

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

(21) **PI0618523-1 A2**

(22) Data de Depósito: 01/11/2006
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 403/12
C07D 403/14
C07D 413/12
C07D 413/14
C07D 417/12
C07D 417/14
C07D 409/14
A61K 31/47
A61K 31/40

(54) **Título:** COMPOSTOS DE AMINAS CÍCLICAS FUNDIDAS CARBOCÍCLICAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DOS MESMOS

(30) **Prioridade Unionista:** 11/11/2005 EP 05 110635.9

(73) **Titular(es):** F. Hoffmann-La Roche AG

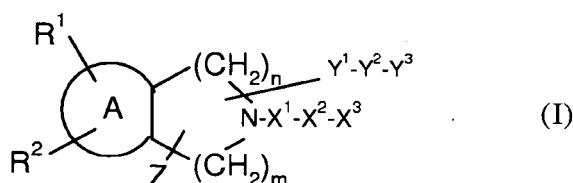
(72) **Inventor(es):** Fabienne Ricklin, Katrin Groebke Zbinden, Markus Boehringer, Martin Stahl, Narendra Panday, Petra Schmitz, Wolfgang Haap

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006068012 de 01/11/2006

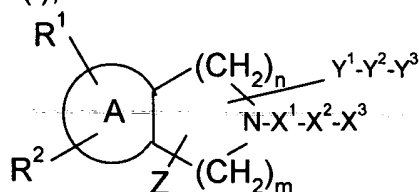
(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/054453de 18/05/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS DE AMINAS CÍCLICAS FUNDIDAS CARBOCÍCLICAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a novas amins cíclicas fundidas carbocíclicas de fórmula (I), em que A, X¹ a X³, Y¹ a Y³, Z, R¹, R², m e n são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, assim como sais fisiologicamente aceitáveis das mesmas. Estes compostos inibem o fator Xa de coagulação e podem ser empregados como medicamentos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DE AMINAS CÍCLICAS FUNDIDAS CARBOCÍCLICAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DOS MESMOS**".

A presente invenção refere-se a novas aminas cíclicas fundidas carbocíclicas de fórmula (I),



(I)

em que

A é um anel carbocíclico que é um anel aromático monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos de anel, ou um anel não-aromático monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos de anel, um ou dois átomos de carbono do referido anel carbocíclico sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

R¹ e R²

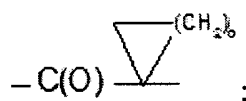
são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, fluoro C₁₋₆ alcóxi, hidróxi C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcoxycarbonila, amino C₁₋₆ alcóxi substituído por mono ou di C₁₋₆ alquila, halogênio, ciano, nitro, -N(R')-CO-(C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -N(R')-CO-O-(C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -N(R')-CO-N(R'')(R'''), em que R', R'' e R''' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila ou -N(R')-SO₂-(C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila ou

R¹ e R²

são independentemente -SO₂-N(R')(R''), -C(O)-N(R')(R'') ou -N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila;

X¹ é -C(O)-(C₀₋₆ alquilenos)-NR³-(C₀₋₆ alquilenos)-, -(C₀₋₆ alquilenos)

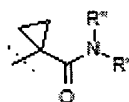
-C(O)-NR³-(C₀₋₆ alquilenos)-, -(C₁₋₆ alquilenos)-NR³-C(O)-(C₀₋₆ alquilenos)-, -C(O)-(C₀₋₆ alquilenos)-, C₀₋₆ alquilenos, -SO₂-(C₀₋₆ alquilenos)-, -(C₀₋₆ alquilenos)-SO₂-NR³-(C₀₋₆ alquilenos)- ou



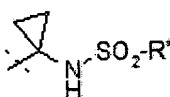
- X² é arileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos arileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, -N(R')-CO-(C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -N(R')-CO-O-(C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -N(R')-CO-N(R'')(R'''), em que R', R'' e R''' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -C(O)-N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila, -NR'R'', em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



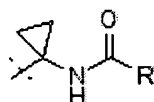
- em que R' e R'' são independentemente C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



em que R' e R'' são independentemente C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



em que R' é fluoro C₁₋₆ alquila e



em que R' é fluoro C₁₋₆ alquila,

e um ou dois átomos de carbono do referido arileno, heteroarileno ou heterociclileno sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

5 X^3 é hidrogênio, arila, heteroarila ou heterociclila, as referidas arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amino substituído por di-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por mono-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por di-C₁₋₆ alquila, -SO₂-C₁₋₆ alquila, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₆ alquila e -SO₂-N(C₁₋₆ alquila)₂,

15 e um ou dois átomos de carbono das referidas arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

R^3 é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;

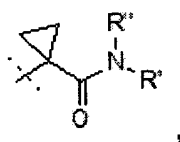
Y^1 é -(C₀₋₆ alquileno)-C(O)-NR³-(C₀₋₆ alquileno)-, -(C₀₋₆ alquileno)-NR³-C(O)-(C₀₋₆ alquileno)-, -C(O)-(C₀₋₆ alquileno)- ou C₀₋₆ alquileno;

20 Y^2 é arileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos arileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, -N(R')-CO-(C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -N(R')-CO-O-(C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -N(R')-CO-N(R'')(R'''), em que R', R'' e R''' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alqui-

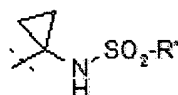
- la, $-C(O)-N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou halo C_{1-6} alquila, ou R' e R'' , junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila, $-NR'R''$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou halo C_{1-6} alquila, ou R' e R'' ,
 5 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



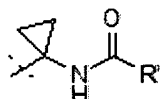
em que R' e R'' são independentemente C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, ou R' e R'' , junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



- 10 em que R' e R'' são independentemente C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, ou R' e R'' , junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



em que R' é fluoro C_{1-6} alquila e



em que R' é C_{1-6} alquila,

- 15 e um ou dois átomos de carbono do referido arileno, heteroarileno ou heterociclileno sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

- Y^3 é hidrogênio, arila, heteroarila ou heterociclila, as referidas arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídas por um
 20 ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono- C_{1-6} alquila, amino substituído por di- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6}

alquila substituída por mono-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por di-C₁₋₆ alquila, -SO₂-C₁₋₆ alquila, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₆ alquila e -SO₂-N(C₁₋₆ alquila)₂, e um ou dois átomos de carbono das referidas arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

Zé ligado ao mesmo átomo de carbono como -Y¹-Y²-Y³, e hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;

n é 0, 1 ou 2;

m é 0, 1 ou 2;

10 m+n é 2 ou 3;

o é um número inteiro de 1 a 5;

e profármacos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Além disso, a invenção está relacionada com um processo e um intermediário para a produção dos compostos acima referidos, preparações farmacêuticas que contêm tais compostos, o uso destes compostos para a produção de preparações farmacêuticas assim como um processo para a produção do intermediário.

Os compostos de fórmula (I) são compostos ativos e inibem o fator Xa de coagulação. Estes compostos consequentemente influenciam a coagulação sanguínea. Eles por este motivo inibem a formação de trombina e podem ser empregados para tratamento e/ou prevenção de distúrbios trombóticos, tais como entre outros, trombose arterial e venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica (PAOD), angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral (trombose cerebral) devido à fibrilação atrial, inflamação e arteriosclerose. Eles produzem potencialmente benefício no tratamento de oclusão de vaso aguda associada à terapia trombolítica e restenose, por exemplo após angioplastia coronariana transluminal (PTCA) ou enxerto de desvios das artérias coronárias ou periféricas e na manutenção de permeabilidade de acesso vascular em pacientes de hemodiálise de longa duração. Inibidores de F. Xa desta invenção podem fazer parte de uma terapia de combinação com um anticoagulante com um modo diferente de

ação ou com um inibidor de agregação de plaquetas ou com um agente trombolítico. Além disso, estes compostos têm um efeito sobre células de tumor e previnem metástases. Eles podem por esse motivo ser também empregados como agentes antitumores.

5 Outros inibidores do fator Xa foram anteriormente sugeridos para a inibição da formação de trombina e para o tratamento de doenças relacionadas. Entretanto, ainda há uma necessidade com relação a novos inibidores do fator Xa que exibam propriedades farmacológicas melhoradas, por exemplo, uma seletividade melhorada com relação à trombina.

10 A presente invenção fornece novos compostos de fórmula (I) que são inibidores do fator Xa. Os compostos da presente invenção inesperadamente inibem o fator Xa de coagulação e também exibem propriedades farmacológicas melhoradas comparadas a outros compostos já conhecidos na técnica.

15 A menos que de outra forma indicado, as seguintes definições são apresentadas para ilustrar e definir o significado e escopo dos vários termos empregados para descrever a invenção inclusa.

 O termo "halogênio" ou "halo" significa flúor, cloro, bromo e iodo, com flúor, cloro e bromo sendo preferidos, e flúor e cloro sendo mais preferi-
20 dos.

 O termo "C₁₋₆ alquila", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um radical de alquila monovalente de cadeia linear ou ramificada, tendo um a seis átomos de carbono. Este termo é também exemplificado por radicais semelhantes tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-
25 butila, s-butila, t-butila. C₁₋₄ alquila é mais preferida.

 O termo "C₀₋₆ alquilenos" significa um radical de hidrocarboneto divalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto divalente ramificado de três a seis átomos de carbono ou uma ligação quando C é 0, por exemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno,
30 propileno.

 O termo "C₁₋₆ alcóxi", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa o grupo R'-O-, em que R' é uma C₁₋₆ alquila.

A expressão "hidróxi C₁₋₆ alcóxi" significa C₁₋₆ alcóxi substituído por um ou mais grupos hidróxi.

A expressão "fluoro C₁₋₆ alquila" ou "fluoro C₁₋₆ alcóxi" significa C₁₋₆ alquila ou C₁₋₆ alcóxi substituído por um ou mais átomos de flúor, de preferência um a três átomos de flúor.

O termo "arila" significa fenila ou naftila. Fenila é preferida.

O termo "arileno", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um grupo arila divalente tal como definido acima. 1,4-fenileno é preferido.

O termo "heterociclila", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa radicais mono- ou bicíclicos não-aromáticos de três a oito átomos de anel em que um ou dois átomos de anel são heteroátomos selecionados de N, O, ou S(O)_n (em que n é um número inteiro de 0 a 2), os átomos de anel restantes sendo C. Radicais monocíclicos são preferidos.

O termo "heterociclileno", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um grupo heterociclila divalente tal como definido acima.

O termo "heteroarila", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um radical aromático monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos de anel, contendo um, dois, ou três heteroátomos de anel selecionados de N, O, e S, os átomos de anel restantes sendo C, um ou dois átomos de carbono do referido anel sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila, com o entendimento de que o ponto de ligação do radical de heteroarila será em um anel aromático. Os radicais monocíclicos são preferidos.

O termo "heteroarileno", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um grupo heteroarila divalente tal como definido acima.

A expressão "anel aromático bicíclico" ou "radical aromático bicíclico" contém tanto um anel monocíclico aromático fundido por outro anel monocíclico aromático quanto um anel monocíclico aromático fundido por um anel monocíclico não-aromático. Quando a expressão "anel aromático bicíclico" ou "radical aromático bicíclico" é empregada no contexto da defini-

ção de "heteroarila" ou "anel de heteroarila", pelo menos um heteroátomo deve existir no anel aromático como um membro de anel. Quando o anel de heteroarila como o anel A na fórmula I é um anel aromático bicíclico, e este anel aromático bicíclico é um anel monocíclico aromático fundido por um
 5 anel monocíclico não-aromático, então o anel aromático é diretamente fundido ao anel contendo nitrogênio ao qual $-Y^1-Y^2-Y^3$, $-X^1-X^2-X^3$ e Z estão ligados.

Radicais preferidos para os grupos químicos cujas definições são dadas acima são aqueles especificamente exemplificados nos Exemplos.

10 Os compostos de fórmula (I) podem formar sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais farmacologicamente aceitáveis são sais de compostos de fórmula (I) com ácidos minerais fisiologicamente compatíveis, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso ou ácido fosfórico; ou com ácidos orgânicos, tais como ácido
 15 metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico ou ácido salicílico. A expressão "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a tais sais. Os compostos de fórmula (I) em que um grupo COOH está presente podem também formar sais com bases. Exem-
 20 plos de tais sais são sais alcalinos, alcalino-terrosos e de amônio tais como por exemplo sal de Na-, K-, Ca- e trimetilamônio. A expressão "sais farmacologicamente aceitáveis" também se refere a tais sais. Sais de adição de ácido tais como descritos acima são preferidos.

"Opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou a circunstância subsequentemente descrita pode mas não necessita ocorrer, e que a descrição inclui casos onde o evento ou a circunstância ocorre e caso nos quais não ocorre. Por exemplo, "grupo arila opcionalmente substituído com um grupo alquila" significa que a alquila pode mas não necessita estar presente, e a descrição inclui situações onde o grupo arila é substituído com
 25 um grupo alquila e situações onde o grupo arila não é substituído com o grupo alquila.

"Excipiente farmacologicamente aceitável" significa um excipiente

que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente seguro, não-tóxico e nem biologicamente nem de outra forma indesejável, e inclui excipiente que é aceitável para uso veterinário assim como uso farmacêutico humano. Um "excipiente farmacêuticamente aceitável" tal como empregado na especificação e reivindicações inclui tanto um quanto mais de um excipiente semelhante.

Compostos que têm a mesma Fórmula molecular mas diferem na natureza ou sequência de ligação de seus átomos ou a disposição de seus átomos no espaço são chamados "isômeros". Isômeros que diferem na disposição de seus átomos no espaço são chamados "estereoisômeros". Estereoisômeros que não são imagens refletidas um do outro são chamados "diastereômeros" e aqueles que são imagens refletidas não-sobreponíveis um do outro são chamados "enantiômeros". Quando um composto tem um centro assimétrico, por exemplo, se um átomo de carbono é ligado a quatro grupos diferentes, um par de enantiômeros é possível. Um enantiômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta de seu centro assimétrico e é descrito pelas regras de sequenciamento de R e S de Cahn, Ingold e Prelog, ou pela maneira na qual a molécula gira em torno do plano de luz polarizada e designado como dextrógiratório ou levógiratório (isto é, como isômeros (+) ou (-) respectivamente). Um composto quiral pode existir ou como enantiômero individual ou como uma mistura deste. Uma mistura contendo proporções iguais dos enantiômeros é chamada uma "mistura racêmica".

Os compostos de fórmula (I) podem possuir um ou mais centros assimétricos. A menos que indicado de outra forma, a descrição ou a designação de um composto particular na especificação e reivindicações é pretendida para incluir tanto os enantiômeros individuais quanto misturas, racêmicas ou de outra forma, dos mesmos. Os métodos para a determinação da estereoquímica e a separação de estereoisômeros são bem conhecidos na técnica (veja discussão no Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edição J. March, John Wiley and Sons, Nova Iorque, 1992).

Embora a mais ampla definição desta invenção esteja descrita anteriormente, certos compostos de fórmula (I) são preferidos.

i) Um composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I), em que A é um anel de benzeno ou anel de ciclo-hexano.

ii) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I), em que X^1 é $-C(O)-(C_{0-6}$ alquilenos)- $NR^3-(C_{0-6}$ alquilenos)-, em que R^3 é tal como definido anteriormente. X^1 é de preferência $-(C_{0-6}$ alquilenos)- $C(O)-NH-$, e mais preferivelmente $-C(O)-NH-$

iii) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I), em que X^2 é arileno ou heteroarileno, os referidos arileno e heteroarileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alcóxi e halogênio, e X^3 é hidrogênio. De preferência $-X^2-X^3$ forma fenila ou piridila, as referidas fenila e piridila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes. Mais preferivelmente $-X^2-X^3$ forma 4-clorofenila ou 5-cloropiridin-2-ila.

iv) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I) em que X^2 é 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes, de preferência 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor, mais preferivelmente 2-fluoro-1,4 fenileno.

v) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I) em que X^3 é heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono- C_{1-6} alquila, amino substituído por di- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila substituída por mono- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila substituída por di- C_{1-6} alquila, $-SO_2-C_{1-6}$ alquila, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-6}$ alquila e $-SO_2-N(C_{1-6} alquila)_2$, e um ou dois átomos de carbono da referida heteroarila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila. De preferência, X^3 é heteroarila não-substituída que é um anel monocíclico aromático de 5 ou 6 átomos de anel, contendo um ou dois, de preferência um átomo de nitrogênio de anel, e um átomo de carbono da referida heteroarila sendo opcionalmente substituído com um grupo carbonila. De preferência, o átomo de nitrogênio

de anel da heteroarila é diretamente ligado a X^2 , e um dos átomos de carbono de anel próximo ao referido átomo de nitrogênio de anel é substituído com um grupo carbonila. X^3 é especialmente 2-oxo-2H-piridin-1-ila.

vi) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I), em que Y^1 é $-C(O)-(C_{0-6}$ alquilenos)- $NR^3-(C_{0-6}$ alquilenos)-, $-(C_{0-6}$ alquilenos)- $NR^3-C(O)-(C_{0-6}$ alquilenos)- ou $C(O)-(C_{0-6}$ alquilenos)-, em que R^3 é tal como definido anteriormente. Y^1 é de preferência $-C(O)-NH-$, $-C(O)-$ ou $-CH_2-NH-C(O)-$, e mais preferivelmente $-C(O)-NH-$.

vii) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I), em que Y^2 é arileno ou heteroarileno, os referidos arileno e heteroarileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes e Y^3 é hidrogênio. De preferência $-Y^2-Y^3$ forma fenila ou tienila, as referidas fenila e tienila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes. Mais preferivelmente $-Y^2-Y^3$ forma 5-cloro-2-tienila.

viii) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I) em que Y^2 é 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes, de preferência 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor, mais preferivelmente 2-fluoro-1,4 fenileno.

ix) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I) em que Y^3 é heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono- C_{1-6} alquila, amino substituído por di- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila substituída por mono- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila substituída por di- C_{1-6} alquila, $-SO_2-C_{1-6}$ alquila, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-6}$ alquila e $-SO_2-N(C_{1-6} alquila)_2$, e um ou dois átomos de carbono da referida heteroarila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila. De preferência, Y^3 é heteroarila não-substituída que é um anel aromático monocíclico de 5 ou 6 átomos de anel, contendo um ou dois, de preferência um átomo de nitrogênio de anel, e um átomo de carbono da referida heteroarila sendo opcionalmente

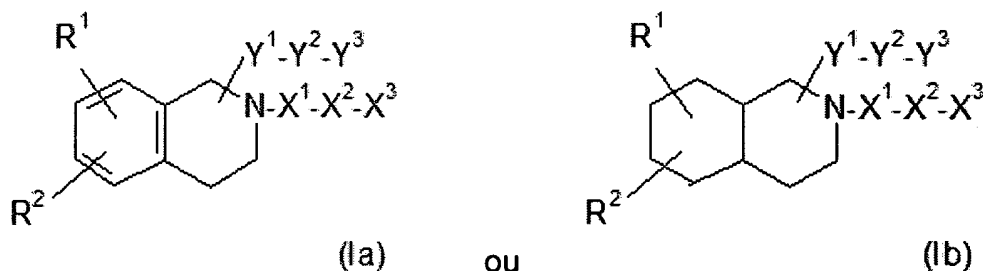
substituída, com um grupo carbonila. De preferência, o átomo de nitrogênio de anel da heteroarila é diretamente ligado a Y^2 , e um dos átomos de carbono de anel próximo ao referido átomo de nitrogênio de anel é substituído com um grupo carbonila. Y^3 é especialmente 2-oxo-2H-piridin-1-ila.

5 x) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I) em que apenas um dentre X^3 e Y^3 é hidrogênio.

xi) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I) em que um dentre R^1 e R^2 é hidrogênio, e o outro é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcoxicarbonila, C_{1-6} alcóxi ou $-C(O)-N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou C_{1-6} alquila.

xii) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I) em que Z é hidrogênio ou metila.

xiii) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I) que é



15 em que X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 e R^2 são tais como definidos anteriormente.

a) Um composto preferido no grupo xiii) é um composto em que X^1 é $-(C_{0-6}$ alquilenos)- $C(O)-NH-$.

b) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto em que X^1 é $-C(O)-NH-$.

20 c) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto em que X^2 é arileno ou heteroarileno, os referidos arileno e heteroarileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alcóxi e halogênio, e X^3 é hidrogênio.

25 d) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto, em que $-X^2-X^3$ forma fenila ou piridila, as referidas fenila e piridila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais átomos de halogênio iguais ou dife-

rentes.

e) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto, em que $-X^2-X^3$ forma 4-clorofenila.

f) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto em que
5 Y^1 é $-(C_{0-6}$ alquilenos)-C(O)-NH-.

g) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto em que Y^1 é -C(O)-NH-.

h) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto em que Y^2 é 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de
10 halogênio iguais ou diferentes.

i) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto em que Y^2 é 2-fluoro-1,4 fenileno.

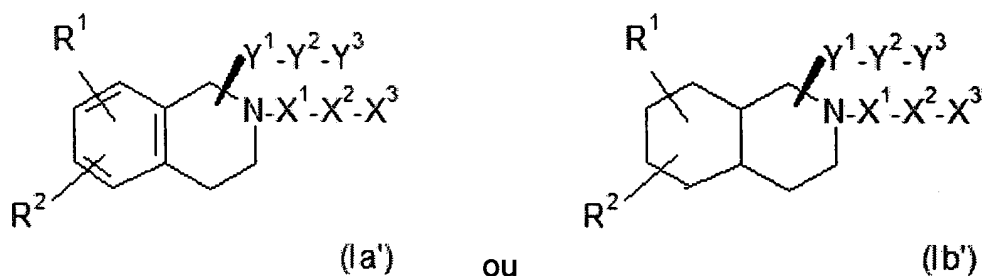
j) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto em que Y^3 é heteroarila ou heterociclila, as referidas heteroarila e heterociclila sendo
15 opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono- C_{1-6} alquila, amino substituído por di- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila substituída por mono- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila substituída por di- C_{1-6} alquila, $-SO_2-C_{1-6}$ alquila, $-SO_2-NH_2$,
20 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ alquila e $-SO_2-N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$, e um ou dois átomos de carbono da referida heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila.

k) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto em que Y^3 é 2-oxo-2H-piridin-1-ila.

l) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto em que
25 $-Y^1-Y^2-Y^3$ é ligado à posição 3 do anel de isoquinolina.

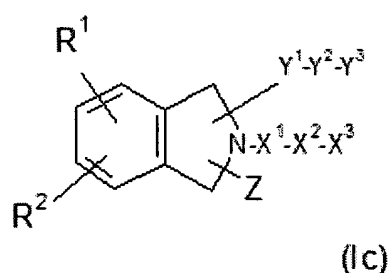
m) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto em que R^1 e R^2 são hidrogênio.

n) Outro composto preferido no grupo xiii) é um composto que é



em que X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 e R^2 são tais como definidos anteriormente.

xiv) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I) que é



em que X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 , R^2 e Z são tais como definidos anteriormente.

5

a) Um composto preferido no grupo ix) é um composto, em que, X^1 é $-(C_{0-6} \text{ alquilen})-C(O)-NH-$.

b) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto em que X^1 é $-C(O)-NH-$.

10

c) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto em que X^2 é arileno ou heteroarileno, os referidos arileno e heteroarileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alcóxi e halogênio, e X^3 é hidrogênio.

15

d) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto em que $-X^2-X^3$ forma fenila ou piridila, as referidas fenila e piridila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes.

20

e) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto, em que $-X^2-X^3$ forma 4-clorofenila ou 5-cloro-2-piridila.

f) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto em que Y^1 é $-(C_{0-6} \text{ alquilen})-C(O)-NH-$.

g) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto em que Y^1 é $-C(O)-NH-$.

h) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto em que Y^2 é 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes.

i) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto em que Y^2 é 2-fluoro-1,4-fenileno.

j) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto em que Y^3 é heteroarila ou heterociclila, as referidas heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono- C_{1-6} alquila, amino substituído por di- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila substituída por mono- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila substituída por di- C_{1-6} alquila, $-SO_2-C_{1-6}$ alquila, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-6}$ alquila e $-SO_2-N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$, e um ou dois átomos de carbono das referidas heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila.

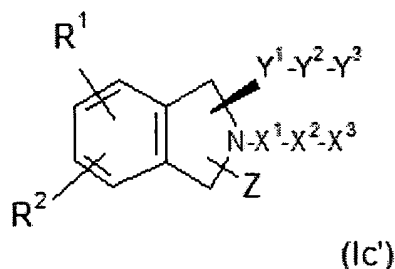
k) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto em que Y^3 é 2-oxo-2H-piridin-1-ila.

l) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto em que $-Y^1-Y^2-Y^3$ é ligado à posição 1 do anel de isoindol.

m) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto em que R^1 e R^2 são hidrogênio.

n) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto em que Z é hidrogênio ou metila.

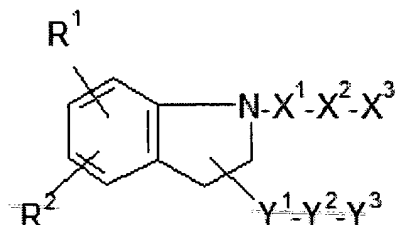
o) Outro composto preferido no grupo ix) é um composto que é



em que X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 , R^2 e Z são tais como definidos anterior-

mente.

xv) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I) que é



(Id)

em que X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 e R^2 são tais como definidos anteriormente.

5 a) Um composto preferido no grupo x) é um composto em que X^1 é $-(C_{0-6} \text{ alquilenos})-C(O)-NH-$.

b) Outro composto preferido no grupo x) é um composto em que X^1 é $-C(O)-NH-$.

10 c) Outro composto preferido no grupo x) é um composto em que X^2 é 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes.

d) Outro composto preferido no grupo x) é um composto em que X^2 é 2-fluoro-1,4 fenileno.

15 e) Outro composto preferido no grupo x) é um composto em que X^3 é heteroarila que é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono- C_{1-6} alquila, amino substituído por di- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila substituída por mono- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila substituída por di- C_{1-6} alquila, $-SO_2-$ C_{1-6} alquila, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-6}$ alquila e $-SO_2-N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$, e um ou dois átomos de carbono da referida heteroarila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila.

f) Outro composto preferido no grupo x) é um composto em que X^3 é 2-oxo-2H-piridin-1-ila.

25 g) Outro composto preferido no grupo x) é um composto em que Y^1 é $-(C_{0-6} \text{ alquilenos})-NH-C(O)-$.

h) Outro composto preferido no grupo x) é um composto em que Y^1 é $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-}$.

i) Outro composto preferido no grupo x) é um composto em que Y^2 é heteroarileno que é opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes, e Y^3 é hidrogênio.

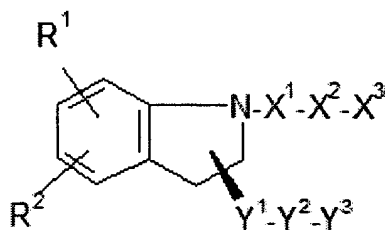
j) Outro composto preferido no grupo x) é um composto, em que $-Y^2\text{-}Y^3$ forma tienila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes.

k) Outro composto preferido no grupo x) é um composto, em que $-Y^2\text{-}Y^3$ forma 5-cloro-2-tienila.

l) Outro composto preferido no grupo x) é um composto em que $Y^1\text{-}Y^2\text{-}Y^3$ é ligado à posição 3 do anel de indol.

m) Outro composto preferido no grupo x) é um composto em que um dentre R^1 e R^2 é hidrogênio ou C_{1-6} alcóxi, e o outro é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcoxicarbonila, halogênio e $-\text{C(O)-N(R')}(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila.

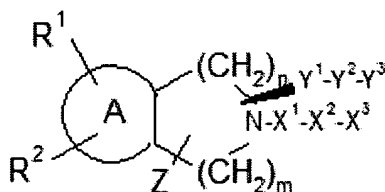
n) Outro composto preferido no grupo x) é um composto que é



(Id')

em que X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 e R^2 são tais como definidos anteriormente.

xvi) Outro composto preferido da invenção é um composto de fórmula (I) que é



(I')

em que A, X¹ a X³, Y¹ a Y³, Z, R¹, R², m e n são tais como definidos anteriormente.

xvii) Compostos particularmente preferidos da presente invenção são:

- 5 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido
- 10 (S)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
- 15 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (S)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (S)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} de ácido
- 20 (R)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
- 25 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 1-metil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-1-metil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 6-dimetilamida 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2,6-tricarboxílico,
- 30 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,

- 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (S)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
- 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
- 5 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
- 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(4-metóxi-fenil)-amida] de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
- 10 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-Octahidro-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
- [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico,
- 15 [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico,
- éster de metila de ácido 3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-1-[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-2,3-di-hidro-1H-indol-6-carboxílico,
- 20 6-dimetilamida 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-indol-1,6-dicarboxílico,
- (1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-4-metil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico, e
- 25 [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-cloro-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados, por exemplo, pelos procedimentos sintéticos gerais descritos abaixo.

30 Procedimentos Sintéticos gerais

Abreviações

AcOEt: Acetato de etila

AIBN: 2,2'-Azobis-(2-metil-propionitrila)

Boc₂O: Di-terc-butil-dicarbonato

BOP: Hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-óxi-tris(dimetilamino)-fosfônio

BOP-Cl: Cloreto de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico

5 tBuOMe: t-Butildimetiléter

DIPEA: Di-isopropila etil amina

DMA: N,N-Dimetilacetamida

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina

DME: 1,2-Dimetoxietano

10 DMF: N,N-Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

EDCI: cloridrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodi-imida

HATU: 3-Óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridínio, hexafluorofosfato,

15 HOBT: 1-Hidroxibenzotriazol

MeOH: Metanol

TEA: Trietilamina

TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetra-hidrofurano

20 Procedimento geral

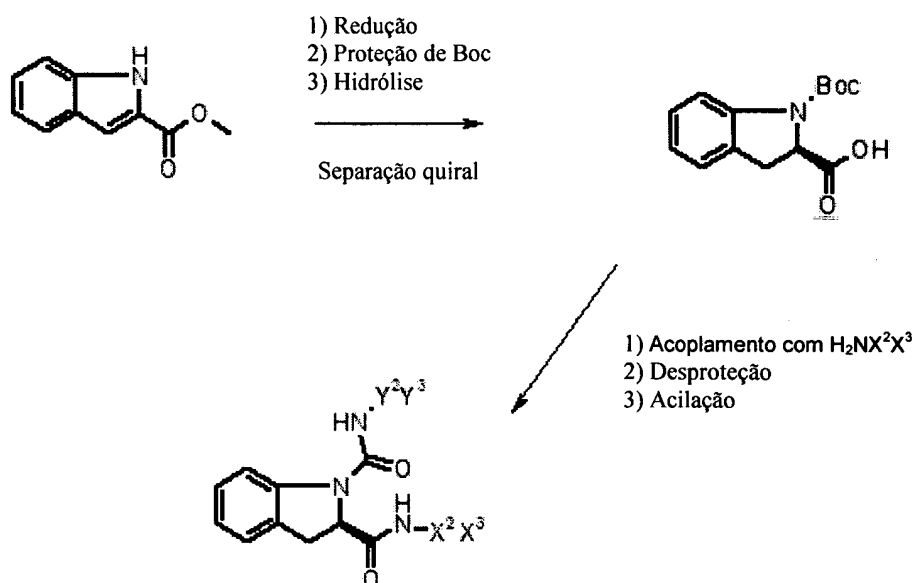
Amidação: O ácido carboxílico intermediário é reagido com uma amina H₂NY²Y³ em um solvente adequado como CH₂Cl₂, DMF, acetonitrila, THF. A ativação é efetuada por um reagente de acoplamento de amida tal como BOP, BOP-Cl, HATU/HOBT, EDCI/DMAP na presença de uma base como TEA, DIPEA, N-metilmorfolina, etc. a 0°C a 50°C. Os tempos de reação variaram de 1 hora a 72 horas. Condições preferidas são DMF, BOPCl e DIPEA.

Desproteção: O intermediário é tratado com um ácido mineral tal como HCl, HBr, H₂SO₄ ou H₃PO₄ ou um ácido carbônico, em um solvente tal como CH₂Cl₂, dioxano ou HOAc a 0 a 60°C. Condições preferidas são HCl a 4N em dioxano.

Acilação: O intermediário é reagido com um isocianato de fenila

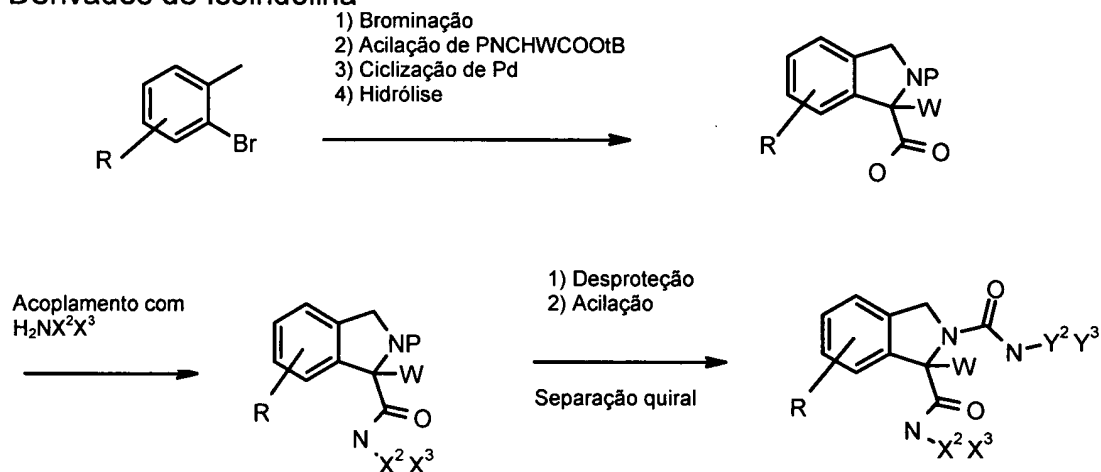
substituído ou p-nitrofenilcarbamato substituído em um solvente adequado tal como diclorometano, DMF, DMSO, THF a 0 a 120°C.

Derivados de Indolina



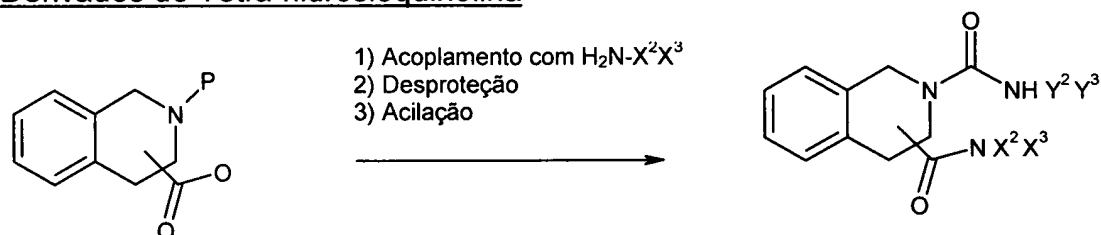
X^2 , X^3 , Y^2 e Y^3 são tais como definidos anteriormente.

5 Derivados de Isoindolina



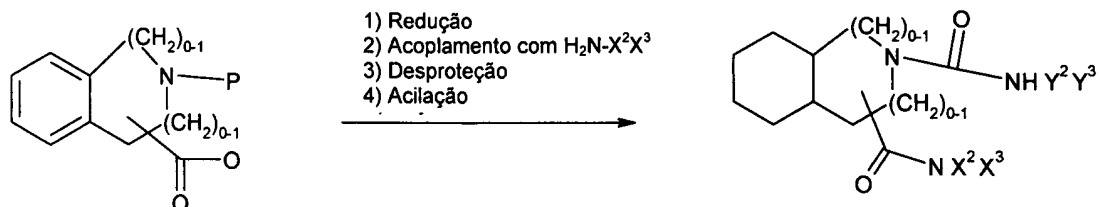
X^2 , X^3 , Y^2 e Y^3 são como definidos anteriormente. P é um grupo de proteção amino tal como t-butoxicarbonila ou benzila. R é hidrogênio ou amida. W é hidrogênio ou metila.

Derivados de Tetra-hidrosioquinolina



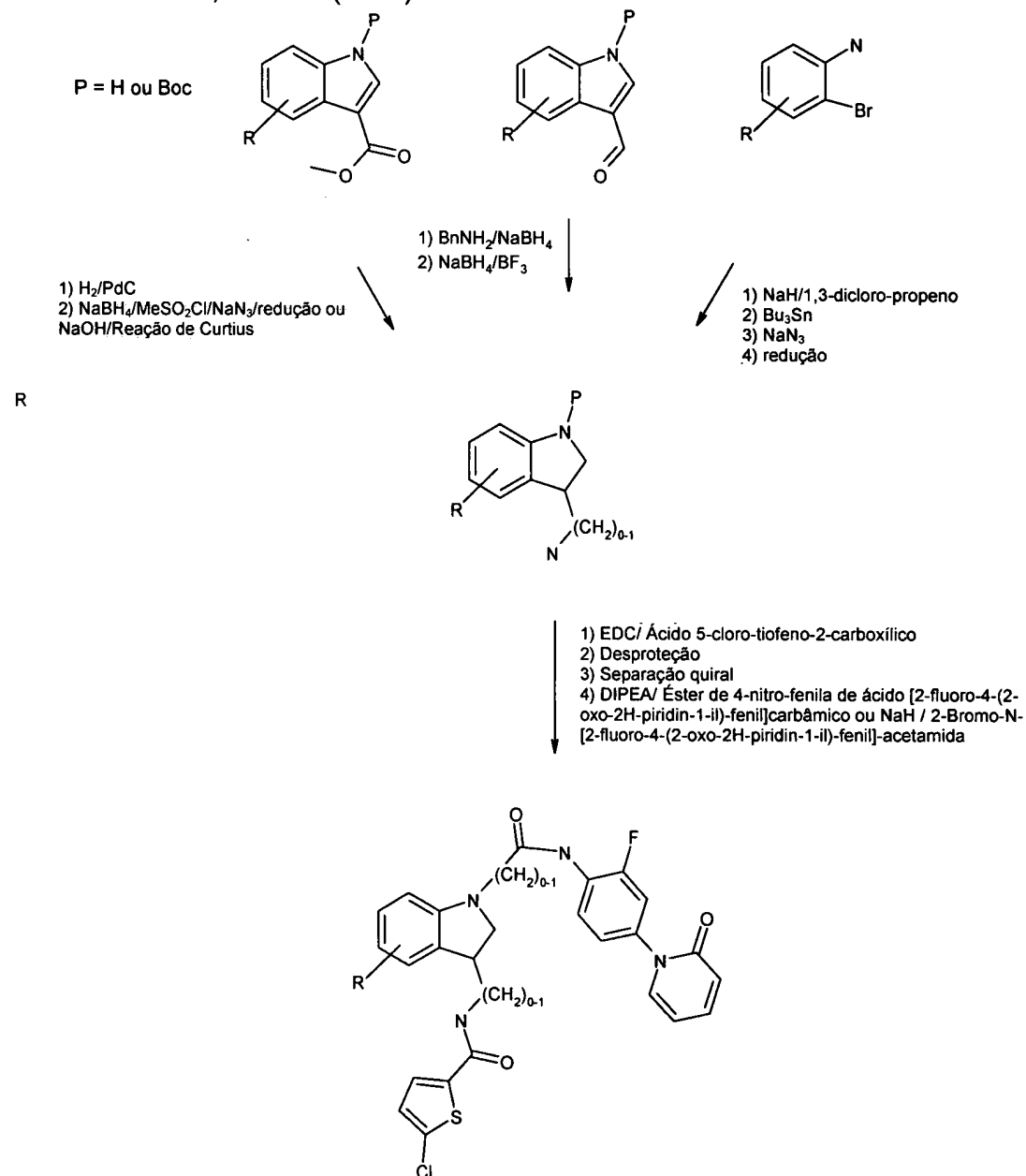
X^2 , X^3 , Y^2 e Y^3 são tais como definidos anteriormente. P é um grupo de proteção amino tal como t-butoxicarbonila ou benzila.

Derivados Bicíclicos Saturados



X^2 , X^3 , Y^2 e Y^3 são tais como definidos anteriormente. P é um grupo de proteção de amino como t-butoxicarbonila ou benzila.

5 Derivados de 1,3-Amino(metil)-indolina



R é hidrogênio, metila, metóxi, halogênio ou amida. P é um grupo de proteção amino tal como t-butoxicarbonila ou benzila.

Tal como descrito acima, os compostos de fórmula (I) são compostos ativos e inibem o fator Xa de coagulação. Estes compostos consequentemente influenciam tanto a ativação de plaqueta que é induzida por este fator quanto a coagulação sanguínea plasmática. Eles por conseguinte inibem a formação de trombos e podem ser empregados para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios trombóticos, tais como, entre outros, trombose arterial e venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica (PAOD), angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral (trombose cerebral) devido à fibrilação atrial, inflamação e arteriosclerose. Os compostos da presente invenção também podem ser empregados no tratamento de oclusão de vaso aguda associada à terapia trombolítica e à restenose, por exemplo, depois de angioplastia coronariana transluminal (PTCA) ou enxerto de desvios das artérias coronárias ou periféricas e na manutenção de permeabilidade de acesso vascular em pacientes de hemodiálise de longa duração. Inibidores de F. Xa desta invenção podem fazer parte de uma terapia de combinação com um anticoagulante com um modo diferente de ação ou com um inibidor de agregação de plaquetas ou com um agente trombolítico. Além disso, estes compostos têm um efeito sobre células de tumor e previnem metástases. Eles podem por esse motivo também ser empregados como agentes antitumores.

Prevenção e/ou tratamento de distúrbios trombóticos, particularmente trombose de veia arterial ou profunda, é a indicação preferida.

A invenção por esse motivo também se refere à composições farmacêuticas que compreendem um composto tal como definido acima e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

A invenção igualmente abrange compostos tais como descritos acima para uso como substâncias terapeuticamente ativas, especialmente como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças que estão associadas ao fator Xa de coagulação, particular-

mente como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou a profilaxia de distúrbios trombóticos, trombose arterial, trombose venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação atrial, inflamação, arteriosclerose, oclusão de vaso aguda associada à terapia trombolítica ou à restenose, e/ou tumor.

Em outra modalidade preferida, a invenção refere-se a um método para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que estão associadas ao fator Xa de coagulação, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de distúrbios trombóticos, trombose arterial, trombose venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação atrial, inflamação, arteriosclerose, oclusão de vaso aguda associada à terapia trombolítica ou à restenose, e/ou tumor, cujo método compreende administrar um composto tal como definido acima a um ser humano ou animal.

A invenção também abrange o uso de compostos tais como definidos acima para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que estão associadas ao fator Xa de coagulação, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de distúrbios trombóticos, trombose arterial, trombose venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação atrial, inflamação, arteriosclerose, oclusão de vaso aguda associada à terapia trombolítica ou à restenose, e/ou tumor.

A invenção também refere ao uso de compostos tais como descritos acima para a preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que estão associadas ao fator Xa de coagulação, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de distúrbios trombóticos, trombose arterial, trombose venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto

do miocárdio, doença da artéria coronária, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação atrial, inflamação, arteriosclerose, oclusão de vaso aguda associada à terapia trombolítica ou à restenose, e/ou tumor. Tais medicamentos compreendem um composto tal como descrito acima.

- 5 A invenção também se refere ao processo e aos intermediários para a produção dos compostos de fórmula (I) assim como ao processo para produção dos intermediários.

10 A inibição do fator Xa de coagulação pelos compostos da presente invenção pode ser demonstrada com a ajuda de um ensaio de substrato de peptídeo cromogênico como descrito em seguida.

 A atividade do fator Xa foi medida espectrofotometricamente em placas de microtítulo em um volume final de 150 µl empregando as condições seguintes: Inibição de um fator Xa humano (Laboratórios de Pesquisa de Enzima) foi testada a uma concentração de enzima de 3 nM empregando-se o substrato cromogênico S-2222 (Chromogenix AB, Mölndal, Suécia) a 200 nM. As cinéticas de reação da enzima e do substrato foram lineares tanto com o tempo quanto com a concentração da enzima. Os inibidores foram dissolvidos em DMSO e testados em várias concentrações até 100 µM. Os inibidores foram diluídos empregando-se tampão de HNPT que consiste em
 15 HEPES 100 mM, NaCl a 140 mM, PEG 6000 a 0,1% e Tween 80 a 0,02%, pH 7,8. A clivagem de S-2222 pelo fator Xa humano foi seguida a 405 nm durante 5 minutos à temperatura ambiente. A velocidade da reação foi determinada pela autoleitora a partir do declínio do ajustamento de regressão linear a 7 pontos do tempo (1 minuto). A velocidade inicial para cada concentração de inibidor foi determinada pelo declínio de pelo menos 4 pontos do tempo na fase linear por um ajustamento de regressão linear (mOD/minuto²).
 20 Constantes K_i de dissociação aparentes foram calculadas de acordo com Cheng e Prusoff [Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of the inhibitor that causes 50 percent inhibition (IC_{50}) of an enzyme reaction. Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108.] com base no IC_{50} e no respectivo K_m , determinados anteriormente ($K_i = IC_{50} / (1+S/K_m)$). O K_m para o substrato empregado foi determi-
 25

nado sob as condições do teste com pelo menos 5 concentrações de substrato que variam de 0,5 a 15 vezes K_m . [Lottenberg R, Hall JA, Blinder M, Binder EP, Jackson CM., The action of thrombin on peptide p-nitroanilide substrates. Substrate selectivity and examination of hydrolysis under different
 5 reaction conditions. Biochim Biophys Acta. 15 de fevereiro de 1983; 742(3):539-57]. De acordo com Eadie [Eadie G.S. The inhibition of cholinesterase by physostigmine and prostigmine. J. Biol. Chem. 1942, 146, 85-93.], o K_m para S-2222 chegou a 613 μM .

A atividade das substâncias de baixo peso molecular pode, além
 10 disso, ser caracterizada pelo teste de coagulação de "tempo de protrombina" (PT). As substâncias são preparadas como uma solução a 10 mM em DMSO e depois disso elaboradas até a diluição desejada no mesmo solvente. Depois disso, 0,25 ml de plasma humano (obtido de sangue total anticoagulado com 1/10 do volume de citrato de Na a 108 mM) foi colocado no recipiente
 15 de amostra específico do instrumento. Em cada caso, 5 μl de cada diluição da série de diluição da substância foram em seguida misturados com o plasma fornecido. Esta mistura de plasma/inibidor foi incubada a 37°C durante 2 minutos. Depois disso, neste ponto foram pipetados para o dispositivo semi-automático (ACL, Laboratório de Coagulação Automatizada (Instrument Laboratory)) 50 μl da mistura de plasma / inibidor no recipiente de medição. A reação de coagulação foi iniciada pela adição de 0,1 ml de Dade®
 20 Innovin® (fator tecidual humano recombinante combinado com tampão de cálcio e fosfolípídeos sintéticos, Dade Behring, Inc., Cat. B4212-50). O tempo até reticulação de fibrina foi determinado foto-opticamente a partir do ACL. A concentração de inibidor, que provocou uma duplicação do tempo de
 25 coagulação de PT, foi determinada por ajustamento dos dados a uma regressão exponencial (XLfit).

Os compostos da presente invenção podem além disso ser caracterizados pelo tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (aPTT). Este teste de coagulação pode, por exemplo, ser executado no analisador automático de Sistema de Coagulação ACL 300 (Laboratório de Instrumentação). As substâncias são preparadas como uma solução a 10 mM em DMSO e de-
 30

- pois disso elaboradas até a diluição desejada no mesmo solvente. O teste é executado com o reagente de PTT ativado Dade® Actin® FS (fosfatídeos de soja purificados em ácido elágico a $1,0 \times 10^{-4} \text{M}$, estabilizantes e conservantes, Dade Behring, Inc., Cat. B4218-100). Depois disso, alíquotas de 0,25 ml
- 5 de plasma humano (obtido de sangue total anticoagulado com 1/10 do volume de citrato de Na a 108 mM) são reforçadas com 5 µl de composto de teste em pelo menos 6 concentrações. 50 µl de plasma a 4°C contendo 1/50 do volume do inibidor em solvente são incubados com 50 µl de reagente de PTT Ativado Dade® Actin® FS em água a 37°C durante 3 minutos, em seguida 50 µl de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a 25 mM em água a 37°C são adicionados. O
- 10 tempo até a reticulação de fibrina foi determinado foto-opticamente a partir do ACL. A concentração de inibidor, que provocou uma duplicação do tempo de coagulação APTT, foi determinada por ajustamento dos dados a uma regressão exponencial (XLfit).
- 15 Os valores de K_i dos compostos ativos da presente invenção preferivelmente chegam a aproximadamente 0,001 a 50 µM, especialmente cerca de 0,001 a 1 µM. Os valores de PT de preferência chegam a aproximadamente 0,5 a 100 µM, especialmente a cerca de 0,5 a 10 µM. Os valores de aPTT de preferência chegam a aproximadamente 0,5 a 100 µM, especialmente a cerca de 0,5 a 10 µM.
- 20

Exemplo	K_i [nM] fator Xa
Exemplo 4	2
Exemplo 25	2
Exemplo 44	2

- Os compostos de fórmula (I) e/ou seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser empregados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas para administração entérica, parenteral ou tópica. Por exemplo, eles podem ser administrados peroralmente, por
- 25 exemplo na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina duras e macias, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões de injeção ou soluções de infusão,

ou topicamente, por exemplo, na forma de unguentos, cremes ou óleos. A administração oral é preferida.

A produção das preparações farmacêuticas pode ser efetuada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica introduzindo-se os compostos descritos de fórmula I e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapêuticamente valiosas, em uma forma de administração galênica junto com materiais veículos sólidos ou líquidos terapêuticamente compatíveis, inertes, não-tóxicos, adequados e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos habituais.

Materiais veículos adequados não são somente materiais veículos inorgânicos, mas também materiais veículos orgânicos. Por conseguinte, por exemplo lactose, amido de milho ou derivados dos mesmos, talco, ácido esteárico ou seus sais podem ser empregados como materiais veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Materiais veículos adequados para cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semissólidos e líquidos (dependendo da natureza do ingrediente ativo nenhum veículo poderia, entretanto, ser requerido no caso de cápsulas de gelatina macias). Materiais veículos adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido. Materiais veículos adequados para soluções de injeção são, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Materiais veículos adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou hidrogenados, ceras, gorduras e polióis semilíquidos ou líquidos. Materiais veículos adequados para preparações tópicas são glicerídeos, glicerídeos semissintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, conservantes, agentes umectantes e emulsificantes, agentes de melhora de consistência, agentes de melhora de sabor, sais para variação da pressão osmótica, substâncias-tampão, solubilizantes, corantes e agentes de mascaramento e antioxidantes habituais entram em

consideração como adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos de fórmula (I) pode variar dentro de amplos limites dependendo da doença a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente e do modo de administração, e, certamente, será ajustada às exigências individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos uma dosagem diária de cerca de 1 a 1000 mg, especialmente cerca de 1 a 300 mg, entra em consideração. Dependendo da gravidade da doença e do perfil farmacocinético preciso, o composto pode ser administrado com uma ou várias unidades de dosagem diárias, por exemplo, em 1 a 3 unidades de dosagem.

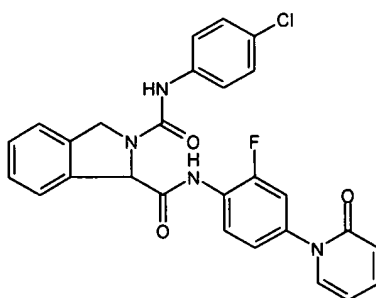
As preparações farmacêuticas convenientemente contêm aproximadamente 1 a 500 mg, de preferência 1 a 100 mg, de um composto de fórmula (I).

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção em mais detalhes. Entretanto, eles não são pretendidos para limitar seu escopo de forma alguma.

Exemplos

Exemplo 1

2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



A éster de terc-butila de ácido 1-[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-1,3-di-hidro-isoindol-2-carboxílico

A uma solução de éster de 2-terc-butila de ácido 2,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (344 mg, CAS 221352-46-1), 1-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-piridin-2-ona (265 mg; CAS 536747-52-1) e DIPEA (0,34 ml) em 10

ml de acetonitrila e 1 ml de DMF foi adicionado BOP-Cl (382 mg). A mistura reacional foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente, diluída com AcOEt e lavada com HCl a 1M, NaOH a 1M e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e purificadas através de cromatografia (sílica-gel; AcOEt) para liberar o composto do título como um óleo amarelo (280 mg). MS: 450,4 (M+H)⁺

B – [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico

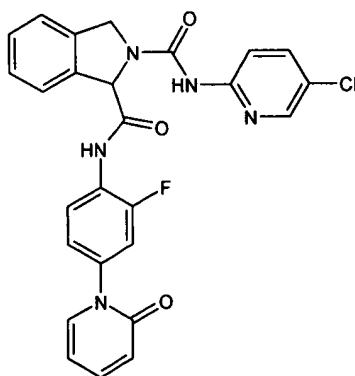
Uma solução de éster de terc-butila de ácido 1-[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-1,3-di-hidro-isoindol-2-carboxílico (280 mg) em 2 ml de HCl a 4M/dioxano foi agitada 18 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi dividida entre AcOEt e NaOH a 1M / gelo. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas para liberar um resíduo branco (130 mg) do composto do título. MS: 350,5 (M+H)⁺

C 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico

A uma solução de [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico (130 mg) em 5 ml de dicloro-
metano a 0 °C, isocianato de 4-clorofenila (58 mg) foi adicionado. A mistura reacional foi mantida durante uma hora sob resfriamento por gelo, em seguida heptano foi adicionado e o precipitado filtrado. 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico foi obtido como um sólido branco (104 mg). MS: 503,1 (M+H)⁺

Exemplo 2

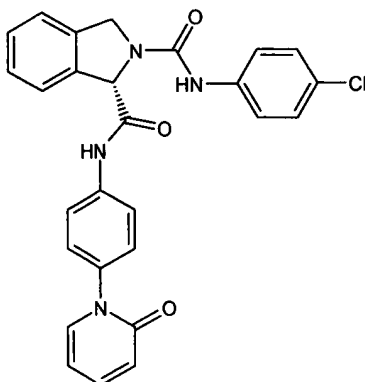
2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



Uma solução de [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico (exemplo 1B), (90 mg), éster de 4-nitro-fenila de ácido (5-cloro-piridin-2-il)-carbâmico (83 mg; CAS 536746-34-6) e DIPEA (0,18 ml) em 5 ml de DMF foi aquecida durante 3 horas a 90°C. A mistura reacional foi resfriada, diluída com AcOEt, lavada duas vezes com NaOH a 1M, HCl a 1M e salmoura. As camadas aquosas foram extraídas com AcOEt, secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e purificadas através de cromatografia (sílica-gel, AcOEt) para produzir o composto do título como um sólido branco (74 mg). MS: 504,4 (M+H)+

10 Exemplo 3

2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (R)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico

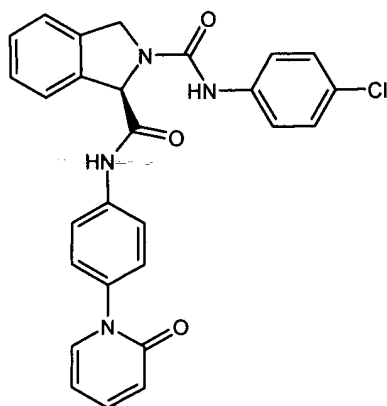


Em analogia ao exemplo 1, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido rac-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 1-(4-amino-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 4444002-64-6) e empregando uma separação quiral (HPLC Chiralcel OD; etanol/heptano) na segunda etapa, 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (R)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico foi obtida como um sólido branco (17 mg).

MS: 485,2 (M+H)⁺

Exemplo 4

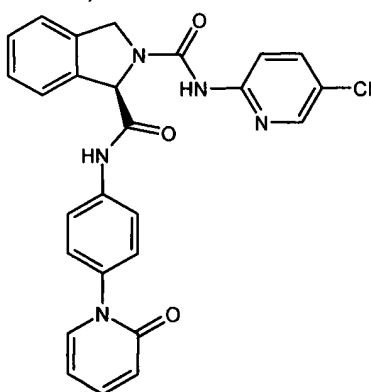
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (S)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



- 5 Em analogia ao exemplo 1, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido rac-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 1-(4-amino-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 4444002-64-6) e empregando-se uma separação quiral (HPLC Chiralcel OD; etanol/heptano) na segunda etapa, 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (S)-
- 10 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico foi obtido como um sólido branco (24 mg). MS: 485,2 (M+H)⁺

Exemplo 5

2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico

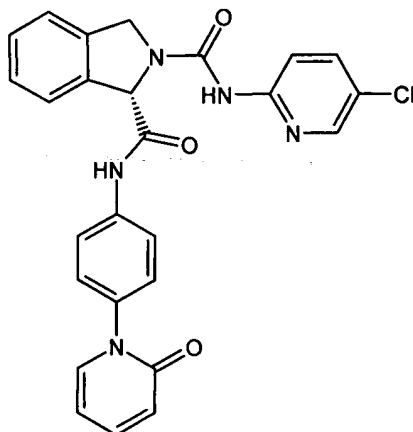


- 15 Empregando um procedimento similar descrito no Exemplo 2, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e um HPLC quiral (Chiralcel OD; etanol/heptano) na segunda etapa, o composto do título foi obtido como um só-

lido branco (34 mg). MS: 486,2 (M+H)⁺

Exemplo 6

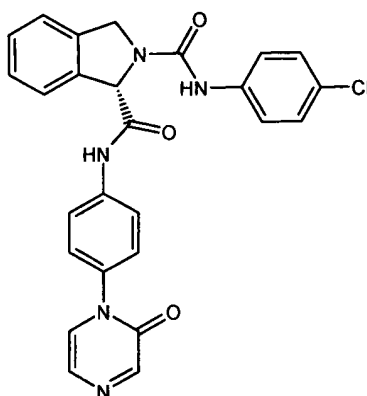
2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (S)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



- 5 Empregando um procedimento similar descrito no exemplo 2, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e um HPLC quiral (Chiralcel OD; etanol/heptano) na segunda etapa, o composto do título foi obtido como um sólido branco (35 mg). MS: 486,2 (M+H)⁺

10 Exemplo 7

2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (S)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico

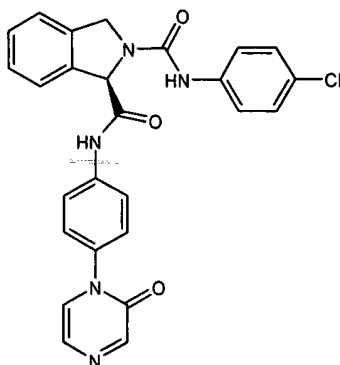


- 15 Empregando um procedimento similar descrito no exemplo 1, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 1-(4-amino-fenil)-1H-pirazin-2-ona (CAS 4444002-64-6), e após um HPLC quiral (Chiralcel OD; etanol/heptano) na segunda etapa, o composto do título foi obtido como um sólido branco (21

mg). MS: 486,3 (M+H)⁺

Exemplo 8

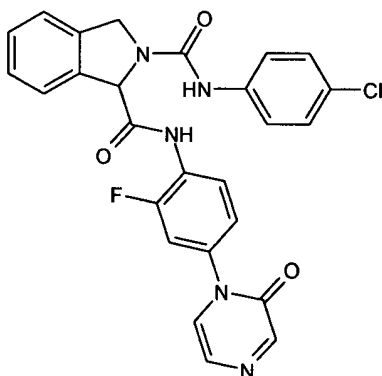
2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



- 5 Empregando um procedimento similar descrito no exemplo 1, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 1-(4-amino-fenil)-1H-pirazin-2-ona (CAS 4444002-64-6), e após um HPLC quiral (Chiralcel OD; etanol/heptano) na segunda etapa, o composto do título foi obtido como um sólido branco (13 mg). MS: 486,3 (M+H)⁺

Exemplo 9

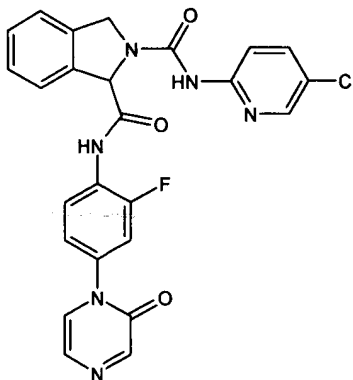
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 1,3-Di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



- 15 Empregando um procedimento similar descrito no exemplo 1, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 1-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-pirazin-2-ona, o composto do título foi obtido como um sólido branco (21 mg). MS: 504,3 (M+H)⁺

Exemplo 10

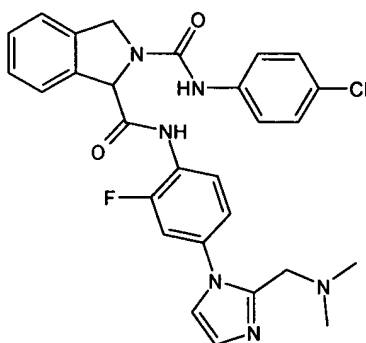
2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



Empregando um procedimento similar descrito no exemplo 2, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 1-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-pirazin-2-ona, o composto do título foi obtido como um sólido branco (50 mg). MS: 505,1 (M+H)⁺

Exemplo 11

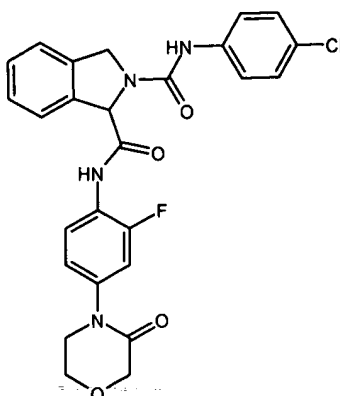
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-2-fluoro-fenil]-amida} de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



Empregando um procedimento similar descrito no exemplo 1, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-2-fluoro-fenilamina (CAS 218301-68-9), o composto do título foi obtido como um sólido branco (73 mg). MS: 533,5 (M+H)⁺

Exemplo 12

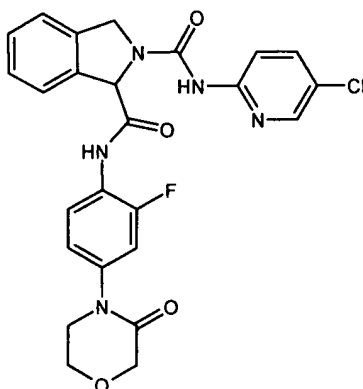
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



Empregando um procedimento similar descrito no exemplo 1, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 4-(4-amino-3-fluoro-fenil)-morfolin-3-ona (CAS 742073-22-9), o composto do título foi obtido como um sólido branco (54 mg). MS: 526,3 (M+NH₄)⁺

Exemplo 13

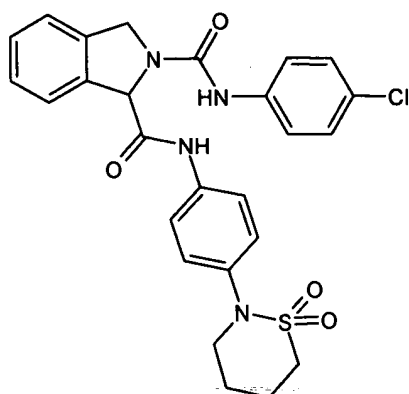
2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



Empregando um procedimento similar descrito no exemplo 2, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 4-(4-amino-3-fluoro-fenil)-morfolin-3-ona (CAS 742073-22-9), o composto do título foi obtido como um sólido branco (86 mg). MS: 510,4 (M+ H)⁺

Exemplo 14

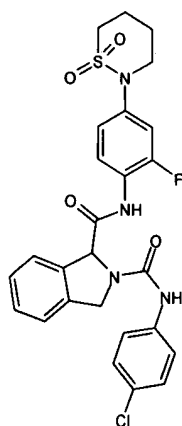
N²-(4-clorofenil)-N¹-[4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)fenil]-1,3-di-hidro-2H-isoindol-1,2-dicarboxamida



Empregando um procedimento similar descrito no exemplo 1, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)anilina (CAS 37441-49-9), o composto do título foi obtido como um sólido branco (45 mg). MS: 525,5 (M+ H)⁺

Exemplo 15

N²-(4-clorofenil)-N1-[4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-2-fluorofenil]-1,3-di-hidro-2H-isoindol-1,2-dicarboxamida

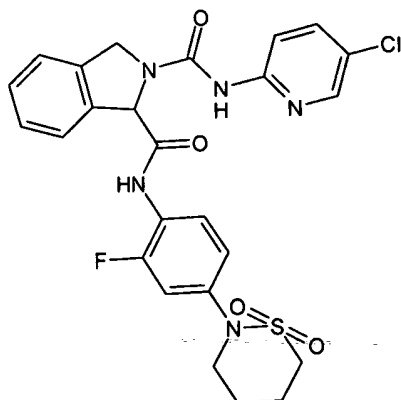


Empregando um procedimento similar descrito no exemplo 1, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-2-fluoroanilina (preparado de 2H-1,2-tiazina, tetra-hidro -, 1,1-dióxido, CAS 37441-50-2 por reação com 4-bromo-2-fluoroanilina, K₂CO₃ e CuI em dioxano a 120°C), o composto do título foi obtido como um sólido branco (120 mg). MS: 543,3 (M+ H)⁺

Exemplo 16

N²-(5-cloropiridin-2-il)-N¹-[4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-2-fluorofenil]-1,3-di-

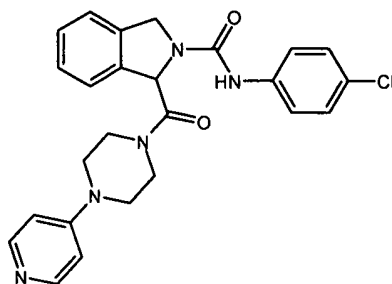
hidro-2H-isoindol-1,2-dicarboxamida



- Empregando um procedimento similar descrito no exemplo 2, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-2-fluoroanilina (preparado por reação de 2H-1,2-tiazina, tetra-hidro -, 1,1-dióxido, CAS 37441-50-2 com 4-bromo-2-fluoroanilina, K_2CO_3 e CuI em dioxano a $120^\circ C$), o composto do título foi obtido como um sólido branco (104 mg). MS: 544,2 ($M+H$)⁺.

Exemplo 17

- 10 (4-cloro-fenil)-amida de ácido 1-(4-piridin-4-il-piperazina-1-carbonil)-1,3-di-hidro-isoindol-2-carboxílico

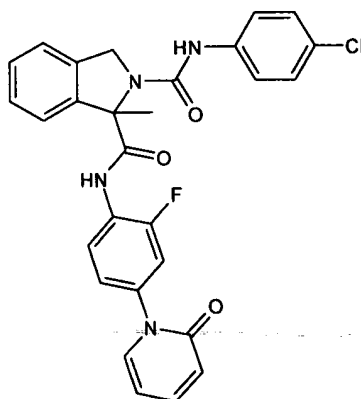


- Empregando um procedimento similar descrito no exemplo 1, iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 221352-46-1) e 1-(4-piridinil)piperazina (CAS 1008-91-9), o composto do título foi obtido como um sólido branco (35 mg). MS: 462,0 ($M+H$)⁺

Exemplo 18

2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de

ácido 1-metil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



A éster de 2-benzila de ácido 1-metil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico

Uma solução de éster de 1-terc-butila de éster de 2-benzila de
 5 ácido 1-metil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (CAS 401504-28-7; 1,65 g) em 8 ml de diclorometano, 0,49 ml de anisol e 10 ml de ácido trifluoroacético foi agitada durante 4,5 horas a 0°C. A mistura reacional foi vertida sobre NaOH /gelo a 1M. A fase aquosa básica foi lavada com diclorometano, e em seguida acidificada para pH 2, e o produto extraído com três porções de di-
 10 clorometano. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e empregadas sem purificação para a próxima etapa (1,28 g). MS: 310,4 (M - H)¹

B ácido 1-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico

Uma suspensão de éster de 2-benzila de ácido 1-metil-1,3-di-
 15 hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico (1,2 g) e Pd/C a 10% (120 mg) em 20 ml foi vigorosamente agitada durante 3 horas à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada, evaporada e o produto precipitado com AcOEt. O composto do título foi liberado como um sólido branco (534 mg). MS: 176,2 (M - H)¹

20 C éster de 2-terc-butila de ácido 1-metil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico

A uma solução de ácido 1-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico (469 mg) em 18 ml de acetonitrila e 1,5 ml de água, foram adicionados sucessivamente trietilamina (0,92 ml), DMAP (6 mg) e Boc₂O (866
 25 mg). Depois de 3 horas à temperatura ambiente, a mistura reacional foi tra-

tada com NaOH a 1M, as camadas aquosas lavadas com diclorometano, e em seguida acidificadas para pH2 e extraídas com diclorometano. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas para produzir um resíduo branco do composto do título (712 mg). MS: 276,2 (M - H)¹

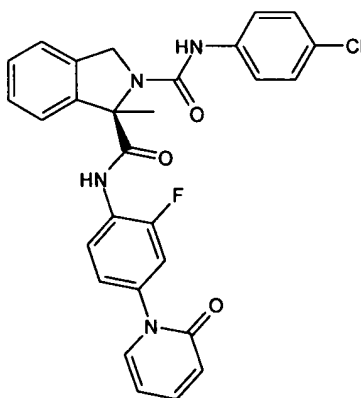
D 2-[(4-cloro-fenil)-amida] de ácido 1-metil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico

1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida]

10 Iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido 1-metil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico e empregando o procedimento descrito no exemplo 1, o composto do título foi liberado como um sólido branco (87 mg). MS: 517,2 (M+ H)⁺

Exemplo 19

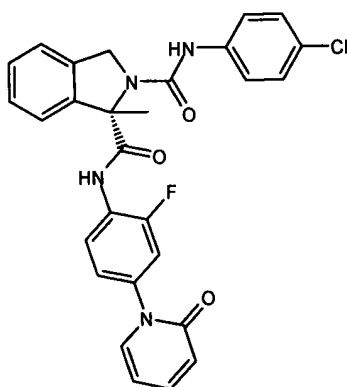
15 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (R)-1-metil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



Este composto foi preparado em analogia ao exemplo 18, mas empregando uma separação quiral (HPLC Chiralcel OD) de [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico para obter um sólido branco (42 mg). MS: 517,2 (M+ H)⁺

Exemplo 20

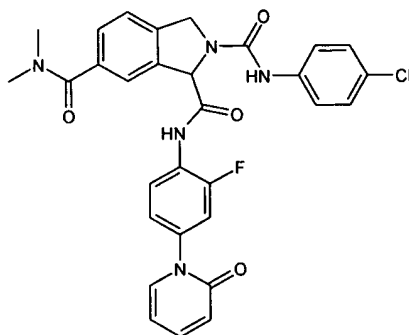
20 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (S)-1-metil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico



Este composto foi preparado em analogia ao exemplo 18, mas empregando uma separação quiral (HPLC Chiralcel OD) de [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico para obter um sólido branco (35 mg). MS: 517,2 (M+ H)⁺

5 Exemplo 21

6-dimetilamida 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 2-formil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1,6-dicarboxílico



A Éster de metila de ácido 4-[(benzil-terc-butoxicarbonilmetil-amino)-metil]-3-bromo-benzoico

10 A uma suspensão de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (41 mg), 3,2-(díciclo-hexilfosfino)bifenila (16 mg) e fosfato de tripotássio (680 mg) em 6 ml de DME sob argônio, foram adicionados éster de metila de ácido 3-bromo-4-bromometil-benzoico (700 mg; CAS 78946-25-5; Journal of the American Chemical Society, 124(50), 14993-15000; 2002) e éster de terc-butila de ácido benzilamino-acético (603 mg; CAS 7662-76-2). Depois de
15 agitar durante 2 horas a 100°C, a suspensão foi diluída com 80 ml de tBuO-Me/AcOEt 1/1 e filtrada. O filtrado foi evaporado até a secura, o resíduo diluído com AcOEt e lavado com HCl a 1M, NaOH a 1M e salmoura. As cama-

das orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e cromatografadas (sílica-gel, AcOEt/heptano, 1/3) para liberar o composto do título como um óleo incolor (510 mg). MS: 448,2/450,2 (M+ H)⁺

B Ácido 4-[(benzil-terc-butoxicarbonilmetil-amino)-metil]-3-bromo-
5 benzoico

Uma solução de éster de metila de ácido 4-[(benzil-terc-butoxicarbonilmetil-amino)-metil]-3-bromo-benzoico (300 mg) e hidróxido de lítio (48 mg) em 4 ml de THF, 1 ml de MeOH e 1 ml de água foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com
10 AcOEt e lavada com fosfato de tamponamento pH 4 e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas para produzir ácido 4-[(benzil-terc-butoxicarbonilmetil-amino)-metil]-3-bromo-benzoico como um óleo incolor (295 mg). MS: 434,3/436,1 (M+ H)⁺

C Éster de terc-butila de ácido [benzil-(2-bromo-4-dimetilcarbamoil-
15 benzil)-amino]-acético

Uma solução de ácido 4-[(benzil-terc-butoxicarbonilmetil-amino)-metil]-3-bromo-benzoico (2,7 g), EDCI (1,79 g), HOBt (1,26 g), DIPEA (2,13 ml) e dimetilamina a 2M em THF (9,3 ml) em 45 ml de acetonitrila foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída
20 com AcOEt e lavada com HCl a 0,1 M, NaOH a 1M e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e cromatografadas para produzir éster de terc-butila de ácido [benzil-(2-bromo-4-dimetilcarbamoil-benzil)-amino]-acético como um óleo amarelo-claro (1,64 g). MS: 405,1/407,2 (M+ H)⁺.

25 D éster de terc-butila de ácido 2-benzil-6-dimetilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-isindol-1-carboxílico

A uma suspensão de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (7,5 mg), 2-(dicio-hexilfosfino)-2-(N,N-dimetilamino)-bifenila (8,1 mg) e terc-butilato de lítio (66 mg) em 1 ml de dioxano sob argônio a 85°C foi adicionada uma solução de éster de terc-butila de ácido [benzil-(2-bromo-4-dimetilcarbamoil-benzil)-amino]-acético (190 mg) em 2 ml de dioxano. A mistura reacional foi aquecida 2 horas a 85°C, evaporada e cromatografada (sí-

lica-gel, AcOEt/heptano, 3/1) para produzir o composto do título como um óleo incolor (84 mg). MS: 381,5 (M+ H)⁺

E éster de terc-butila de ácido 2-benzil-6-dimetilcarbamoil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico

5 Hidrogenação de éster de terc-butila de ácido 2-benzil-6-dimetilcarbamoil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico (820 mg) em 20 ml de etanol e uma cromatografia (sílica-gel, AcOEt/heptano, 3/1) liberaram éster de terc-butila de ácido 2-benzil-6-dimetilcarbamoil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico (374 mg) como um sólido amarelo (374 mg). MS: 291,1 (M+ H)⁺.

10 F ácido 6-dimetilcarbamoil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 2-benzil-6-dimetilcarbamoil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico (100 mg) em 5 ml de diclorometano e 1 ml de TFA foi agitada 18 horas sob resfriamento por gelo. A mistura reacional foi evaporada e o resíduo marrom empregado sem purificação para a próxima etapa. MS: 235,1 (M+ H)⁺

15 G éster de 2-terc-butila de ácido 6-dimetilcarbamoil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico

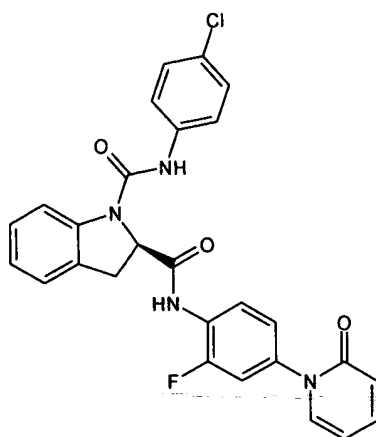
A uma solução de ácido 6-dimetilcarbamoil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxílico (200 mg) e trietilamina (0,12 ml) em 15 ml de dioxano à temperatura ambiente foi adicionada uma solução de Boc₂O (223 mg) em 5 ml de dioxano. A mistura reacional foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente, evaporada e o resíduo marrom empregado sem purificação para a próxima etapa. MS: 335,3 (M+ H)⁺

20 H 6-dimetilamida 1-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de de ácido 2-formil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1,6-dicarboxílico

O composto do título foi sintetizado de éster de 2-terc-butila de ácido 6-dimetilcarbamoil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico em analogia ao exemplo 1C, e ele foi liberado como um sólido marrom-claro (16 mg). MS: 574,5 (M+ H)⁺

30 Exemplo 22

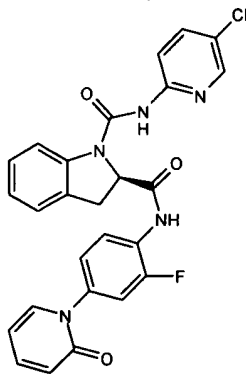
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-2,3-di-hidro-indol-1,2-dicarboxílico



Iniciando de éster de 1-terc-butila de ácido (R)-2,3-di-hidro-indol-1,2-dicarboxílico (preparado por tratamento de ácido (R)-2,3-di-hidro-1H-indol-2-carboxílico (CAS 98167-06-7) com Boc_2O em dioxano) e empregando o procedimento descrito no exemplo 1, 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (R)-2,3-di-hidro-indol-1,2-dicarboxílico foi liberado como um sólido branco (34 mg). MS: 503,5 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Exemplo 23

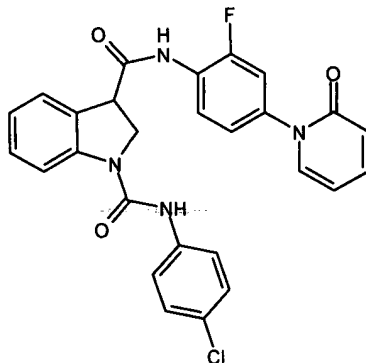
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (R)-2,3-di-hidro-indol-1,2-dicarboxílico



Iniciando de éster de 1-terc-butila de ácido (R)-2,3-di-hidro-indol-1,2-dicarboxílico (preparado por tratamento de ácido (R)-2,3-di-hidro-1H-indol-2-carboxílico (CAS 98167-06-7) com Boc_2O em dioxano) e empregando o procedimento descrito no exemplo 2, 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (R)-2,3-di-hidro-indol-1,2-dicarboxílico foi liberada como um sólido branco (22 mg). MS: 504,4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Exemplo 24

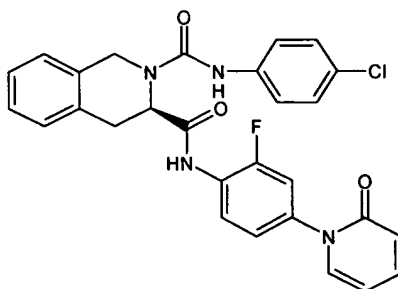
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 2,3-di-hidro-indol-1,3-dicarboxílico



éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 2,3-di-hidro-indol-1,3-dicarboxílico (CAS528862-00-2; Tetrahedron 59(6), 747, 2003) foi hidrolisado empregando o procedimento descrito no exemplo 21B. O composto do título foi preparado de éster de 1-terc-butila de ácido 2,3-di-hidro-indol-1,3-dicarboxílico (CAS 177201-79-5) em analogia ao método descrito no exemplo 1 e obtido como um sólido branco (32 mg). MS: 501,1 (M - H)⁻

10 Exemplo 25

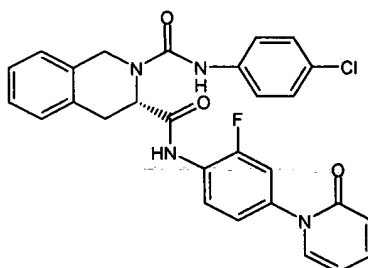
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico



Iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico (CAS 115962-35-1) e 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1) e empregando o procedimento descrito no exemplo 1, 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico foi obtida como um sólido branco (112 mg). MS: 517,3 (M+ H)⁺

Exemplo 26

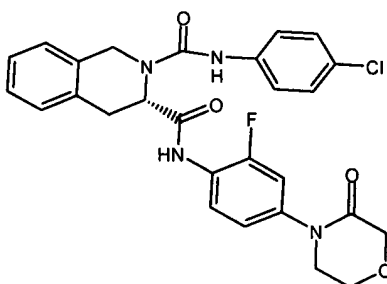
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (S)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico



5 Iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido (S)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico (CAS 78879-20-6) e 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1) e empregando o procedimento descrito no exemplo 1, 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (S)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico foi obtida como um sólido branco (24 mg). MS: 517,4 (M+ H)⁺

10 Exemplo 27

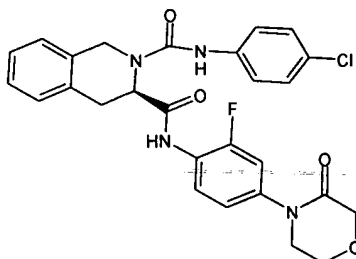
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida] de ácido (S)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico



15 Iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido (S)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico (CAS 78879-20-6) e 4-(4-amino-3-fluoro-fenil)-morfolin-3-ona (CAS 742073-22-9) e empregando o procedimento descrito no exemplo 1, 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida] de ácido (S)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico foi obtida como um sólido branco (51 mg). MS: 523,3 (M+ H)⁺

Exemplo 28

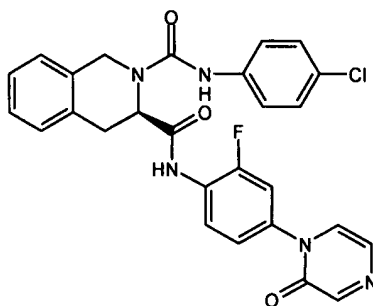
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico



5 Iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico (CAS 115962-35-1) e 4-(4-amino-3-fluoro-fenil)-morfolin-3-ona (CAS 742073-22-9) e empregando o procedimento descrito no exemplo 1, 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico foi obtida como um sólido branco (71 mg). MS: 523,3 (M+ H)⁺

10 Exemplo 29

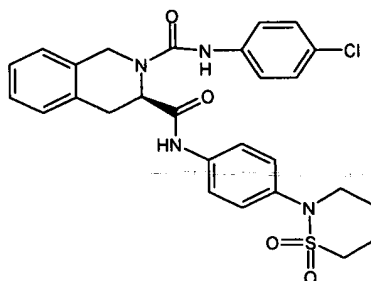
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico



15 Iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico (CAS 115962-35-1) e 1-(4-amino-fenil)-1H-pirazin-2-ona, (CAS 4444002-64-6) e empregando o procedimento descrito no exemplo 1, 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico foi obtida como um sólido branco (5 mg). MS: 518,4 (M+ H)⁺

Exemplo 30

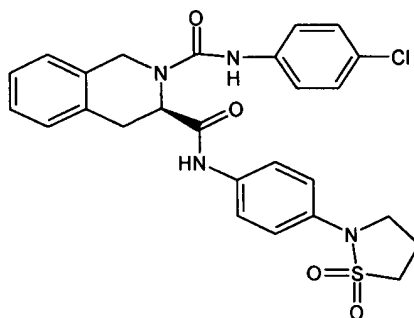
(R)-N²-(4-clorofenil)-N³-[4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)fenil]-3,4-di-hidroisoquinolina-2,3(1H)-dicarboxamida



- 5 Iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico (CAS 115962-35-1) e 4-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)anilina (CAS 37441-49-9), e empregando o procedimento descrito no exemplo 1, o composto do título foi obtido como sólido branco (76 mg). MS: 539,5 (M+ H)⁺

Exemplo 31

- 10 (R)-N²-(4-clorofenil)-N³-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]-3,4-di-hidroisoquinolina-2,3(1H)-dicarboxamida

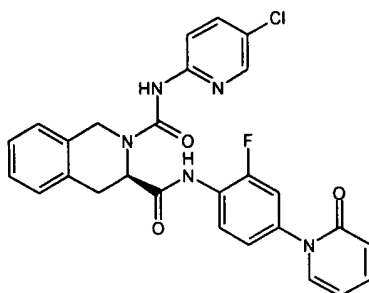


- 15 Iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico (CAS 115962-35-1) e 4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)anilina (CAS 90556-91-5) e empregando o procedimento descrito no exemplo 1, o composto do título foi obtido como sólido branco (82 mg). MS: 525,3 (M+ H)⁺.

Exemplo 32

2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-

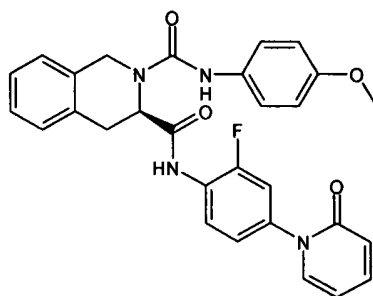
amida} de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico



Iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico (CAS 115962-35-1) e 1-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1) e empregando o procedimento descrito no exemplo 2, 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico foi obtida como um sólido branco (107 mg). MS: 518,3 (M+ H)⁺

Exemplo 33

3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(4-metóxi-fenil)-amida] de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico

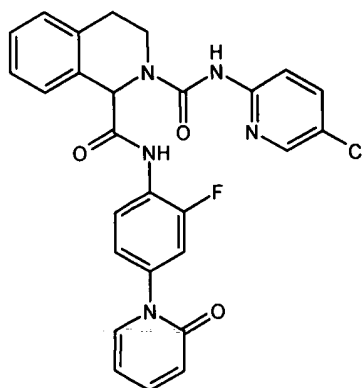


Iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico (CAS 115962-35-1) e 1-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1) e empregando o procedimento descrito no exemplo 1, com isocianato de 4-metoxifenila, 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(4-metóxi-fenil)-amida] de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico foi obtida como um sólido branco (121 mg). MS: 530,2 (M+ NH₄)⁺

Exemplo 34

2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-

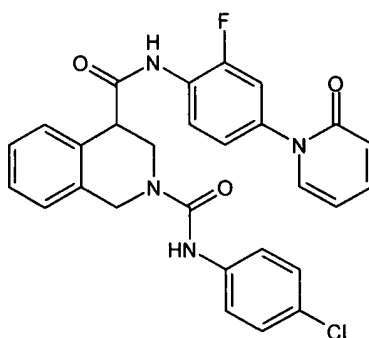
amida} de ácido 3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-1,2-dicarboxílico



O composto do título foi sintetizado de éster de 2-terc-butila de ácido 3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-1,2-dicarboxílico (CAS 166591-85-1; European Journal of medicinal chemistry 36(3), 265, 2001) empregando o procedimento descrito no exemplo 2 para produzir um sólido branco (73 mg). MS: 518,3 (M+ H)⁺

Exemplo 35

2-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,4-dicarboxílico



10 A éster de 4-metila de éster de 2-terc-butila de ácido 3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,4-dicarboxílico

A uma solução de ácido metil 1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-4-carboxílico (98 mg; CAS 681448-82-8; Synthetic Communications 34, 137, 2004) em 2 ml de diclorometano sob resfriamento por gelo, foram adicionados sucessivamente Boc₂O (223 mg), DIPEA (0,26 ml) e DMAP (6 mg). A mistura reacional foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente, foi diluída com AcOEt e lavada com HCl a 1M, NaOH a 1M e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e

cromatografadas (sílica-gel, AcOEt/heptano 1/1) para produzir o composto do título como um óleo amarelo (135 mg). MS: 292,1 (M+ H)⁺

B éster de 2-terc-butila de ácido 3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,4-dicarboxílico

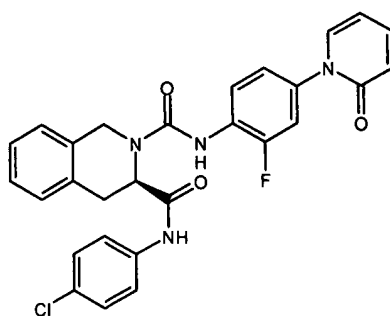
- 5 O composto acima (130 mg) foi tratado com NaOH a 1M (1 ml) em 2 ml de metanol à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi lavada duas vezes com tBuOMe, a camada aquosa foi acidificada para pH 3 e extraída com AcOEt. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas para liberar um sólido amarelo
- 10 (100 mg). MS: 300,0 (M+ Na)⁺

C 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido 3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,4-dicarboxílico

- O composto do título foi sintetizado de éster de 2-terc-butila de ácido 3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,4-dicarboxílico empregando o procedimento descrito no exemplo 1 para liberar um sólido branco (30 mg). MS:
- 15 534,3 (M+ NH₄)⁺

Exemplo 36

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico



- 20 A éster de terc-butila de ácido (R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

- A uma solução de éster de 2-terc-butila de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico (1 g) em 10 ml de DMSO sob resfriamento por gelo, foram adicionados sucessivamente HATU (2,74 g), HOBT (0,98 g),
- 25 4-cloranilina (0,54 g) e DIPEA (1,85 ml). Depois de agitar durante 1 hora a

0°C e durante 16 horas à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com AcOEt, lavada com solução de ácido cítrico a 10%, NaHCO₃ a 10% e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e cromatografadas (sílica-gel, AcOEt/heptano, 3/2) para produzir um sólido amarelo (1,36 g). MS: 409,3 (M+ Na)⁺

B (4-cloro-fenil)-amida de ácido (R)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxílico

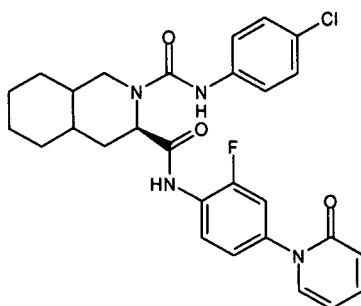
Iniciando de éster de terc-butila de ácido (R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1,36 g) e empregando o procedimento descrito no exemplo 1, o composto do título foi liberado como um sólido amarelo (0,933 g). MS: 287,1 (M+ H)⁺

C 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico

Uma solução de (4-cloro-fenil)-amida de ácido (R)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxílico (70 mg), DIPEA (0,06 ml) e éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]carbâmico (99 mg; preparado de 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1H-piridin-2-ona por reação com clorformiato de 4-nitrofenila e piridina em diclorometano) em 2 ml de DMF foi aquecida durante 1 hora a 80°C. A mistura reacional foi diluída com AcOEt e lavada com NaOH a 1M e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e cromatografadas (sílica-gel, AcOEt) para produzir o composto do título como um sólido branco (13 mg). MS: 534,3 (M+ NH₄)⁺

Exemplo 37

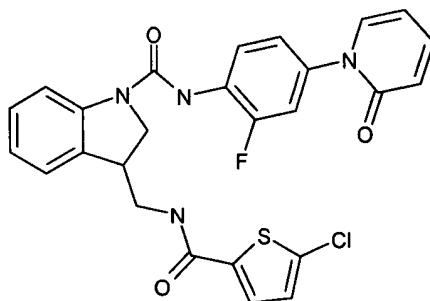
25 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de ácido (3R)-octa-hidro-isoquinolina-2,3-dicarboxílico



Iniciando de éster de 2-terc-butila de ácido octa-hidro-isoquinolina-2,3-dicarboxílico (CAS 312639-54-6) preparado por hidrogenação de ácido 1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxílico e bocilação do intermediário, e empregando o procedimento descrito no exemplo 1, 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (3R)-octa-hidro-isoquinolina-2,3-dicarboxílico foi obtido como um sólido amarelo-claro (3,6 mg). MS: 525,5 (M+H)⁺

Exemplo 38

[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico



A (2,3-Di-hidro-1H-indol-3-il)-metanol

A uma solução de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido 2,3-di-hidro-indol-1,3-dicarboxílico (740 mg; CAS 528862-00-2; Tetrahedron 59(6), 747, 2003) em 20 ml de metanol sob resfriamento por gelo, boriodreto de nátrio (810 mg) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 0°C durante 2 horas e à temperatura ambiente sob argônio durante outras 3 horas. A mistura reacional bruta foi vertida em 200 ml de NH₄Cl/AcOEt, as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com NaOH a 1M e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel, AcOEt/heptano, 2/1) para produzir (2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-metanol (562 mg) como um óleo incolor. MS: 250,3 (M+H)⁺

B Éster de 2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetila de ácido metanossulfônico

Cloreto de metanossulfonila (0,38 ml) foi adicionado a uma solução resfriada de (2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-metanol (540 mg) e DIPEA (0,90 ml) em 5 ml de CH₂Cl₂. A mistura reacional foi agitada durante 1 hora a 0°C,

lavada com HCl /gelo a 1M e salmoura. As fases aquosas foram extraídas com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas. O resíduo oleoso de éster de 2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetila de ácido metanossulfônico (714 mg) foi empregado sem purificação para a próxima etapa. MS: 328,3 (M+H)⁺

C 3-Azidometil-2,3-di-hidro-1H-indol

Uma solução de éster de 2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetila de ácido metanossulfônico (710 mg) e NaN₃ (155 mg) em 15 ml de DMF foi aquecida durante 18 horas a 50°C. A mistura reacional foi evaporada e cromatografada (sílica-gel, AcOEt/heptano, 1/3) para produzir 3-azidometil-2,3-di-hidro-1H-indol (364 mg) como um óleo incolor. MS-EI: 274,2 (M)

D (2,3-Di-hidro-1H-indol-3-il)-metilamina

Uma suspensão de 3-azidometil-2,3-di-hidro-1H-indol (340 mg) e Pd/C a 10% (40 mg) em 8 ml de metanol foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio (1 Mpa (10 bar)) durante 24 horas. A filtragem do catalisador e evaporação dos solventes liberaram um óleo incolor de (2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-metilamina (273 mg). MS: 249,4 (M+H)⁺

E éster de terc-butila de ácido 3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico

Uma solução de (2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-metilamina (350 mg), ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico (275 mg), DIPEA (0,48 ml) e BOP (935 mg) em 10 ml de THF foi agitada 4 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com AcOEt, lavada com HCl a 1M, NaOH a 1M e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporada e cromatografada (sílica-gel, AcOEt/heptano, 2/3) para produzir éster de terc-butila de ácido 3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico como um sólido branco (475 mg). MS: 393,1 (M)⁺

F (2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amida de ácido (3R)5-cloro-tiofeno-2-carboxílico e (2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amida de ácido (3S)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

A uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-[[5-cloro-

tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico (470 mg) em 8 ml de dioxano, foram adicionados 3 ml de HCl /dioxano a 4M. A mistura reacional foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente e extraída com AcOEt. A camada aquosa foi basificada (pH 9) com NaOH e extraída
 5 duas vezes com AcOEt. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e cromatografadas (Chiralcel OD; 20% de etanol / heptano) para produzir os dois enantiômeros de (2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico como sólido branco (97 mg e 93 mg). MS: 292,9 (M)⁺.

- 10 G [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3S)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico

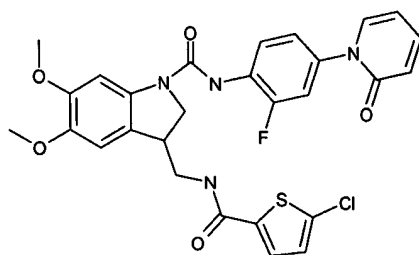
Uma solução de (2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amida de ácido (5R)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (40 mg), DIPEA (0,04 ml) e éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]carbâmico (55 mg;
 15 preparado de 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1H-piridin-2-ona por reação com clorformiato de 4-nitrofenila e piridina em diclorometano) em 5 ml de DMF foi aquecida durante 1,5 horas a 80°C. A mistura reacional foi diluída com AcOEt e lavada com NaOH a 1M e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e cromatografadas (sílica-gel,
 20 AcOEt) para produzir [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3S)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico como um sólido marrom (72 mg). MS: 523,0 (M+H)⁺

- H [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3R)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico

25 O composto do título foi obtido de (2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amida de ácido (5S)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico com o mesmo procedimento descrito no 38G) como um sólido marrom (73 mg). MS: 523,0 (M+H)⁺

Exemplo 39

- 30 [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico



A Benzil-(5,6-dimetóxi-1H-indol-3-ilmetil)-amina

Uma solução do 5,6-dimetóxi-1H-indol-3-carbaldeído comercial (1,5 g; CAS 142769-27-5) e benzilamina (1,2 ml) em 30 ml de metanol foi refluxada durante 2 horas, e em seguida resfriada e boriodreto de nátrio (415 mg) foi adicionado. Após agitação durante 0,5 hora sob resfriamento por gelo, a mistura reacional foi vertida sobre gelo/água e o metanol evaporado. O resíduo marrom foi agitado com diclorometano e NaHCO_3 , a fase orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada seguida por uma precipitação (tBuOMe/heptano) de benzil-(5,6-dimetóxi-1H-indol-3-ilmetil)-amina como um sólido branco (2,02 g). MS: 297,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

B Benzil-(5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amina

Para uma solução de benzil-(5,6-dimetóxi-1H-indol-3-ilmetil)-amina (1 g) em 35 ml de THF à temperatura ambiente, foi adicionado boriodreto de nátrio (638 mg). A mistura foi aquecida ao refluxo, tratada com boro-trifluoreto-eterato de etila (0,425 ml) e agitada durante 0,75 hora sob refluxação. Depois de uma evaporação completa, o produto bruto foi tratado com HCl a 1,25 M /etanol (60 ml) e agitado ao refluxo durante uma hora. A mistura reacional foi concentrada, diluída com água e basificada (com NaOH). A fase aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano. As camadas orgânicas foram secadas com sulfato de magnésio, evaporadas e cromatografadas (sílica-gel, diclorometano/metanol, 9/1) para produzir um óleo marrom (867 mg) de benzil-(5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amina. MS: 299,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

C C-(5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-metilamina

A hidrogenação de benzil-(5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amina (500 mg) em 10 ml de metanol com Pd/C a 10% (50 mg) à temperatura ambiente e a filtragem (*decálite*) produziram um óleo marrom (346 mg) de C-(5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-metilamina. MS: 209,0

(M+H⁺)⁺

D (5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

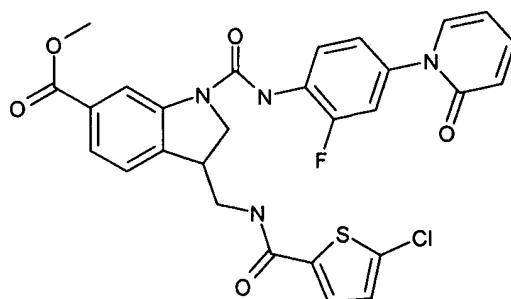
A uma solução resfriada de C-(5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-metilamina (50 mg) e DIPEA (0,123 ml) em 3 ml de acetonitrila, foram adicionados EDC sucessivamente (69 mg), HOBT (49 mg) e ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico (39 mg). A mistura reacional foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. A extração (NaOH a 1M, salmoura / CH₂Cl₂) e cromatografia (sílica-gel; AcOEt/metanol, 19/1) liberaram (5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico como um sólido amarelo (34 mg). MS: 353,3 (M+H⁺)⁺

E [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil]-amino]-metil}-5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico

Em analogia ao exemplo 38G, [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil]-amino]-metil}-5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico (18 mg) como um sólido marrom foi obtido de (5,6-dimetóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (30 mg). MS: 583,4 (M+H⁺)⁺

Exemplo 40

éster de metila de ácido 3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil]-amino]-metil}-1-[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-2,3-di-hidro-1H-indol-6-carboxílico

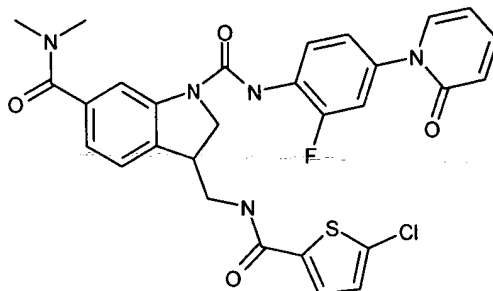


Iniciando do 3-formilindol-6-carboxilato de metila comercial (CAS 133831-28-4) e empregando o mesmo procedimento descrito no exemplo 39, éster de metila de ácido 3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil]-amino]-metil}-1-[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-2,3-di-hidro-1H-indol-6-

carboxílico foi obtido como um sólido branco (56 mg). MS: 581,2 ($M+H^+$)⁺

Exemplo 41

6-dimetilamida 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-indol-1,6-dicarboxílico



- 5 A ácido 3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-6-carboxílico

A saponificação de éster de metila de ácido 3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-6-carboxílico (68 mg; sintetizado com um procedimento similar descrito no exemplo 39A-39D) foi produzida com hidróxido de lítio (9 mg) em 2 ml de THF, 1 ml de MeOH e 0,5 ml de água. A mistura reacional foi agitada durante 72 horas à temperatura ambiente, diluída com diclorometano, tratada com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para produzir um sólido amarelo-claro (77 mg). MS: 335,3 ($M-H$)⁻

- 15 B dimetilamida de ácido 3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-6-carboxílico

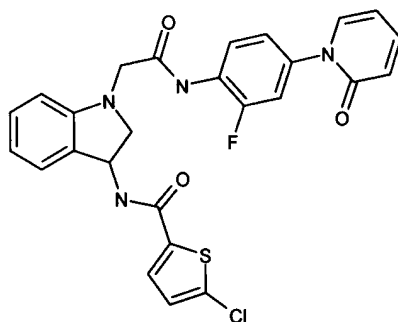
A uma suspensão de ácido 3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-6-carboxílico (77 mg) em 3 ml de acetonitrila, foi adicionada dimetilamina.HCl sucessivamente (74 mg), EDCI (65 mg), HOBt (46 mg) e DIPEA (0,23 ml). A mistura reacional foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente, diluída com diclorometano, lavada com NaOH a 1M e salmoura. As fases orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas para produzir uma goma amarela (49 mg). MS: 364,1 ($M+H^+$)⁺

- 25 C 6-dimetilamida 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-indol-1,6-dicarboxílico

Iniciando de dimetilamida de ácido 3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-6-carboxílico (49 mg) e empregando o procedimento descrito no exemplo 38, o composto do título foi liberado como um sólido branco (23 mg). MS: 594,2 (M+H⁺)⁺

5 Exemplo 42

(1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico



A éster de 1-terc-butila de ácido 2,3-di-hidro-indol-1,3-dicarboxílico

Éster de 1-terc-butila de éster de 3-metila de ácido 2,3-di-hidro-indol-1,3-dicarboxílico (4,2 g; CAS 528862-00-2; Tetrahedron 59(6), 747, 2003) em 30 ml de THF, 15 ml de metanol e 5 ml de água foi tratado com hidróxido de lítio (2 g) durante 18 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi lavada com HCl a 1M e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e cromatografadas (sílica-gel, AcOEt) para liberar éster de 1-terc-butila de ácido 2,3-di-hidro-indol-1,3-dicarboxílico como um sólido branco (3,6 g). MS: 264,3 (M+H⁺)⁺.

B éster de terc-butila de ácido 3-amino-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico

A uma solução de éster de 1-terc-butila de ácido 2,3-di-hidro-indol-1,3-dicarboxílico (540 mg) em 5 ml de dioxano aquecida a 80°C, foi adicionado por meio de uma seringa DIPEA (0,42 ml) e DPPA (0,52 ml). Depois de aquecer a esta temperatura durante 15 minutos, a mistura reacional foi vertida sobre 30 ml de KOH a 1M /gelo picado. A extração (AcOEt) e a cromatografia (sílica-gel, AcOEt) liberaram o composto do título como um sólido amarelo (200 mg). MS: 235,2 (M+H⁺)⁺

C éster de terc-butila de ácido 3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-

amino]-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico.

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-amino-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico (200 mg), ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico (162 mg), DIPEA (0,40 ml) e BOP-Cl (254 mg) em 2 ml de acetonitrila e 0,2 ml de DMF foi agitada 1 hora à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com AcOEt, lavada com HCl a 1M, NaOH a 1M e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas, e cromatografadas (sílica-gel, AcOEt/heptano, 1/1) para produzir éster de terc-butila de ácido 3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico como um sólido branco (264 mg). MS: 396,1 ($M+NH_4^+$)⁺

D (2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico em 10 ml de TFA foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente e evaporada. A extração (NaOH a 1M / AcOEt) e cromatografia (sílica-gel; AcOEt) liberaram o composto do título como um sólido branco (523 mg). MS: 279,1 ($M+H^+$)⁺

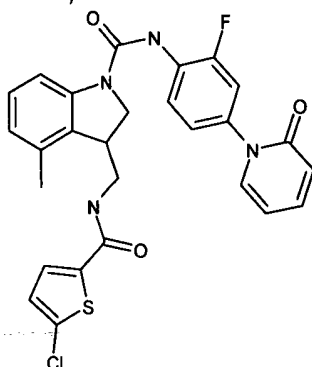
E (1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

A uma solução resfriada de (2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (90 mg) em 2 ml de THF, foram adicionados NaH (50 mg) e 2-bromo-N-[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-acetamida (100 mg; preparados de 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1H-piridin-2-ona por reação com bromo-acetilbrometo e DIPEA em diclorometano). A mistura reacional foi agitada 1 hora a 0°C e 18 horas à temperatura ambiente, diluída com AcOEt e extraída com água e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e cromatografadas (sílica-gel; AcOEt) para produzir (1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico como um sólido amarelo (34 mg). MS: 523,0 ($M+H^+$)⁺

Exemplo 43

[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofeno-2-

carbonil)-amino]-metil}-4-metil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico



A éster de terc-butila de ácido (2-bromo-3-metil-fenil)-carbâmico

2-Bromo-3-metil-fenilamina (1,06 g; CAS 54879-20-8), Boc₂O (3,73 g) e DMAP (69 mg) em 50 ml de THF foram refluxados durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada, seguida por uma extração ácida. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas. O produto bruto foi absorvido em 50 ml de metanol e K₂CO₃ (2,36 g) foi adicionado. A suspensão foi aquecida ao refluxo durante 2 horas, e à temperatura ambiente durante 18 horas, evaporada e extraída com HCl a 0,5M / AcOEt. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio e cromatografadas (sílica-gel; AcOEt / heptano, 1/9) para liberar um óleo amarelo (1,38 g). MS: 285/287 (M+H⁺)⁺

B éster de terc-butila de ácido (2-bromo-3-metil-fenil)-(3-cloro-alil)-carbâmico

Éster de terc-butila de ácido (2-bromo-3-metil-fenil)-carbâmico (1,2 g) foi dissolvido em 12 ml THF e tratado sucessivamente com brometo de tetrabutilamônio (67 mg), 1,3-dicloropropeno (1,95 ml) e agitado sob argônio a 0°C. Em seguida, hidreto de sódio (275 mg) foi adicionado cuidadosamente. Depois de 2 horas a 0°C e 2 horas à temperatura ambiente., a mistura reacional foi vertida sobre NH₄Cl a 10%, duas vezes extraída com AcOEt, secada sobre sulfato de magnésio, e purificada através de cromatografia (sílica-gel; AcOEt/heptano, 1/9). Éster de terc-butila de ácido (2-bromo-3-metil-fenil)-(3-cloro-alil)-carbâmico foi obtido como um óleo amarelo (1,55 g). MS: 270/272 (M-Cl, isobutileno)⁺; 305/307 (M-isobutileno)⁺; pic ausente 360 (M)⁺

C éster de terc-butila de ácido 3-clorometil-4-metil-2,3-di-hidro-

indol-1-carboxílico

Durante uma hora, argônio foi borbulhado através de uma solução de éster de terc-butila de ácido (2-bromo-3-metil-fenil)-(3-cloro-alil)-carbâmico (980 mg), AIBN (22 mg) e hidreto de tri-n-butilestanho (0,79 ml) em 120 ml de benzeno. A mistura reacional foi refluxada 3 horas, evaporada até a secura e cromatografada (sílica-gel; AcOEt/heptano, 1/9) para produzir éster de terc-butila de ácido 3-clorometil-4-metil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico como um óleo incolor (327 mg). MS: 281,3 (M)⁺

D éster de terc-butila de ácido 3-azidometil-1,4-dimetil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico

Éster de terc-butila de ácido 3-clorometil-4-metil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico (307 mg) foi dissolvido em 3 ml de DMF e tratado com azida de sódio (106 mg) durante 18 horas a 60°C. A mistura reacional foi diluída com AcOEt, lavada com NaOH a 1M e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e purificadas através de cromatografia (sílica-gel; AcOEt/heptano, 1/9) para liberar um sólido branco (200 mg). MS: 288,2 (M)⁺

E éster de terc-butila de ácido 3-aminometil-1,4-dimetil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-azidometil-1,4-dimetil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico (190 mg) e trifetilfosfina (172 mg) em 5 ml de THF foi agitada durante 2 horas a 60°C. Uma solução de hidróxido de amônio (2 ml) foi adicionada e a mistura reacional mantida durante 18 horas à temperatura ambiente. Uma extração com NaOH a 1M e salmoura seguida por um cromatografia (sílica-gel, AcOEt/MeOH 9/1 a 3/1) produziu o composto do título como um óleo incolor (154 mg). MS: 262,9 (M+H)⁺

F éster de terc-butila de ácido 3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil-1,4-dimetil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico.

Iniciando de éster de terc-butila de ácido 3-aminometil-1,4-dimetil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico (193 mg) e empregando o procedimento descrito no exemplo 38E, o composto do título foi obtido como resíduo branco (205 mg). MS: 407,1 (M+H)⁺

G (1,4-dimetil-2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico.

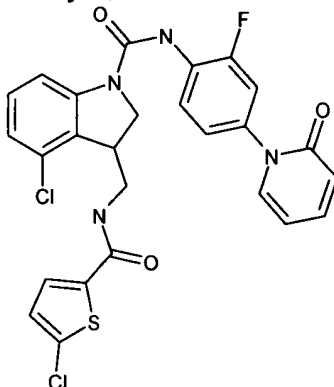
éster de terc-butila de ácido 3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dimetil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico (193 mg) foi tratado com 5 ml de diclorometano e 1,1 ml de TFA durante 2 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi vertida sobre NaOH a 1M/gelo e três vezes extraída com diclorometano. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas para liberar uma espuma branca (128 mg). MS: 307,0 (M+H)⁺

10 H [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-4-metil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico

Iniciando de (1,4-dimetil-2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (60 mg) e empregando o procedimento descrito no exemplo 38G, o composto do título foi obtido como um sólido branco (98 mg). MS: 537,2 (M+H)⁺.

Exemplo 44

[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-cloro-3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico



A 2-Bromo-3-cloro-fenilamina

20 Iniciando de ácido 2-bromo-3-cloro-benzoico (500 mg; CAS 56961-26-3) dissolvido em 5 ml de tolueno, tratado com trietilamina (0,3 ml), difenilfosforilazida (0,69 ml) e t-butanol (3,6 ml) e aquecido durante 2 horas a 80°C. Terc-butanol adicional (3,6 ml) foi adicionado e a solução agitada durante 18 horas a 100°C. A mistura reacional foi evaporada até a secar e cromatografada (sílica-gel; AcOEt/heptano, 1/19) para produzir 2-bromo-3-

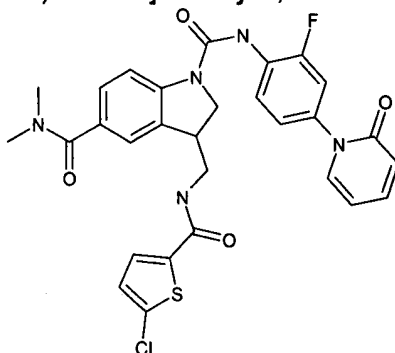
cloro-fenilamina como um sólido branco (410 mg). MS: 305/307 ($M+H^+$)⁺ ;

B [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (4-cloro-3-
 {[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico

Iniciando do composto acima e empregando a mesma sequência
 5 de etapas descritas no exemplo 43A-43H, [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
 fenil]-amida de ácido 4-cloro-3-{[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-
 2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico foi obtido como um sólido branco (144 mg).
 MS: 557,0 ($M+H^+$)⁺

Exemplo 45

10 5-dimetilamida 1-{{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]amida} de ácido 3-
 {[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2,3-di-hidro-indol-1,5-dicarboxílico



Iniciando de éster de metila de ácido 4-amino-3-iodo-benzoico
 (25 g) e empregando a sequência de etapas descritas no exemplo 43A-43F,
 o intermediário éster de 1-terc-butila de éster de 5-metila de ácido 3-
 15 cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2,3-di-hidro-indol-1,5-dicarboxílico foi
 obtido como um óleo incolor (270 mg). Este produto foi tratado sucessiva-
 mente com procedimentos similares descritos nos exemplos 41A-41B e em
 seguida 38F-38G para produzir o composto do título 5-dimetilamida 1-{{[2-
 fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]amida} de ácido 3-
 20 carbonil)-amino]-metil}-2,3-di-hidro-indol-1,5-dicarboxílico como um sólido
 branco (37 mg). MS: 594,3 ($M+H^+$)⁺ .

Exemplo A

Comprimidos revestidos por película contendo os ingredientes
 seguintes podem ser fabricados de uma maneira convencional :

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Composto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose Microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hidrosa	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Revestimento de película:		
Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polietileno glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido férreo (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

- O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e prensado para produzir núcleos de 120 ou 350 mg respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão aquosa do revestimento de película acima mencionado.

Exemplo B

- Cápsulas contendo os ingredientes seguintes podem ser fabricadas de uma maneira convencional :

Ingredientes	Por cápsula
Composto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e misturados e colocados dentro de cápsulas de tamanho 2.

Exemplo C

As soluções de injeção podem ter a composição seguinte:

Composto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietileno Glicol 400	150,0 mg
Ácido acético	q.s. ad pH 5,0
Água para soluções de injeção	ad 1,0 ml

- 5 O ingrediente ativo é dissolvido em uma mistura de Polietileno Glicol 400 e água para injeção (parte). O pH é ajustado para 5,0 por Ácido acético. O volume é ajustado para 1,0 ml por adição da quantidade residual de água. A solução é filtrada, colocada dentro de frascos empregando-se um adequado fornecimento excessivo e esterilizada.

Exemplo D

- 10 Cápsulas de gelatina macias contendo os ingredientes seguintes podem ser fabricadas de uma maneira convencional:

Teor de cápsula	
Composto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos vegetais parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso do teor da cápsula	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol a 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (matéria seca)
Dióxido de titânio	0,4 mg
Amarelo de óxido férreo	1,1 mg

O ingrediente ativo é dissolvido em uma fusão quente dos outros ingredientes e a mistura é colocada dentro de cápsulas de gelatina macias de tamanho adequado. As cápsulas de gelatina macias cheias são tratadas de acordo com os procedimentos habituais.

Exemplo E

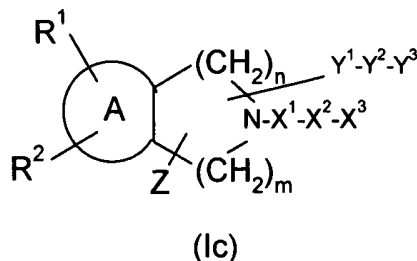
Sachês contendo os ingredientes seguintes podem ser fabricados de uma maneira convencional:

Composto de fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose Microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetil celulose sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

- 5 O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose sódica e granulado com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e os aditivos aromatizantes e colocados dentro de sachês.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos, caracterizados pelo fato de que apresentam a fórmula (Ic)



em que

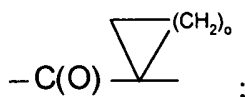
5 R^1 e R^2

são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, fluoro C_{1-6} alcóxi, hidróxi C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxicarbonila, amino C_{1-6} alcóxi substituído por mono ou di C_{1-6} alquila, halogênio, ciano, nitro, $-N(R')-CO-(C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, $-N(R')-CO-O-(C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, $-N(R')-CO-N(R'')(R''')$, em que R' , R'' e R''' são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila ou $-N(R')-SO_2-(C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila ou

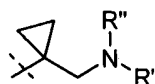
R^1 e R^2

são independentemente $-SO_2-N(R')(R'')$, $-C(O)-N(R')(R'')$ ou $-N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila ou R' e R'' , junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila;

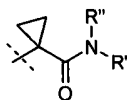
X^1 é $-C(O)-(C_{0-6}$ alquilenos)- $NR^3-(C_{0-6}$ alquilenos)-, $-(C_{0-6}$ alquilenos)- $C(O)-NR^3-(C_{0-6}$ alquilenos)-, $-(C_{1-6}$ alquilenos)- $NR^3-C(O)-(C_{0-6}$ alquilenos)-, $-C(O)-(C_{0-6}$ alquilenos)-, C_{0-6} alquilenos, $-SO_2-(C_{0-6}$ alquilenos)-, $-(C_{0-6}$ alquilenos)- $SO_2-NR^3-(C_{0-6}$ alquilenos)- ou



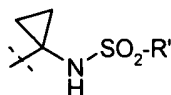
X^2 é arileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos arileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, -N(R')-
 5 CO-(C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, -N(R')-CO-O-(C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, -N(R')-CO-N(R'')(R'''), em que R', R'' e R''' são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, -C(O)-N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila, -NR'R'', em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam
 10 heterociclila,
 15 heterociclila,



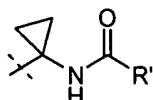
em que R' e R'' são independentemente C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



em que R' e R'' são independentemente C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,
 20 heterociclila,



em que R' é fluoro C_{1-6} alquila e



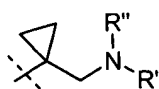
em que R' é fluoro C₁₋₆ alquila,

e um ou dois átomos de carbono do referido arileno, heteroarileno ou heterociclileno sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

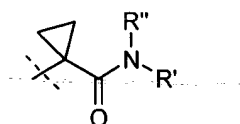
5 X³ é hidrogênio, arila, heteroarila ou heterociclila, as referidas arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amino substituído por di-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por mono-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por di-C₁₋₆ alquila, -SO₂-C₁₋₆ alquila, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₆ alquila e -SO₂-N(C₁₋₆ alquila)₂,

e um ou dois átomos de carbono das referidas arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

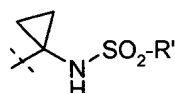
15 R³ é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;
 Y¹ é -(C₀₋₆ alquileno)-C(O)-NR³-(C₀₋₆ alquileno)-, -(C₀₋₆ alquileno)-NR³-C(O)-(C₀₋₆ alquileno)-, -C(O)-(C₀₋₆ alquileno)- ou C₀₋₆ alquileno;
 Y² é arileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos arileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, -N(R')-CO-(C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -N(R')-CO-O-(C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -N(R')-CO-N(R'')(R'''), em que R', R'' e R''' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -C(O)-N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou halo C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila, -NR'R'', em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou halo C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



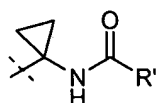
em que R' e R'' são independentemente C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



em que R' e R'' são independentemente C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



em que R' é fluoro C₁₋₆ alquila e



em que R' é C₁₋₆ alquila,

e um ou dois átomos de carbono do referido arileno, heteroarileno ou heterociclileno sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

Y³ é hidrogênio, arila, heteroarila ou heterociclila, as referidas arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amino substituído por di-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por mono-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por di-C₁₋₆ alquila, -SO₂-C₁₋₆ alquila, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₆ alquila e -SO₂-N(C₁₋₆ alquila)₂, e um ou dois átomos de carbono das referidas arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

Z é ligado ao mesmo átomo de carbono como -Y¹-Y²-Y³, e hidro-

gênio ou C₁₋₆ alquila;

o é um número inteiro de 1 a 5;

e profármacos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos;

5

em que,

a menos que de outra forma indicado,

o termo "arila" significa fenila ou naftila;

10

o termo "heteroarila" significa um radical aromático monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos de anel, contendo um, dois, ou três heteroátomos de anel selecionados de N, O, e S, os átomos de anel restantes sendo C, um ou dois átomos de carbono do referido anel sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila, com o entendimento de que o ponto de ligação do radical de heteroarila será em um anel aromático;

15

o termo "heterociclila" significa radicais mono- ou bicíclicos não-aromáticos de três a oito átomos de anel em que um ou dois átomos de anel são heteroátomos selecionados de N, O, ou S(O)_n (em que n é um número inteiro de 0 a 2), os átomos de anel restantes sendo C.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que X¹ é -(C₀₋₆ alquilenos)-C(O)-NH-.

20

3. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizados pelo fato de que X¹ é -C(O)-NH-.

25

4. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados pelo fato de que X² é arileno ou heteroarileno, os referidos arileno e heteroarileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆ alcóxi e halogênio, e X³ é hidrogênio.

30

5. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizados pelo fato de que -X²-X³ forma fenila ou piridila, as referidas fenila e piridila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes.

6. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizados pelo fato de que -X²-X³ forma 4-clorofenila ou 5-cloro-2-

piridila.

7. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizados pelo fato de que Y^1 é $-(C_{0-6} \text{ alquileo})-C(O)-NH-$.

8. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizados pelo fato de que Y^1 é $-C(O)-NH-$.

9. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizados pelo fato de que Y^2 é 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes.

10. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizados pelo fato de que Y^2 é 2-fluoro-1,4-fenileno.

11. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizados pelo fato de que Y^3 é heteroarila ou heterociclila, as referidas heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono- C_{1-6} alquila, amino substituído por di- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila substituída por mono- C_{1-6} alquila, amino- C_{1-6} alquila substituída por di- C_{1-6} alquila, $-SO_2-C_{1-6}$ alquila, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-6}$ alquila e $-SO_2-N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$, e um ou dois átomos de carbono das referidas heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila.

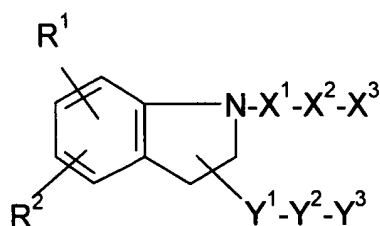
12. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizados pelo fato de que Y^3 é 2-oxo-2H-piridin-1-ila.

13. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizados pelo fato de que $-Y^1-Y^2-Y^3$ está ligado à posição 1 do anel de isoindol.

14. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizados pelo fato de que R^1 e R^2 são hidrogênio.

15. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizados pelo fato de que Z é hidrogênio ou metila.

16. Compostos, caracterizados pelo fato de que apresentam a fórmula (Id)



(Id)

em que

R^1 e R^2

são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, fluoro C_{1-6} alcóxi, hidróxi C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcoxycarbonila, amino C_{1-6} alcóxi substituído por mono ou di C_{1-6} alquila, halogênio, ciano, nitro, $-N(R')-CO-(C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, $-N(R')-CO-O-(C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, $-N(R')-CO-N(R'')(R''')$, em que R' , R'' e R''' são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila ou $-N(R')-SO_2-(C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila ou

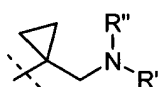
R^1 e R^2

são independentemente $-SO_2-N(R')(R'')$, $-C(O)-N(R')(R'')$ ou $-N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila ou R' e R'' , junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila;

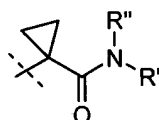
X^1 é $-(C_{0-6}$ alquileno)- $C(O)-NH$;

X^2 é arileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos arileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, $-N(R')-CO-(C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila, $-N(R')-CO-O-(C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que

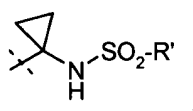
- R' é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -N(R')-CO-N(R'')(R'''), em que R', R'' e R''' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -C(O)-N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila, -NR'R'', em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



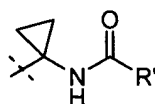
- em que R' e R'' são independentemente C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



em que R' e R'' são independentemente C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



- em que R' é fluoro C₁₋₆ alquila e



em que R' é fluoro C₁₋₆ alquila,

e um ou dois átomos de carbono do referido arileno, heteroarileno ou heterociclileno sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

- X³ é hidrogênio, arila, heteroarila ou heterociclila, as referidas arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consis-

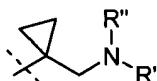
te em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amino substituído por di-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por mono-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por di-C₁₋₆ alquila, -SO₂-C₁₋₆ alquila, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₆ alquila e -SO₂-N(C₁₋₆ alquila)₂,

e um ou dois átomos de carbono das referidas arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

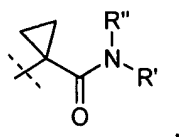
R³ é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;

Y¹ é -(C₀₋₆ alquileno)-C(O)-NR³-(C₀₋₆ alquileno)-, -(C₀₋₆ alquileno)-NR³-C(O)-(C₀₋₆ alquileno)-, -C(O)-(C₀₋₆ alquileno)- ou C₀₋₆ alquileno;

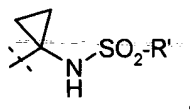
Y² é arileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos arileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, -N(R')-CO-(C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -N(R')-CO-O-(C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -N(R')-CO-N(R'')(R'''), em que R', R'' e R''' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, -C(O)-N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou halo C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila, -NR'R'', em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou halo C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



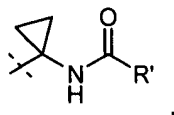
em que R' e R'' são independentemente C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



em que R' e R'' são independentemente C₁₋₆ alquila ou fluoro C₁₋₆ alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterociclila,



em que R' é fluoro C₁₋₆ alquila e



5 em que R' é C₁₋₆ alquila,

e um ou dois átomos de carbono do referido arileno, heteroarileno ou heterociclileno sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

Y³ é hidrogênio, arila, heteroarila ou heterociclila, as referidas arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amino substituído por di-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por mono-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por di-C₁₋₆ alquila, -SO₂-C₁₋₆ alquila, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₆ alquila e -SO₂-N(C₁₋₆ alquila)₂, e um ou dois átomos de carbono das referidas arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

o é um número inteiro de 1 a 5;
e profármacos e sais farmaceuticamente aceitáveis destes;
em que,
a menos que de outra forma indicado,
o termo "arila" significa fenila ou naftila;
o termo "heteroarila" significa um radical aromático monocíclico

ou bicíclico de 5 a 12 átomos de anel, contendo um, dois, ou três heteroátomos de anel selecionados de N, O, e S, os átomos de anel restantes sendo C, um ou dois átomos de carbono do referido anel sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila, com o entendimento de que o ponto de ligação do radical de heteroarila será em um anel aromático;

o termo "heterociclila" significa radicais mono- ou bicíclicos não-aromáticos de três a oito átomos de anel em que um ou dois átomos de anel são heteroátomos selecionados de N, O, ou S(O)_n (em que n é um número inteiro de 0 a 2), os átomos de anel restantes sendo C.

17. Compostos de acordo com a reivindicação 16, caracterizados pelo fato de que X¹ é -C(O)-NH-.

18. Compostos de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizados pelo fato de que X² é 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes.

19. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizados pelo fato de que X² é 2-fluoro-1,4-fenileno.

20. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, caracterizados pelo fato de que X³ é heteroarila que é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, amino substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amino substituído por di-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por mono-C₁₋₆ alquila, amino-C₁₋₆ alquila substituída por di-C₁₋₆ alquila, -SO₂-C₁₋₆ alquila, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₆ alquila e -SO₂-N(C₁₋₆ alquila)₂, e um ou dois átomos de carbono da referida heteroarila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila.

21. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 20, caracterizados pelo fato de que X³ é 2-oxo-2H-piridin-1-ila.

22. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 21, caracterizados pelo fato de que Y¹ é -(C₀₋₆ alquilenos)-NH-C(O)-.

23. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 22, caracterizados pelo fato de que Y¹ é -CH₂-NH-C(O)-.

24. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações

16 a 23, caracterizados pelo fato de que Y^2 é heteroarileno que é opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes, e Y^3 é hidrogênio.

25. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 24, caracterizados pelo fato de que $-Y^2-Y^3$ forma tienila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes.

26. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 25, caracterizados pelo fato de que $-Y^2-Y^3$ forma 5-cloro-2-tienila.

27. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 26, caracterizados pelo fato de que $-Y^1-Y^2-Y^3$ está ligado à posição 3 do anel de indol.

28. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 27, caracterizados pelo fato de que um dentre R^1 e R^2 é hidrogênio ou C_{1-6} alcóxi, e o outro é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcoxicarbonila, halogênio e $-C(O)-N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila ou fluoro C_{1-6} alquila.

29. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 16, caracterizado pelo fato de que é

2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,

2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,

2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (S)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,

2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,

2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (R)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,

2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido (S)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,

2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} de ácido

- (S)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida] de ácido
 (R)-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida] de
 5 ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida] de
 ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de
 ácido 1-metil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
 10 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de
 ácido (R)-1-metil-1,3-di-hidro-isoindol-1,2-dicarboxílico,
 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 6-
 dimetilamida de de ácido 1,3-di-hidro-isoindol-1,2,6-tricarboxílico,
 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de
 15 ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de
 ácido (S)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida] de
 ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
 20 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-
 amida] de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(4-metóxi-fenil)-amida]
 de ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de
 25 ácido (R)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] de
 ácido (R)-Octa-hidro-isoquinolina-2,3-dicarboxílico,
 [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[5-cloro-
 tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico,
 30 [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-3-[[5-cloro-
 tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico,
 éster de metila de ácido 3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-1-[2-

fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-2,3-di-hidro-1H-indol-6-carboxílico,

6-dimetilamida 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} de ácido 3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-indol-1,6-dicarboxílico,

5 (1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H - piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,

[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-4-metil-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico,

ou

10 [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-cloro-3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2,3-di-hidro-indol-1-carboxílico.

30. Composições farmacêuticas, caracterizadas pelo fato de que compreendem um composto como definido em uma qualquer das reivindicações 1 a 29, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

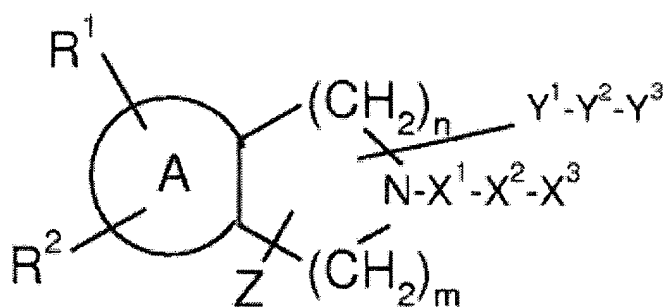
15 31. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizados pelo fato de que são usados como substâncias terapêuticas ativas.

32. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizados pelo fato de que são usados como substâncias terapêuticas ativas para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças que estão associadas ao fator Xa de coagulação.

20 33. Uso de compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que estão associadas ao fator Xa de coagulação.

25 34. Uso de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a doença é distúrbio trombótico, trombose arterial, trombose venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação atrial, inflamação, arteriosclerose, oclusão de vaso aguda associada à terapia trombolítica ou restenose, e/ou tumor.

35. Invenção, caracterizada pelo fato de que é como aqui acima definida, particularmente com referência aos novos compostos, intermediários, medicamentos, usos e processos.

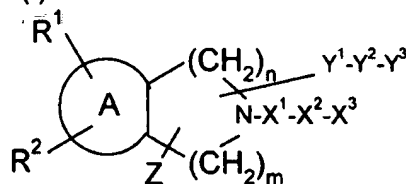


PE0618523-1
(I)

RESUMO

Patente de Invenção para: "COMPOSTOS DE AMINAS CÍCLICAS FUNDIDAS CARBOCÍCLICAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DOS MESMOS".

- 5 A presente invenção refere-se a novas aminas cíclicas fundidas carbocíclicas de fórmula (I)



(I)

- em que A, X¹ a X³, Y¹ a Y³, Z, R¹, R², m e n são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, assim como sais fisiologicamente aceitáveis das mesmas. Estes compostos inibem o fator Xa de coagulação e podem ser empregados como medicamentos.
- 10