno, tetraidropirano, piperidina, sulfeto de pentametileno, hexametilenoimina, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, hexa-hidropiridazina, piperazina, tiomorfolina, morfolina, 2-imidazolidinona, 2-oxazolidinona, tetraidro-2(1H)-pirimidinona, [1,3] oxazinan-2-ona,

em que os seus grupos metileno podem estar substituídos com 1-2 grupos

10 C_{1-3} -alquila ou CF_3 , e/ou

os seus grupos metileno, se eles não estiverem ligados a um heteroátomo, podem estar substituídos com 1-2 átomos de flúor, e/ou

em que um grupo $-CH_2$ adjacente a um átomo de N pode ser substituído por um grupo $-CO$, e/ou

15 os grupos imino dos quais podem estar substituídos, em cada caso, com um grupo C_{1-3} -alquila ou C_{1-3} -alquilcarbonila, e/ou

em que o átomo de enxofre pode estar oxidado para formar um grupo sulfóxido ou sulfona,

K^2 e K^3

20 cada um independentemente do outro, denotam um grupo $-CH_2$, $-CHR^{8a}$, $-CR^{8b}R^{8c}$ ou $-C(O)-$, e

$R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$

cada um independentemente do outro, denotam um grupo C_{1-5} -alquila, que pode estar substituído com 1-3 átomos de flúor, um grupo hidróxi- C_{1-5} -

25 alquila, C_{1-5} -alquilóxi- C_{1-5} -alquila, amino- C_{1-5} -alquila, C_{1-5} -alquilamino- C_{1-5} -alquila, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-amino- C_{1-5} -alquila, C_{4-7} -cicloalquilenoimino- C_{1-5} -alquila, carbóxi- C_{0-5} -alquila, C_{1-5} -alquiloxicarbonil- C_{0-5} -alquila, aminocarbonil- C_{0-5} -alquila, C_{1-5} -alquilaminocarbonil- C_{0-5} -alquila, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-aminocarbonil- C_{0-5} -alquila, C_{4-7} -cicloalquilenoiminocarbonil- C_{0-5} -alquila,

30 ou dois grupos R^{8b}/R^{8c} , em conjunto com o átomo de carbono cíclico podem formar um grupo carbocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros ou um anel ciclopenteno, cicloexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetraidrofurano,

- pirrolidina, tetraidrotiofeno, tetraidropirano, piperidina, sulfeto de pentametileno, hexametilenoimina, hexa-hidropiridazina, tetraidro-2(1H)-pirimidinona, [1,3] oxazinan-2-ona,
- em que os seus grupos metileno podem estar substituídos com 1-2 grupos
- 5 C₁₋₃-alquila ou CF₃, e/ou
- os seus grupos metileno, se eles não estiverem ligados a um heteroátomo, podem estar substituídos com 1-2 átomos de flúor, e/ou
- em que um grupo –CH₂ próximo a um átomo de nitrogênio pode ser substituído por um grupo –CO, e/ou
- 10 os grupos imino dos quais podem estar substituídos, em cada caso, com um grupo C₁₋₃-alquila ou C₁₋₃-alquilcarbonila, e/ou
- em que o átomo de enxofre pode estar oxidado para formar um grupo sulfóxido ou sulfona,
- com a condição de que um heteroátomo introduzido por R^{8b} ou R^{8c} pode não
- 15 estar separado de X na fórmula (I) por somente um átomo de carbono, e em todos deve haver não mais do que quatro grupos selecionados dentre R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} e R^{8c} na fórmula (II), e
- X denota um átomo de oxigênio ou de enxofre, um grupo sulfeno, sulfona ou NR¹, em que
- 20 R¹ denota um átomo de hidrogênio ou um grupo hidróxi, C₁₋₃-alquilóxi, amina, C₁₋₃-alquilamina, di-(C₁₋₃-alquil)-amina, C₁₋₅-alquila, C₂₋₅-alquenil-CH₂, C₂₋₅-alquinil-CH₂, C₃₋₆-cicloalquila, C₄₋₆-cicloalquenila, oxetan-3-ila, tetraidrofuran-3-ila, benzila, C₁₋₅-alquil-carbonila, trifluorometilcarbonila, C₃₋₆-cicloalquil-carbonila, C₁₋₅-alquil-sulfonila, C₃₋₆-cicloalquil-sulfonila, ami-
- 25 nocarbonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonila, C₁₋₅-alquiloxicarbonila, C₄₋₇-cicloalquilenoiminocarbonila,
- em que os grupos metileno e metila, presentes nos grupos mencionados acima, podem estar adicionalmente substituídos com um grupo C₁₋₃-alquila, carbóxi, C₁₋₅-alcoxicarbonila ou com um grupo hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, amina,
- 30 C₁₋₅-alquilamina, C₁₋₅-dialquilamino ou C₄₋₇-cicloalquilenoimino, contanto que os grupos metileno e metila não estejam diretamente ligados a um heteroátomo selecionado dentre O, N ou S, e/ou

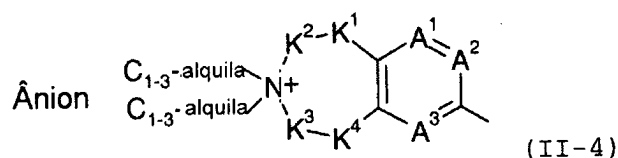
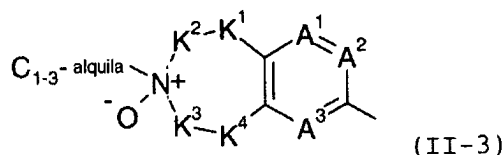
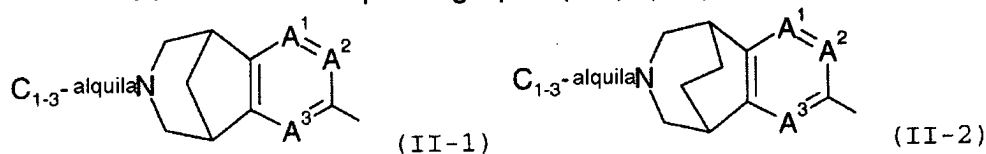
um a três átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, contanto que os grupos metileno e metila não estejam diretamente ligados a um heteroátomo selecionado dentre O, N ou S,

e em que

- 5 A^1 denota ou N ou CR^{10} ,
 A^2 denota ou N ou CR^{11} ,
 A^3 denota ou N ou CR^{12} ,

em que R^{10} , R^{11} e R^{12} , cada um independentemente do outro, representam um átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo, ou um grupo C_{1-5} -alquila, CF_3 , C_{2-5} -alquenila, C_{2-5} -alquinila, ciano, carbóxi, C_{1-5} -alquiloxycarbonila, hidróxi, C_{1-3} -alquilóxi, CF_3O , CHF_2O , CH_2FO , amina, C_{1-5} -alquilamina, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-amino ou C_{4-7} -cicloalquilenoimino, ou

D denota um dos quatro grupos (II-1), (II-2), (II-3) ou (II-4)



em que os grupos A^1 , A^2 , A^3 , K^1 , K^2 , K^3 , K^4 são conforme anteriormente definidos, e

15 ânion em (II-4) denota um fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, hidrogenossulfato, fosfato, hidrogenofosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato ou tartarato,

R^3 denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-3} -alquila, e

20 R^4 e R^5 cada um independentemente do outro, representam um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila ou C_{2-6} -alquinila de cadeia linear ou ramificada,

em que os átomos de hidrogênio dos fragmentos metileno e/ou metila do grupo C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila ou C₂₋₆-alquinila de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente, podem ser total ou parcialmente substituídos por átomos de flúor, e/ou

- 5 um ou dois átomos de hidrogênio do grupo C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila ou C₂₋₆-alquinila de cadeia linear ou ramificada, em seus fragmentos de metileno e/ou metila, opcionalmente, podem ser substituídos, independentemente um do outro, por um grupo C₃₋₇-cicloalquila, nitrila, hidróxi ou C₁₋₅-alquilóxi, em que os átomos de hidrogênio do grupo C₁₋₅-alquilóxi, opcionalmente, podem ser completa ou parcialmente substituídos por átomos de flúor,
- 10 um grupo alilóxi, propargilóxi, fenilmetilóxi, fenetilóxi, C₁₋₅-alquilcarbonilóxi, C₁₋₅-alquilocarbonilóxi, carbóxi-C₁₋₅-alquilóxi, C₁₋₅-alquilocarbonil-C₁₋₅-alquilóxi, C₁₋₅-alquilóxi-C₂₋₅-alquilóxi, mercapto, C₁₋₅-alquilsulfanila, C₁₋₅-alquilsulfonila, C₁₋₅-alquilsulfonila, carbóxi, C₁₋₅-alquilocarbonila, aminocarbonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonilóxi, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonilóxi, C₄₋₇-cicloalquilenoinimocarbonila, aminossulfonila, C₁₋₅-alquilaminossulfonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminossulfonila, C₄₋₇-cicloalquilenoinimossulfonila, di-(C₁₋₅-alquil)-fosforila, amina, C₁₋₅-alquilamina, di-(C₁₋₅-alquil)-amina, C₁₋₅-alquilcarbonilamina, trifluoracetilamina,
- 20 C₁₋₅-alquilóxi-C₁₋₅-alquilcarbonilamina, fenilcarbonilamina, C₁₋₅-alquilaminocarbonilamina, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonilamina, C₁₋₅-alquilóxi-carbonilamina, fenilmetilóxi-carbonilamina, C₁₋₅-alquilóxi-C₂₋₅-alquilóxi-C₁₋₂-alquilcarbonilamina, C₁₋₅-alquilsulfonilamina, N-(C₁₋₅-alquilsulfonil)-C₁₋₅-alquilamina, C₃₋₆-cicloalquilcarbonilamina, 4-morfolinocarbonilamina, ou um grupo
- 25 morfolinila, tiomorfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila,

em que os carbo- e heterociclos mencionados acima no anel, podem estar, cada um, substituídos com 1 a 4 grupos C₁₋₃-alquila ou C₁₋₃-alquilcarbonila ou podem estar, cada um, substituídos com 1 ou 2 grupos oxo, e/ou os grupos fenila ou heteroarila mencionados acima podem ser substituídos por 1

30 ou 2 substituintes selecionados dentre flúor, cloro, bromo, metila, metóxi, amino ou trifluorometila ou dois átomos de carbono adjacentes de um anel

- fenila podem estar substituídos com um grupo $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$, e/ou os grupos alquila mencionados acima podem estar substituídos com um grupo ciano- C_{1-5} -alquiloxicarbonila ou carbóxi, em que o ácido carboxílico ou a amida do ácido sulfônico mencionados acima, opcionalmente, podem estar substituídos, no nitrogênio, com um grupo C_{1-5} -alquila,
- 5 e/ou os átomos de hidrogênio dos átomos de carbono hibridizados como sp^2 do grupo C_{2-6} -alquenila de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente, podem ser completamente ou parcialmente substituídos por átomos de flúor,
- 10 um grupo carbóxi, aminocarbonila, C_{1-5} -alquilaminocarbonila, C_{3-6} -cicloalquilaminocarbonila, di- $(\text{C}_{1-5}$ -alquil)-aminocarbonila, C_{1-5} -alquiloxicarbonila, C_{4-7} -cicloalquilenioiminocarbonila,
- um grupo fenila, heteroarila mono- ou bicíclica, fenil- C_{1-5} -alquila ou heteroaril- C_{1-5} -alquila mono- ou bicíclica,
- 15 os quais, opcionalmente, podem estar mono- a trissubstituídos na porção fenila ou heteroarila com substituintes idênticos ou diferentes selecionados dentre átomos de flúor, cloro, bromo e iodo, e grupo C_{1-5} -alquila, trifluorometila, benzila, amina, nitro, C_{1-5} -alquil-amina, di- $(\text{C}_{1-5}$ -alquil)-amina, hidróxi, C_{1-5} -alquilóxi, mono-, di- ou trifluorometóxi, carbóxi- e C_{1-5} -alquiloxicarbonila,
- 20 ou dois átomos de carbono adjacentes de um anel fenila podem estar substituídos com um grupo $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$,
- ou
- um grupo C_{3-7} -cicloalquila, morfolinila, tiomorfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, tetraidrofurana, tetraidropirana,
- 25 que podem estar opcionalmente substituídos com um a dois grupos selecionados, independentemente uns dos outros, dentre C_{1-3} -alquila, acetila, C_{1-5} -alquiloxicarbonila, e hidroxicarbonila, ou
- R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C_{3-7} -cicloalquila ou C_{5-7} -cicloalquenila,
- 30 em que um dos grupos metileno de um grupo C_{4-7} -cicloalquila pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo $-\text{NH}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-alquilcarbonila})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-alquiloxicarbonila})$ - ou

um grupo carbonila, sulfinila ou sulfonila, e/ou

dois grupos metileno diretamente adjacentes de um grupo C₄₋₇-cicloalquila podem, em conjunto, ser substituídos por um grupo -C(O)NH, -C(O)N(C₁₋₅-alquila), -S(O)₂NH ou -S(O)₂N(C₁₋₅-alquila), e/ou

- 5 1 a 3 átomos de carbono de um grupo C₃₋₇-cicloalquila, opcionalmente, podem estar substituídos, cada um independentemente do outro, com um ou dois átomos de flúor ou um ou dois grupos C₁₋₅-alquila ou um grupo hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, formilóxi, C₁₋₅-alquilcarbonilóxi, C₁₋₅-alquilsulfanila, C₁₋₅-alquilsulfonila, aminossulfonila, C₁₋₅-alquilaminossulfonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminossulfonila, C₄₋₇-cicloalquilenioiminossulfonila, amina, C₁₋₅-alquilamina, di-(C₁₋₅-alquil)-amina, C₁₋₅-alquilcarbonilamina, C₁₋₅-alquilsulfonilamina, N-(C₁₋₅-alquilsulfonil)-C₁₋₅-alquilamina, C₃₋₆-cicloalquilcarbonilamina, nitrila, carbóxi-C₁₋₅-alquila, C₁₋₅-alquiloxicarbonil-C₁₋₅-alquila, carbóxi, C₁₋₅-alquiloxicarbonila, aminocarbonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonila ou C₄₋₇-cicloalquilenioiminocarbonila, e/ou

- 15 1 a 2 átomos de carbono de um grupo C₅₋₇-cicloalquenila, opcionalmente, podem estar substituídos, independentemente um do outro, com, em cada caso, um grupo C₁₋₅-alquila, nitrila, carbóxi-C₁₋₅-alquila, C₁₋₅-alquiloxicarbonil-C₁₋₅-alquila, carbóxi, C₁₋₅-alquiloxicarbonila, aminocarbonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonila, C₃₋₆-cicloalquilenioimino-carbonila, aminossulfonila, C₁₋₅-alquilaminossulfonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminossulfonila, C₃₋₆-cicloalquilenioiminossulfonila ou 1-2 átomos de flúor, e/ou

- 25 1 a 2 átomos de carbono de um grupo C₄₋₇-cicloalquenila, que não estejam ligados a outro átomo de carbono por uma ligação dupla, opcionalmente, podem estar substituídos, independentemente um do outro, com um grupo hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, C₁₋₅-alquilcarbonilóxi, C₁₋₅-alquilsulfanila, C₁₋₅-alquilsulfonila, amina, C₁₋₅-alquilamina, di-(C₁₋₅-alquil)-amina, C₁₋₅-alquilcarbonilamina, C₁₋₅-alquilsulfonilamina, N-(C₁₋₅-alquilsulfonil)-C₁₋₅-alquilamino ou C₃₋₆-cicloalquilcarbonilamina,

- 30 com a condição de que um grupo C₃₋₇-cicloalquila ou C₅₋₇-cicloalquenila desse tipo formado a partir de R⁴ e R⁵ em conjunto,

em que dois heteroátomos no grupo cíclico selecionados dentre

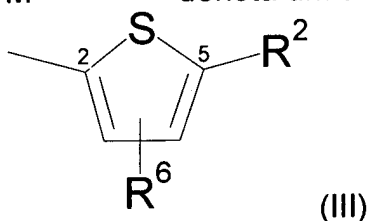
oxigênio e nitrogênio estão separados um do outro por precisamente um grupo $-CH_2$ opcionalmente substituído, e/ou

em que um ou ambos os grupos metileno do grupo cíclico, que estejam diretamente ligados ao átomo de carbono ao qual os grupos R^4 e R^5 estejam ligados, são substituídos por um heteroátomo selecionado dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre, e/ou

em que um substituinte ligado ao grupo cíclico, que é caracterizado pelo fato de que um heteroátomo selecionado dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre e flúor está ligado diretamente ao grupo cíclico, está separado de um outro heteroátomo selecionado dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre, com a exceção do grupo sulfona, por precisamente um grupo metileno, opcionalmente substituído, e/ou

em que dois átomos no anel formam uma ligação $-O-O$ ou $-S-O-$, é excluído,

15 M denota um anel de tiofeno de acordo com a fórmula (III),



o qual está ligado ao grupo carbonila na fórmula (I) por meio da posição 2 e o qual está substituído na posição 5 com R^2 e, opcionalmente, adicionalmente, com R^6 , em que

20 R^2 denota um átomo hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo ou um grupo metóxi, C_{1-2} -alquila, formila, NH_2CO ou etinila,

R^6 denota um átomo hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo ou um grupo C_{1-2} -alquila ou amina,

em que, a menos se afirmado de maneira diferente, o termo "grupo heteroarila" anteriormente mencionado nas definições denota um grupo heteroarila

25 de 5 ou 6 membros monocíclico, em que

o grupo heteroarila de 6 membros contém um, dois ou três átomos de nitrogênio, e

o grupo heteroarila de 5 membros contém um grupo imino op-

cionalmente substituído com um grupo C₁₋₃-alquila, ou um átomo de oxigênio ou enxofre, ou

um grupo imino opcionalmente substituído com um grupo C₁₋₃-alquila ou um átomo de oxigênio ou enxofre e, adicionalmente, um ou dois
5 átomos de nitrogênio, ou

um grupo imino opcionalmente substituído com um grupo C₁₋₃-alquila e três átomos de nitrogênio,

e, além disso, um anel fenila opcionalmente substituído com um átomo de flúor, cloro ou bromo, um grupo C₁₋₃-alquila, hidróxi, C₁₋₃-alquilóxi,
10 amina, C₁₋₃-alquilamina, di-(C₁₋₃-alquil)-amino ou C₃₋₆-cicloalquilenimino, o anel fenila pode estar fundido aos grupos heteroarila monocíclicos mencionados acima por meio de dois átomos de carbono adjacentes,

e a ligação é efetuada por meio de um átomo de nitrogênio ou de um átomo de carbono da porção heterocíclica ou de um anel fenila a ela
15 fundida,

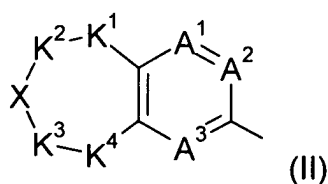
e em que, a menos se afirmado de maneira diferente, pelo termo "átomo de halogênio" anteriormente mencionado nas definições entende-se um átomo selecionado dentre flúor, cloro, bromo e iodo,

e em que os grupos alquila, alquenila, alquinila e alquilóxi, contidos nas definições previamente mencionadas, que tenham mais do que dois átomos de
20 carbono, podem ser, a menos se afirmado de maneira diferente, de cadeia linear ou ramificada, e os grupos alquila nos grupos dialquilados previamente mencionados, por exemplo, os grupos dialquilamina, podem ser idênticos ou diferentes,

25 e os átomos de hidrogênio dos grupos metila ou etila, contidos nas definições anteriores, a menos se afirmado de maneira diferente, podem ser completamente ou parcialmente substituídos por átomos de flúor, os tautômeros, enanciômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

2. Compostos de fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que
30

D denota um sistema de anel bicíclico substituído da fórmula (II),



na qual

K^1 e K^4

cada um independentemente do outro, denotam um grupo $-CH_2$, $-CHR^{7a}$, $-CR^{7b}R^{7c}$ ou $-C(O)$, em que

5 $R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

cada um independentemente do outro, denotam um átomo de flúor, um grupo hidróxi, C_{1-5} -alquilóxi, um grupo C_{1-5} -alquila, que pode estar substituído com 1-3 átomos de flúor, um grupo hidróxi- C_{1-5} -alquila, C_{1-5} -alquilóxi- C_{1-5} -alquila, ou um grupo fenila, que pode estar substituído com 1-2 substituintes selecionados dentre um grupo nitro, amina, hidróxi-metóxi, ciano, C_{1-5} -alquila ou um átomo de flúor, cloro ou bromo, ou um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros,

em que os dois grupos R^{7b}/R^{7c} não podem estar ambos, simultaneamente, ligados ao átomo de carbono cíclico por meio de um heteroátomo, exceto se
15 $-C(R^{7b}R^{7c})-$ corresponde a um grupo $-CF_2$, ou

dois grupos R^{7b}/R^{7c} podem formar, em conjunto com o átomo de carbono cíclico, um grupo carbocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros ou um anel ciclopenteno, cicloexeno, oxetano, tetraidrofurano ou tetraidropirano, em que os seus grupos metileno podem estar substituídos com 1-2 grupos

20 C_{1-3} -alquila ou CF_3 , e/ou

os seus grupos metileno, se eles não estiverem ligados a um heteroátomo, podem estar substituídos com 1-2 átomos de flúor, e

K^2 e K^3

cada um independentemente do outro, representam um grupo $-CH_2$, $-CHR^{8a}$,
25 $-CR^{8b}R^{8c}$ ou $-C(O)-$, e

$R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$

cada um independentemente do outro, denotam um grupo C_{1-5} -alquila, que pode estar substituído com 1-3 átomos de flúor, um grupo hidróxi- C_{1-5} -alquila, C_{1-5} -alquilóxi- C_{1-5} -alquila,

ou dois grupos R^{8b}/R^{8c} podem formar, em conjunto com o átomo de carbono cíclico, um grupo carbocíclico de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros ou um anel ciclo-penteno, cicloexeno, oxetano, tetraidrofurano, tetraidropirano,

em que os seus grupos metileno podem estar substituídos com 1-2 grupos

5 C_{1-3} -alquila ou CF_3 , e/ou

os seus grupos metileno, se eles não estiverem ligados a um heteroátomo, podem estar substituídos com 1-2 átomos de flúor,

com a condição de que um heteroátomo introduzido por R^{8b} ou R^{8c} tem que não estar separado de X na fórmula (I) por somente um átomo de carbono, e

10 em todos na fórmula (II) deve haver não mais do que quatro grupos selecionados dentre R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{8a} , R^{8b} e R^{8c} , e

X denota um átomo de oxigênio ou de enxofre, um grupo sulfeno, sulfona ou um grupo NR^1 , em que

15 R^1 denota um átomo de hidrogênio ou grupo C_{1-5} -alquila, C_{2-5} -alquenil- CH_2 , C_{2-5} -alquinil- CH_2 , C_{3-6} -cicloalquila, C_{4-6} -cicloalquenila, oxetan-3-ila, tetraidrofurano-3-ila, benzila, C_{1-5} -alquil-carbonila, trifluorometilcarbonila, C_{3-6} -cicloalquil-carbonila, C_{1-5} -alquil-sulfonila, C_{3-6} -cicloalquil-sulfonila, aminocarbonila, C_{1-5} -alquilaminocarbonila, di- $(C_{1-5}$ -alquil)-aminocarbonila, C_{1-5} -alquiloxicarbonila, C_{4-7} -cicloalquileniminocarbonila,

20 em que os grupos metileno e metila presentes nos grupos mencionados acima podem estar adicionalmente substituídos com um grupo C_{1-3} -alquila, carbóxi, C_{1-5} -alquoxicarbonila ou com um grupo hidróxi, C_{1-5} -alquilóxi, amina, C_{1-5} -alquilamina, C_{1-5} -dialquilamino ou C_{4-7} -cicloalquilenimino, contanto que os grupos metileno ou metila não estejam diretamente ligados a um heteroá-

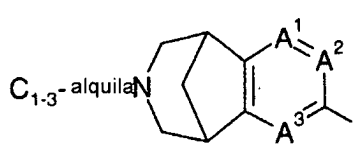
25 tomo selecionado dentre O, N ou S, e/ou

um a três átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, contanto que os grupos metileno ou metila não estejam diretamente ligados a um heteroátomo selecionado dentre O, N ou S,

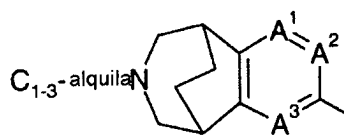
e em que

30 A^1 , A^2 e A^3 são, cada um, definidos conforme descrito na reivindicação 1, ou

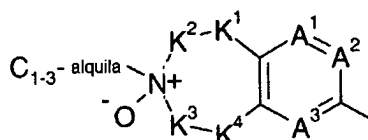
D denota um dos quatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) ou (II-4)



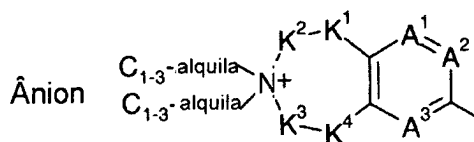
(II-1)



(II-2)



(II-3)



(II-4)

em que os grupos A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 são conforme definidos anteriormente, e

Ânion em (II-4) denota um fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, hidrogenossulfato, fosfato, hidrogenofosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato ou tartarato,

e

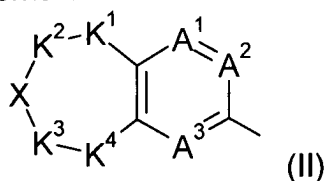
R³ denota um átomo de hidrogênio, e

R⁴, R⁵ e M são, cada um, como definidos na reivindicação 1,

os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

3. Compostos de fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizados pelo fato de que

D denota um sistema de anel bicíclico substituído de fórmula (II),



na qual

K1, K2, K3 e K4 são como definidos na reivindicação 1 ou 2, e

X denota um grupo NR¹, no qual

R¹ denota um átomo de hidrogênio ou

um grupo C₁₋₅-alquila, C₂₋₅-alquenil-CH₂, C₂₋₅-alquinil-CH₂, C₃₋₆-cicloalquila, C₄₋₆-cicloalquenila,

em que os grupos metileno e metila presentes nos grupos acima mencionados

podem estar adicionalmente substituídos com um grupo C₁₋₃-alquila,

carbóxi, C₁₋₅-alcoxicarbonila ou com um grupo hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, amina, C₁₋₅-alquilamina, C₁₋₅-dialquilamino ou C₄₋₇-cicloalquilenimino, contanto que os grupos metileno ou metila não estejam diretamente ligados a um heteroátomo selecionado dentre O, N ou S, e/ou

- 5 um a três átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor, tanto quanto os grupos metileno ou metila não estejam diretamente ligados ao átomo de nitrogênio,

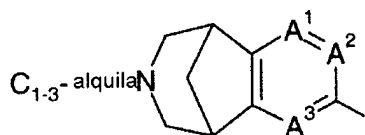
e em que

- 10 A¹ denota ou N ou CR¹⁰,
 A² denota ou N ou CR¹¹,
 A³ denota ou N ou CR¹²,

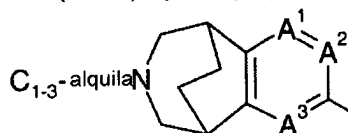
em que R¹⁰, R¹¹ e R¹², cada um independentemente do outro, representam um átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou um grupo C₁₋₅-alquila, CF₃, ciano, carbóxi, C₁₋₅-alquiloxycarbonila, hidróxi, C₁₋₃-alquilóxi, CF₃O, CHF₂O,

- 15 CH₂FO-, ou

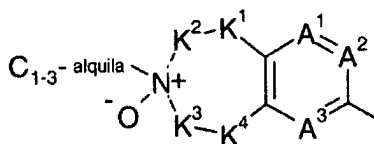
D denota um dos quatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) ou (II-4)



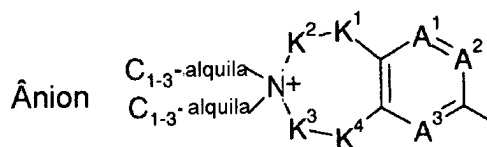
(II-1)



(II-2)



(II-3)



(II-4)

em que os grupos A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 são conforme definidos anteriormente, e ânion em (II-4) pode ser selecionado dentre fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato e tar-

- 20 tarato, e

R³, R⁴, R⁵ e M são, cada um, com definidos na reivindicação 1 ou 2, em que R⁶ denota um átomo de hidrogênio,

os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

4. Compostos de fórmula geral (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados pelo fato de que

D, R³ e M são, cada um, como definidos em uma das reivindicações 1 a 3, e

5 R⁴ denota um grupo C₃₋₆-alquenila ou C₃₋₆-alquinila de cadeia linear ou ramificada,

um grupo C₁₋₆-alquila de cadeia linear ou ramificada,

em que os átomos de hidrogênio do grupo C₁₋₆-alquila de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente, podem ser completamente ou parcialmente subs-

10 tituídos por átomos de flúor,

e em que, opcionalmente, um a dois átomos de hidrogênio podem ser substituídos, independentemente um do outro, por um grupo C₃₋₇-cicloalquila, hi-

dróxi, C₁₋₅-alquilóxi, fenilmetilóxi, fenetilóxi, carbóxi-C₁₋₅-alquilóxi, C₁₋₅-alquil-

15 oxicarbonil-C₁₋₅-alquilóxi, C₁₋₅-alquilóxi-C₂₋₅-alquilóxi, C₁₋₅-alquilsulfanila, C₁₋₅-alquilsulfinila, C₁₋₅-alquilsulfonila, carbóxi, C₁₋₅-alquiloxicarbonila, aminocar-

bonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonila, C₁₋₅-alquil-

aminocarbonilóxi, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonilóxi, C₄₋₇-cicloalquilenoinimo-

20 carbonila, amina, C₁₋₅-alquilamino ou di-(C₁₋₅-alquil)-amina, C₁₋₅-alquilcarbo-

nilamina, trifluoracetilamina, C₁₋₅-alquilóxi-C₁₋₅-alquilcarbonilamina, fenilcar-

25 bonilamina, C₁₋₅-alquilaminocarbonilamina, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonil-

amina, C₁₋₅-alquilóxi-carbonilamina, fenilmetilóxi-carbonilamina, C₁₋₅-alquil-

óxi-C₂₋₅-alquilóxi-C₁₋₂-alquilcarbonilamina, C₁₋₅-alquilsulfonilamina, C₃₋₆-

30 cicloalquilcarbonilamina, 4-morfolinocarbonilamina,

em que os carbo- e heterociclos mencionados acima no anel podem estar substituídos, cada um, com 1 a 4 grupos C₁₋₃-alquila ou C₁₋₃-alquilcarbonila ou podem estar substituídos, cada um, com 1 ou 2 grupos oxo, e/ou os grupos fenila e heteroarila mencionados acima podem ser substituídos por 1 a 2 substituintes selecionados dentre flúor, cloro, bromo, metila, metóxi ou trifluorometila, ou dois átomos de carbono adjacentes de um anel fenila podem estar substituídos com um grupo -CH₂-O-CH₂, e/ou os grupos alquila mencionados acima podem estar substituídos com um grupo ciano-C₁₋₅-alquiloxicarbonila ou carbóxi,

em que o ácido carboxílico ou a amida do ácido sulfônico acima mencionados, opcionalmente, podem estar adicionalmente substituídos com um grupo C₁₋₅-alquila,

um grupo fenila, fenil-C₁₋₂-alquila, heteroaril-C₁₋₂-alquila ou grupo heteroarila

5 ligado a C, em que o grupo heteroarila é selecionado dentre imidazolila, furanila, tiofenila, tiazolila, pirazolila, tetrazolila, benzimidazolila, indolila, pirimidinila, pirazinil-oxazolila, 1,2,4-triazolila e piridinila, e que, opcionalmente, podem estar mono- a dissustituídos na porção fenila ou heteroarila com substituintes idênticos ou diferentes selecionados dentre átomos de cloro ou

10 flúor ou grupos C₁₋₃-alquila, benzila, hidróxi, amina, CF₃, CH₃O- ou CHF₂O, R⁵ denota um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₄-alquila de cadeia linear ou ramificada, em que os átomos de hidrogênio dos grupos C₁₋₄-alquila de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente, podem ser completamente ou parcialmente substituídos por átomos de flúor, ou um grupo propargila ou C₁₋₃alquilóxi-C₁₋₃-alquila, ou

15 R⁴ e R⁵ em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C₅₋₆-cicloalquenila ou C₃₋₇-cicloalquila, em que um dos grupos metileno de um grupo C₄₋₇-cicloalquila podem ser substituídos por um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo -NH-,

20 -N(C₁₋₅-alquila), -N(C₁₋₄-alquilcarbonila), carbonila, sulfinila ou sulfonila, ou dois grupos metileno imediatamente adjacentes de um grupo C₄₋₇-cicloalquila podem ser substituídos, em conjunto, por um grupo -C(O)NH, -C(O)N(C₁₋₅-alquila), -S(O)₂NH- ou -S(O)₂N(C₁₋₅-alquila), e/ou 1 a 2 átomos de carbono de um grupo C₃₋₇-cicloalquila, opcionalmente,

25 podem estar substituídos, independentemente um do outro, em cada caso, com um ou dois átomos de flúor ou dois grupos C₁₋₅-alquila ou um grupo hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, formilóxi, amina, C₁₋₅-alquilamina, di-(C₁₋₅-alquila)-amina, C₁₋₅-alquilcarbonilamina, C₃₋₆-cicloalquilcarbonilamina, nitrila, carbóxi, C₁₋₅-alquiloxicarbonila, aminocarbonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₅-alquila)-aminocarbonila ou C₄₋₇-cicloalquilenoiminocarbonila,

30 com a condição de que um grupo C₃₋₇-cicloalquila deste tipo, formado a partir de R⁴ e R⁵ em conjunto,

em que dois heteroátomos no grupo cíclico selecionados dentre oxigênio e nitrogênio estão separados um do outro por precisamente um grupo $-\text{CH}_2$ opcionalmente substituídos, e/ou

- 5 em que um ou ambos os grupos metileno do grupo cíclico, que estejam diretamente ligados ao átomo de carbono ao qual os grupos R^4 e R^5 estão ligados, são substituídos por um heteroátomo selecionado dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre, e/ou

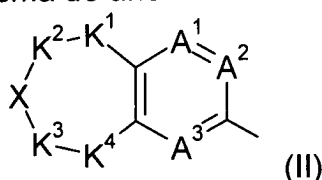
- 10 em que um substituinte ligado ao grupo cíclico, que é caracterizado pelo fato de que um heteroátomo selecionado dentre átomo de oxigênio, nitrogênio, enxofre e flúor está ligado diretamente ao grupo cíclico, está separado de outro heteroátomo selecionado dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre por precisamente um grupo metileno opcionalmente substituído, e/ou
em que dois átomos no anel formam uma ligação $-\text{O}-\text{O}$ ou $-\text{S}-\text{O}-$,

é excluído,

- 15 os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

5. Compostos de fórmula geral (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizados pelo fato de que

D denota um sistema de anel bicíclico substituído de fórmula (II),



na qual

- 20 K^1 e K^4

cada um independentemente do outro, representa, um grupo $-\text{CH}_2$, $-\text{CHR}^{7a}$ ou $-\text{CR}^{7b}\text{R}^{7c}$, em que
 $\text{R}^{7a}/\text{R}^{7b}/\text{R}^{7c}$

cada um independentemente do outro denotam um grupo C_{1-2} -alquila

- 25 ou um grupo fenila, que pode estar substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados dentre um grupo nitro, amina, hidroxila, metóxi, ciano, C_{1-5} -alquila ou átomo de flúor, cloro ou bromo,

K^2 e K^3

cada um denotam um grupo $-\text{CH}_2$

X denota um grupo NR^1 , em que

R^1 denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-5} -alquila, C_{2-4} -alquenil- CH_2 , C_{2-4} -alquinil- CH_2 ou C_{3-6} -cicloalquila,

- 5 em que os grupos metileno e metila presentes nos grupos C_{2-5} -alquila previamente mencionados podem estar substituídos com um a três átomos de flúor, tanto quanto os grupos metileno ou metila não estejam diretamente ligados ao átomo de nitrogênio,

e em que

10 A^1 denota ou N ou CR^{10} ,

A^2 denota ou N ou CR^{11} ,

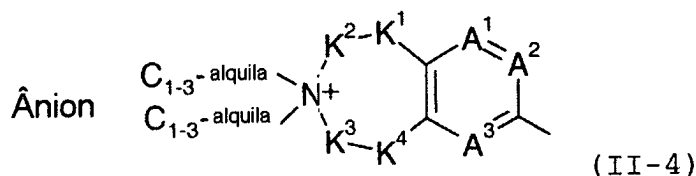
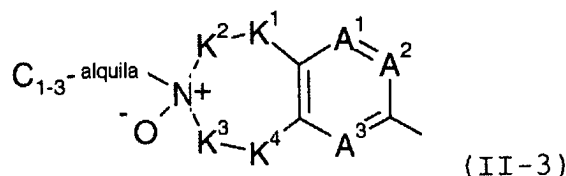
A^3 denota ou N ou CR^{12} ,

em que R^{10} , R^{11} e R^{12} , cada um independentemente do outro, representam um átomo de hidrogênio, flúor ou cloro, ou um grupo C_{1-3} -alquila, CF_3 , hidróxi

15 ou $\text{CH}_3\text{O}-$,

ou

D denota um dos grupos (II-3) ou (II-4)



em que os grupos A^1 , A^2 , A^3 , K^1 , K^2 , K^3 , K^4 são conforme anteriormente definidos, e o ânion em (II-4) pode ser selecionado dentre fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato ou tartarato, e

20 R^3 denota um átomo de hidrogênio,

R^4 denota um grupo C_{3-6} -alquenila ou C_{3-6} -alquinila de cadeia linear ou ramificada,

25 um grupo C_{1-4} -alquila de cadeia linear ou ramificada,

em que os átomos de hidrogênio do grupo C₁₋₄-alquila de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente, podem ser parcialmente substituídos por até quatro átomos de flúor,

5 e em que opcionalmente um a dois átomos de hidrogênio podem ser substituídos, independentemente um do outro, por um grupo C₃₋₇-cicloalquila, hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, fenilmetilóxi, C₁₋₅-alquilsulfanila, C₁₋₅-alquilsulfinila, C₁₋₅-alquilsulfonila, carbóxi, C₁₋₅-alquiloxicarbonila, aminocarbonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonila, C₄₋₇-cicloalquilenoinimocarbonila, amina, C₁₋₅-alquilamino ou di-(C₁₋₅-alquil)-amina, C₁₋₅-alquilcarbonilamina, 10 carbóxi-C₁₋₅-alquilcarbonilamino ou C₁₋₅-alquiloxicarbonil-C₁₋₅-alquilcarbonilamina, em que os grupos fenila mencionados acima podem ser substituídos por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre flúor, cloro, bromo, metila, metóxi ou trifluorometila, ou em que a amida do ácido carboxílico mencionada acima, opcionalmente, pode estar adicionalmente substituída, no átomo de nitrogênio, 15 com um grupo C₁₋₅-alquila,

um grupo fenila, fenil-C₁₋₂-alquila, heteroaril-C₁₋₂-alquila ou grupo heteroarila ligado a C, em que o grupo heteroarila é selecionado dentre imidazolila, furanila, tiofenila, tiazolila, pirazolila, tetrazolila, benzimidazolila, indolila, pirimidinila, pirazinila, oxazolila e piridinila, e os quais, opcionalmente, podem estar 20 tar mono- a dissustituídos na porção fenila ou heteroarila com substituintes idênticos ou diferentes selecionados dentre átomos de cloro ou flúor, ou grupos C₁₋₃-alquila, CF₃, HO, CH₃O ou CHF₂O-,

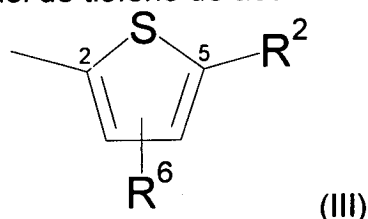
R⁵ denota um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₄-alquila de cadeia linear ou ramificada, um grupo propargila ou C₁₋₃-alquilóxi-C₁₋₃-alquila, ou 25 R⁴ e R⁵ em conjunto com ao átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo C₅₋₆-cicloalquenila ou C₃₋₇-cicloalquila,

em que um dos grupos metileno de um grupo C₄₋₇-cicloalquila pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre ou um grupo sulfonila, ou 1 a 2 átomos de carbono de um grupo C₃₋₇-cicloalquila, opcionalmente, pode 30 estar substituído, independentemente um do outro, com, em cada caso, um ou dois grupos C₁₋₅-alquila, ou um grupo hidróxi, C₁₋₅-alquilóxi, formilóxi, nitrila, carbóxi, C₁₋₅-alquiloxicarbonila, aminocarbonila, C₁₋₅-alquilaminocarbonila,

di-(C₁₋₅-alquil)-aminocarbonila ou C₄₋₇-cicloalquileniminocarbonila,
com a condição de que um grupo C₃₋₇-cicloalquila deste tipo formado a partir
de R⁴ e R⁵ em conjunto,

em que um dos grupos metileno do grupo cíclico, que esteja ligado direta-
mente ao átomo de carbono, ao qual os grupos R⁴ e R⁵ estão ligados, é
substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre,
é excluído, e

M denota um anel de tiofeno de acordo com a fórmula (III),



que está ligado ao grupo carbonila na fórmula (I) por meio da posição 2 e
está substituído com R² na posição 5, no qual

R² denota um átomo de cloro ou bromo ou um grupo etinila, e

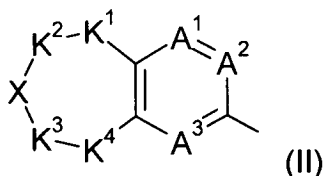
R⁶ denota um átomo de hidrogênio,

em que os grupos alquila, alquenila, alquinila e alquilóxi contidos nas defini-
ções mencionadas previamente, que tenham mais do que dois átomo de
carbono, podem ser, a menos se indicado de maneira diferente, de cadeia
linear ou ramificada, e os grupos alquila nos grupos dialquilados menciona-
dos previamente, por exemplo, os grupos dialquilamina, podem ser idênticos
ou diferentes,

os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

6. Compostos de fórmula geral (I), de acordo com qualquer uma
das reivindicações 1 a 5, caracterizados pelo fato de que o grupo

D denota um sistema de anel bicíclico substituído da fórmula (II),



na qual

K¹ e K⁴

cada um independentemente do outro, representa, um grupo -CH₂, -CHR^{7a}

ou $-CR^{7b}R^{7c}$, em que

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

cada um independentemente do outro, denotam um grupo C_{1-2} -alquila,

K^2 e K^3

5 cada um denotam um grupo $-CH_2$,

X denota um grupo NR^1 , no qual

R^1 denota um átomo de hidrogênio ou

um grupo C_{1-5} -alquila ou C_{3-6} -cicloalquila,

em que, nos grupos metileno e metila presentes nos grupos mencionados

10 acima, um a três átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos

de flúor, contanto que os grupos metileno e metila não estejam ligados dire-

tamente ao átomo de nitrogênio,

e em que

A^1 denota CR^{10} ,

15 A^2 denota CR^{11} ,

A^3 denota CR^{12} ,

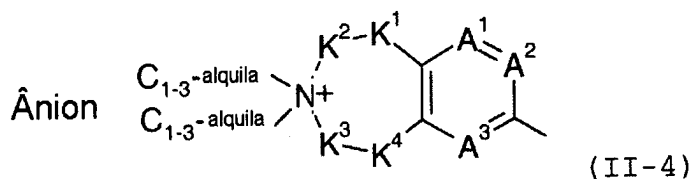
nos quais R^{10} , R^{11} e R^{12} , cada um independentemente do outro, representam

um átomo de hidrogênio, flúor ou cloro, ou um grupo C_{1-3} -alquila, CF_3 , HO ,

CH_3O- ,

20 ou

D denota o grupo (II-4)



em que os grupos A^1 , A^2 , A^3 , K^1 , K^2 , K^3 , K^4 são conforme definidos anteri-

ormente, e o ânion em (II-4) pode ser selecionado dentre fluoreto, cloreto,

brometo, iodeto, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato ou

25 tartarato,

os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

7. Compostos de fórmula geral (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizados pelo fato de que nem R^4 nem R^5

podem representar um átomo de hidrogênio, os tautômeros, enanciômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

8. Compostos de fórmula geral (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizados pelo fato de que

- 5 R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C_{5-6} -cicloalquenila ou C_{3-7} -cicloalquila, em que um dos grupos metileno de um grupo C_{4-7} -cicloalquila pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, com a condição de que um grupo C_{3-7} -cicloalquila deste tipo formado a partir
- 10 de R^4 e R^5 em conjunto, em que um dos grupos metileno do grupo cíclico, que esteja ligado diretamente ao átomo de carbono, ao qual os grupos R^4 e R^5 estão ligados, é substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, é excluído,

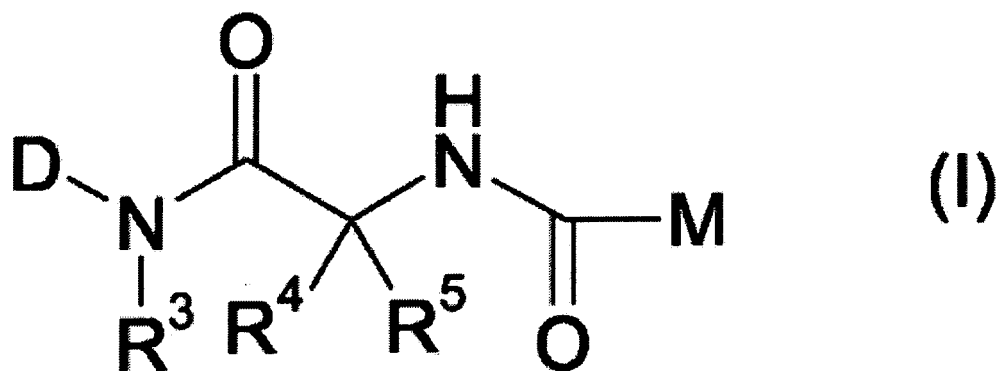
- 15 os tautômeros, enanciômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos.

9. Sais fisiologicamente aceitáveis, caracterizados pelo fato de serem dos compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

- 20 10. Composições farmacêuticas, caracterizadas pelo fato de que contêm um composto, como definido em pelo menos uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal fisiologicamente aceitável, como definido na reivindicação 9, opcionalmente em conjunto com um ou mais veículos e/ou diluentes inertes.

- 25 11. Uso de um composto, como definido em pelo menos uma das reivindicações 1 a 8, ou de um sal fisiologicamente aceitável, como definido na reivindicação 9, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição farmacêutica com um efeito inibidor sobre fator Xa e/ou um efeito inibidor sobre proteases de serina correlatas.

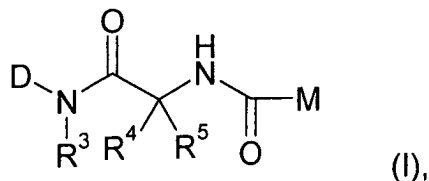
- 30 12. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que, por um método não químico, um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal fisiologicamente aceitável como definido na reivindicação 9, é incorporado a um ou mais veículos e/ou diluentes inertes.



RESUMO

Patente de Invenção: "GLICINAMIDAS SUBSTITUÍDAS, SEUS SAIS FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEIS E SEU USO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, BEM COMO SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO".

5 A presente invenção refere-se a novas glicinamidas substituídas de fórmula geral (I)



na qual D, M, R³, R⁴ e R⁵ são definidos conforme indicados na descrição, os tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, misturas e sais dos mesmos, especialmente os sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos com ácidos
10 ou bases inorgânicas ou orgânicas, que são fornecidos com características valiosas.