

(11) Número de Publicação: **PT 2000465 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 249/12 (2009.01) **A61K 31/4196**
(2009.01)
A61K 31/427 (2009.01) **A61K 31/4439**
(2009.01)
A61K 31/444 (2009.01) **A61K 31/497** (2009.01)
A61K 31/501 (2009.01) **A61K 31/506** (2009.01)
A61K 31/538 (2009.01) **A61P 7/02** (2009.01)
A61P 9/10 (2009.01) **A61P 11/00** (2009.01)
A61P 35/00 (2009.01) **C07D 401/04** (2009.01)
C07D 401/14 (2009.01) **C07D 403/04** (2009.01)
C07D 405/14 (2009.01) **C07D 409/04** (2009.01)
C07D 413/14 (2009.01) **C07D 417/04** (2009.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2007.03.22**

(30) Prioridade(s): **2006.03.24 JP 2006083486**
2006.03.29 US 786687 P
2006.06.12 JP 2006162594
2006.06.15 US 804878 P
2006.08.10 JP 2006218819

(43) Data de publicação do pedido: **2008.12.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.12.15**
029/2011

(73) Titular(es):

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU
TOKYO 112-8088

JP

(72) Inventor(es):

TAKAO OMAE
RICHARD CLARK
FUMIYOSHI MATSUURA
KAZUNOBU KIRA
SHINSUKE HIROTA

JP
JP
JP
JP
JP

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADO DE TRIAZOLONA**

(57) Resumo:

UM COMPOSTO REPRESENTADO PELA SEGUINTE FÓRMULA GERAL (I), SAIS DO MESMO OU HIDRATOS DOS ANTERIORES É UM COMPOSTO NOVO ÚTIL PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS ASSOCIADAS À FORMAÇÃO DE TROMBOS E O QUAL É MAIS SEGURO COM UMA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA ADEQUADA. [EM QUE R1A, R1B, R1C E R1D CADA INDEPENDENTEMENTE REPRESENTA HIDROGÉNIO, ETC.; R2 REPRESENTA FENILO OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO, ETC.; R3 REPRESENTA ARILO-C6-10 OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO, ETC.; E Z1 E Z2 CADA INDEPENDENTEMENTE REPRESENTA HIDROGÉNIO].

RESUMO**"DERIVADO DE TRIAZOLONA"**

Um composto representado pela seguinte fórmula geral (I), sais do mesmo ou hidratos dos anteriores é um composto novo útil para o tratamento e/ou prevenção de doenças associadas à formação de trombos e o qual é mais seguro com uma estabilidade físico-química adequada. [em que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} e R^{1d} cada independentemente representa hidrogénio, etc.; R^2 representa fenilo opcionalmente substituído, etc.; R^3 representa arilo- C_6-10 opcionalmente substituído, etc.; e Z^1 e Z^2 cada independentemente representa hidrogénio]

DESCRIÇÃO**"DERIVADO DE TRIAZOLONA"****Campo Técnico**

A presente invenção refere-se a derivados novos da triazolona, os quais são úteis como medicamentos, a seus sais farmacêuticamente aceitáveis, ou hidratos dos mesmos e a agentes terapêuticos ou profiláticos para doenças associadas à formação de trombos que incluem os mesmos como ingredientes activos.

Técnica anterior

Os organismos vivos com vasos sanguíneos danificados evitam a morte por hemorragia pela rápida produção de trombina. No entanto, a produção excessiva de trombina por motivos de reacção inflamatória nos vasos sanguíneos danificados origina trombose, a qual prejudica o funcionamento dos órgãos essenciais. Os inibidores de trombina, tais como heparina e varfarina, os quais inibem a produção de trombina ou bloqueiam directamente a actividade da trombina, são já utilizados há muito tempo como anticoagulantes para tratar ou prevenir a trombose. Ainda assim, de um ponto de vista médico, não é possível dizer que estes medicamentos são muito satisfatórios e continuam, a nível mundial, a ser feitos esforços no sentido de uma pesquisa e desenvolvimento de novos anticoagulantes oralmente administráveis com uma excelente dose-resposta e baixo risco hemorrágico.

O mecanismo de coagulação do sangue tem sido classificado em duas vias, a "via de coagulação intrínseca", a qual tem início com a activação do factor XII (FXII) mediante contacto com substâncias negativamente carregadas e a "via de coagulação extrínseca", a qual é activada pelo factor tecidular (FT) e factor VII (FVII). Uma vez que a patologia do aparecimento da trombose está associada à expressão específica de FT, tem sido sugerido que a coagulação extrínseca é de maior importância. Pensa-se que os compostos que inibem o factor de coagulação VIIa, que ocorre o mais a montante na via de coagulação extrínseca da cascata de coagulação, têm uma utilização potencial como agentes terapêuticos e/ou profiláticos para doenças associadas a formação de trombos, tais como trombose, na qual o mecanismo de coagulação extrínseca desempenha um papel.

Como compostos que inibem o factor de coagulação VIIa, são conhecidos na técnica anterior os derivados de amidinonaftol (*vide* documento não relacionado com patentes 1), derivados de amidino (*vide* Documento de Patente 1), derivados de N-sulfonilo dipeptídico (*vide* Documento de Patente 2), derivados de 6-[[*(alil)oxi*]metil]naftaleno-2-carboxiimidamida (*vide* documento da Patente 3) de derivados de fenil-glicina (Documentos de Patentes 4 e 5).

No entanto, estes compostos conhecidos são inadequados do ponto de vista de actividade inibidora contra o factor coagulante VIIa, efeitos de coagulação sanguínea e efeitos do tratamento de trombose.

[Documento 1 não relacionado com patentes] Tetrahedron, 55, p.6219, 1999

[Documento de Patente 1] EP 1078917

[Documento de Patente 2] WO 00/58346

[Documento de Patente 3] WO 00/66545

[Documento de Patente 4] WO 00/35858

[Documento de Patente 5] WO 00/41531

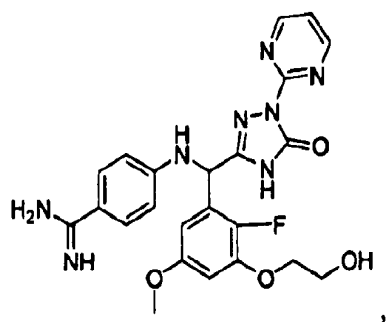
Descrição da Invenção

É objecto da presente invenção, a qual foi cumprida à luz dos problemas anteriormente mencionados da técnica anterior, apresentar novos derivados da triazolona que possuem actividade inibidora de proteases de serina, e particularmente uma excelente actividade inibidora contra o factor de coagulação VIIa, assim como os seus sais farmacologicamente aceitáveis e hidratos dos mesmos, e agentes terapêuticos e/ou profiláticos de doenças associadas à formação de trombos, que utilizam o acima exposto.

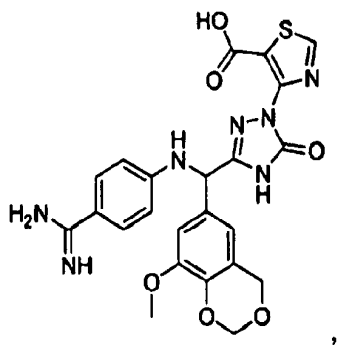
Como um resultado de uma pesquisa extremamente diligente à luz das circunstâncias acima descritas, os presentes investigadores foram bem sucedidos ao sintetizar os novos derivados de triazolona que possuem uma estrutura química específica, e concluíram a presente invenção ao descobrirem que estes compostos possuem uma actividade inibidora excelente contra o factor coagulante VIIa e, principalmente, que estes compostos são úteis como agentes terapêuticos e/ou profiláticos para doenças associadas à

formação de trombos. Por outras palavras, a presente invenção apresenta o seguinte [1]-[8].

[1] Um composto seleccionado de 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)benzamidina

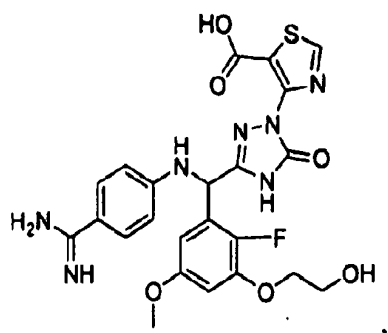


Ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino) - (8-metoxi-4*H*-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil] -5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico



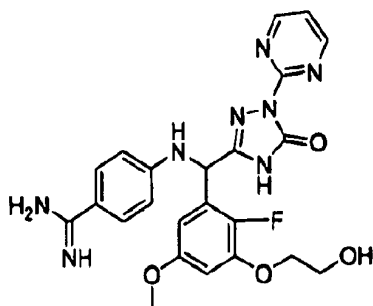
ou

Ácido 4-(3-{ (4-carbamimidoilfenilamino) - [2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil} -5-oxo-4,5-di-hidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico



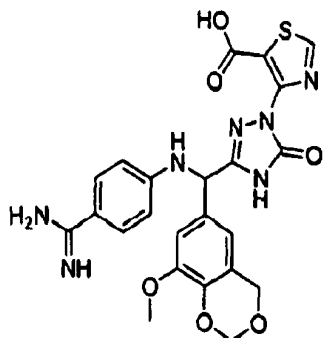
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[2] O composto de acordo com [1], o qual é 4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1H-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina



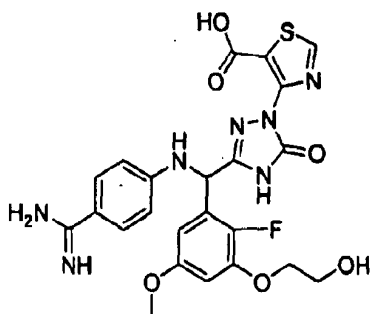
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[3] O composto de acordo com [1], o qual é ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[4] O composto de acordo com [1], o qual é ácido 4-(3-{(4-carbamimidofenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-dihidro [1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[5] Um medicamento que inclui um composto de [1] a [4] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[6] Um composto de acordo com qualquer de [1] a [4] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo para utilização no tratamento terapêutico ou profilático de uma doença associada à formação de trombos.

[7] Um composto de acordo com qualquer de [1] a [4] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo para utilização no tratamento terapêutico ou profilático de uma doença seleccionada a partir do grupo que consiste de

trombose, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfarte cerebral, enfarte do miocárdio, síndrome coronária aguda, reestenose vascular, síndrome de coagulação intravascular disseminada e tumor maligno.

[8] Um composto de acordo com qualquer de [1] a [4] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para utilização no tratamento terapêutico ou profilático de uma doença seleccionada a partir do grupo que consiste de trombose, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfarte cerebral, enfarte do miocárdio, síndrome coronária aguda, reestenose vascular e síndrome de coagulação intravascular disseminada.

Os compostos da presente invenção apresentam efeitos inibidores excelentes contra o factor coagulante VIIa e efeitos anticoagulantes excelentes e são, por conseguinte, úteis como agentes terapêuticos e/ou profiláticos para doenças associadas à formação de trombos (por exemplo, trombose, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfarte cerebral, enfarte do miocárdio, síndrome coronária aguda, reestenose vascular ou síndrome de coagulação intravascular disseminada) (Johannes Ruef e Hugo A Katus, New antithrombotic drugs on the horizon, Expert Opin. Investig. Drugs (2003) 12 (5): 781 -797).

As substâncias com efeitos inibidores contra o factor coagulante VIIa têm igualmente sido referidas como substâncias que exibem a supressão e redução de metástases de tumor maligno. Assim, os compostos da presente invenção que possuem efeitos inibidores excelentes contra o factor coagulante VIIa são igualmente úteis como agentes terapêuticos e/ou profiláticos no tratamento de tumores

malignos e semelhantes (Mattias Belting et al., Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling, Nature Medicine (2004) 10 (5): 502-509; X Jiang et al., Formation of tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex promotes cellular signaling and migration of human breast cancer cells, J Thromb Haemost, (2004) 2: 93-101; Hembrough TA. Swartz GM. Papathanassiu A. Vlasuk GP. Rote WE. Green SJ. Pribluda VS., Tissue factor/factor VIIa inhibitors block angiogenesis and tumor growth through a nonhemostatic mechanism. Cancer Research (2003) 63 (11): 2997-3000).

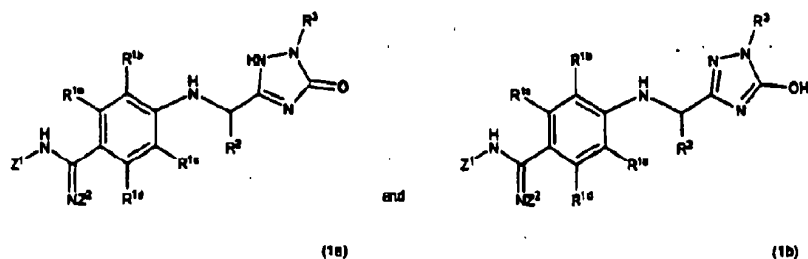
Considerando que os compostos da presente invenção possuem efeitos supressores excelentes contra a coagulação sanguínea, estes são úteis como medicamentos e principalmente como agentes terapêuticos e/ou profiláticos para doenças associadas à formação de trombos.

Melhores Métodos para Executar a Invenção.

A presente invenção será agora explicada em detalhe.

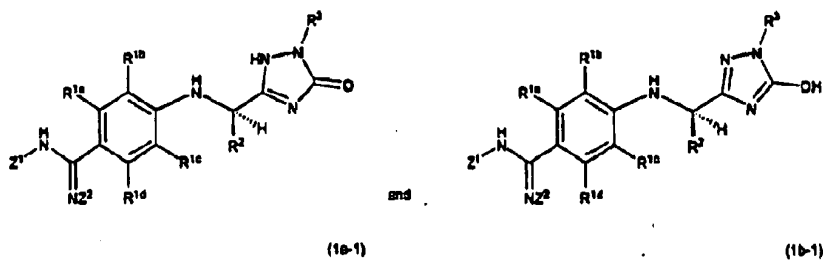
Ao longo da presente especificação, as fórmulas estruturais para os compostos irão mostrar apenas um isómero específico por conveniência, mas a invenção inclui todos os isômeros tais como isômeros geométricos, isômeros ópticos, estereoisômeros e tautômeros implícitos pelas estruturas dos compostos, assim como as suas misturas de isômeros e os compostos podem, assim, ser qualquer dos isômeros ou respectivas misturas, sem se limitar às fórmulas apresentadas por conveniência. Os compostos da presente invenção podem, por conseguinte, encontrar-se em forma opticamente activa ou racémica, sendo que ambas são incluídas sem restrições de acordo com a presente invenção.

[Fórmula Química 8]

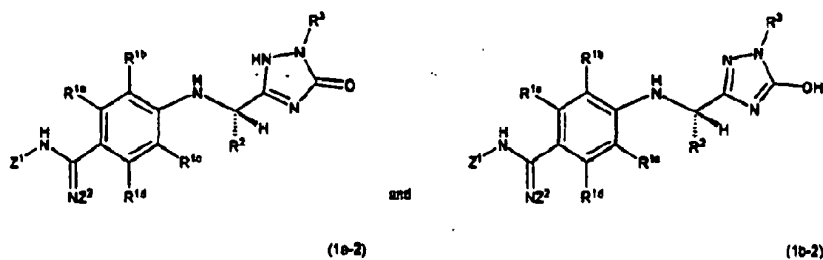


(1b-1) ;

Química



[Fórmula Química 10]



As definições dos termos e símbolos utilizados ao longo da presente especificação serão agora explicados antes de uma descrição mais pormenorizada da presente invenção.

O termo "doença associada à formação de trombos" não é particularmente restrito considerando que se trata de uma doença com um início causado directa ou indirectamente pela formação de um trombo, e como exemplos específicos, podem mencionar-se a trombose, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfarte cerebral, enfarte do miocárdio, síndrome coronária aguda, reestenose vascular, ou síndrome de coagulação intravascular disseminada e tumor maligno e, preferencialmente, trombose, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfarte cerebral, enfarte do miocárdio, síndrome coronária aguda, reestenose vascular, ou síndrome de coagulação intravascular disseminada.

Um "halogénio" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo. Como exemplos preferidos de "halogénio" podem mencionar-se o flúor e o cloro.

O termo "alquilo-C₁₋₆" refere-se a uma cadeia linear s ou grupo alquilo-C₁₋₆ ramificado, e como exemplos específicos, podem mencionar-se metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo (i-propilo), 2-metil-1-propilo (i-butilo), 2-metil-2-propilo (t-butilo), 1-butilo (n-butilo), 2-butilo (s-butilo), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-2-butilo, 3-

metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo e 2,3-dimetil-2-butilo.

O termo "alcenilo- C_2-C_6 " refere-se a uma cadeia linear ou a um grupo alcenilo- C_2-C_6 ramificado que contém uma ligação dupla e como exemplos específicos podem mencionar-se vinil(etenilo), alil(2-propenilo), 1-propenilo, isopropenil(1-metilvinilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, pentenilo e hexenilo.

O termo "alcinilo- C_2-C_6 " refere-se a uma cadeia linear ou a um grupo alcinilo ramificado que contém uma ligação tripla e como exemplos específicos podem mencionar-se etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, butinilo, pentinilo e hexinilo.

O termo "cicloalquilo C_3-8 " refere-se a um grupo de hidrocarbonetos monocíclicos alifáticos saturados com 3 a 8 átomos de carbono e como exemplos específicos podem mencionar-se ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo e ciclo-octilo.

O termo "arilo C_6-C_{10} " refere-se a um grupo cíclico de hidrocarbonetos aromáticos com 6 a 10 átomos de carbono e como exemplos específicos podem mencionar-se fenilo e naftilo.

O termo "heteroarilo de 5-10 membros" refere-se a um grupo cíclico aromático que possui 5-10 átomos que compõem o anel e contém 1-5 heteroátomos entre os átomos que compõem o anel e como exemplos específicos podem mencionar-

se furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isso-oxazolilo, isotiazolilo, furazanilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, purinilo, pteridinilo, quinolilo, iso-quinolilo, naftiloidinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, quinazolinilo, ftaladinilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, imidazo-oxazolilo, benzotiazolilo, benzo-oxazolilo, benzo-imidazolilo, indolilo, isso-indolilo, indazolilo, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, benzotiadiazolilo, benzo-oxadiazolilo, piridopirimidinilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[1,3]dioxole, tienofurilo, N-oxipiridilo e N-alquilopiridínio C₁₋₆.

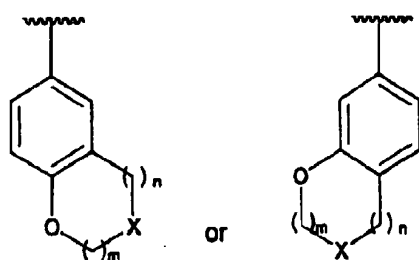
O termo "grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros" refere-se a (5) um grupo cíclico não aromático (1) que possui 5 ou 6 átomos que compõem o anel, (2) que contém 1 ou 2 heteroátomos entre os átomos que compõem o anel, (3) que contém opcionalmente 1 ou 2 ligações duplas no anel e (4) que contém opcionalmente 1 ou 2 grupos (carbonilo) no anel, e como exemplos específicos podem mencionar-se pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidrofurilo, tetra-hidropirranilo, piridonilo e di-hidropirazinilo.

O termo "heterociclo de 5 a 8 membros" refere-se a um anel (1) que possui 5-8 átomos que compõem o anel, (2) que contém 1 ou 2 heteroátomos entre os átomos que compõem o anel, (3) que contém opcionalmente 1 ou 2 ligações duplas no anel e (4) que contém opcionalmente 1 ou 2 grupos (carbonilo) no anel, e como exemplos específicos podem mencionar-se anel de pirrolidina, anel de piperidina, anel de azepano, anel de azocano, anel de piperazina, anel de

diazepano, anel de diazocano, anel de morfolina, anel de tiomorfolina, anel de tetra-hidrofurano, anel de oxepano, anel de dioxano, anel de dioxepano, anel de di-hidorfurano, anel de tetra-hidrotiofeno, anel de tetra-hidrotiopirano, anel de oxazolidina, anel de tiazolidina, anel de piridona e anel de di-hidropirazina.

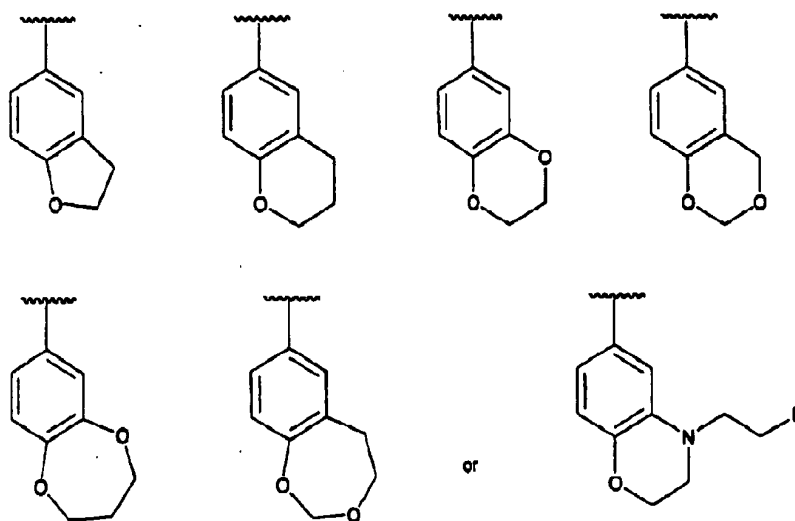
O termo "grupo cíclico fundido com benzeno de 9 a 12 membros" refere-se a um grupo cíclico que inclui um "heterociclo de 5 a 8 membros", tal como acima definido, fundido a um grupo fenilo e como exemplos específicos preferidos podem mencionar-se grupos representados pela fórmula:

[Fórmula Química 11]



(em que os símbolos são como acima definido), e mais preferencialmente grupos representados pela fórmula:

[Fórmula Química 12]



O termo "alcoxi C_{1-6} " refere-se a um grupo que consiste num grupo oxi ligado a um "alquilo C_{1-6} ", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se metoxi, etoxi, 1-propiloxi, 2-propiloxi, 2-metil-1-propiloxi, 2-metil-2-propiloxi, 1-butiloxi, 2-butiloxi, 1-pentiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi, 2-metil-1-butiloxi, 3-metil-1-butiloxi, 2-metil-2-butiloxi, 3-metil-2-butiloxi, 2,2-dimetil-1-propiloxi, 1-hexiloxi, 2-hexiloxi, 3-hexiloxi, 2-metil-1-pentiloxi, 3-metil-1-pentiloxi, 4-metil-1-pentiloxi, 2-metil-2-pentiloxi, 3-metil-2-pentiloxi, 4-metil-2-pentiloxi, 2-metil-3-pentiloxi, 3-metil-3-pentiloxi, 2,3-dimetil-1-butiloxi, 3,3-dimetil-1-butiloxi, 2,2-dimetil-1-butiloxi, 2-etil-1-butiloxi, 3,3-dimetil-2-butiloxi e 2,3-dimetil-2-butiloxi.

O termo "cicloalquiloxi C_{3-8} " refere-se a um grupo que consiste de um grupo oxi ligado a um "cicloalquilo C_{3-8} ", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi e ciclo-octiloxi.

O termo "alceniloxi C_{2-6} " refere-se a um grupo que consiste de um grupo oxi ligado a um "alcenil C_{2-6} ", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se viniloxi (eteniloxi), aliloxi (2-propeniloxi), 1-propeniloxi, isopropeniloxi (1-metilviniloxi), 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, penteniloxi e hexeniloxi.

O termo "alciniloxi C_{2-6} " refere-se a um grupo que consiste num grupo oxiligado a um "alcinilo C_{2-6} ", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se etiniloxi, 1-propiniloxi, 2-propiniloxi, butiniloxi, pentiniloxi e hexiniloxi.

O termo "alquiltio C_{1-6} " refere-se a um grupo que consiste num grupo tio ligado a um "alquilo C_{1-6} ", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se metiltio, etiltio, 1-propiltio, 2-propiltio, butiltio e pentiltio.

O termo "alquilsulfinilo C_{1-6} " refere-se a um grupo que consiste num grupo sulfinilo ligado a um "alquilo C_{1-6} ", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se metilsulfinilo, etilsulfinilo, 1-propilsulfinilo, 2-propilsulfinilo, butilsulfinilo e pentilsulfinilo.

O termo "alquilsulfonilo C_{1-6} " refere-se a um grupo que consiste num grupo sulfonilo ligado a um "alquilo C_{1-6} ", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se metilsulfonilo, etilsulfonilo, 1-propilsulfonilo, 2-propilsulfonilo, butilsulfonilo e pentilsulfonilo.

O termo "alquilcarbonilo C₂₋₇" refere-se a um grupo que consiste num grupo carbonilo ligado a um "alquilo C₁₋₆", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se acetilo, propionilo, isopropionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo e pivaloilo.

O termo "alcoxicarbonilo C₂₋₇" refere-se a um grupo que consiste num grupo carbonilo ligado a um "alcoxi C₁₋₆", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 1-propiloxicarbonilo e 2-propiloxicarbonilo.

O termo "ariloxi C₆₋₁₀" refere-se a um grupo que consiste num grupo oxi ligado a um "arilo C₆₋₁₀", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se feniloxi, 1-naftiloxi e 2-naftiloxi.

termo "heteroariloxi de 5 a 10 membros" refere-se a um grupo que consiste num grupo oxi ligado a um "heteroarilo de 5 a 10 membros", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, imidazoliloxi, piridiloxi e piraziniloxi.

O termo "heterociclo-oxi não aromático de 5- a 6 membros" refere-se a um grupo que consiste num grupo oxi ligado a um "grupo heterocíclico não aromáticos de 5- ou 6 membros", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, morfoliniloxi, tiomorfoliniloxi, tetra-hidrofuriloxi e tetra-hidropiraniloxi.

O termo "alquilsulfoniloxi C₁₋₆" refere-se a um grupo que consiste num grupo oxi ligado a um "alquilsulfonil C₁₋₆", tal como acima definido, e como exemplos específicos

podem mencionar-se metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, 1-propilsulfoniloxi, 2-propilsulfoniloxi, butilsulfoniloxi e pentilsulfoniloxi.

O termo "arilmetilo C₆₋₁₀" refere-se a um grupo que consiste em metilo ligado a "arilo C₆₋₁₀", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se benzilo, 1-naftilmetilo e 2-naftilmetilo.

O termo "arilamino C₆₋₁₀" refere-se a um grupo que consiste num grupo amino ligado a um "arilo C₆₋₁₀", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se fenilamino, 1-naftilamino e 2-naftilamino.

O termo "mono (alquilo C₁₋₆)amino" refere-se a um grupo que consiste num grupo amino ligado a um "alquilo C₁₋₆", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se metilamino e etilamino.

O termo "di(alquilo C₁₋₆)amino" refere-se a um grupo amino ligado a dois "alquilo C₁₋₆", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se dimetilamino e metiletilamino.

O termo "mono(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo" refere-se a um grupo que consiste num grupo carbonilo ligado a um "mono (alquilo C₁₋₆)amino", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se metilaminocarbonilo e etilaminocarbonilo.

O termo "di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo" refere-se a um grupo que consiste num grupo carbonilo ligado a um "di(alquilo C₁₋₆)amino", tal como acima definido, e como exemplos específicos podem mencionar-se dimetilaminocarbonilo e metiletilaminocarbonilo.

O termo "piridilo" refere-se a um grupo monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de qualquer posição desejada de um anel de piridina, e que especificamente podem ser mencionado como 2-piridilo, 3-piridilo e 4-piridilo.

O termo "N-oxipiridilo" refere-se ao "piridilo" acima mencionado que possui o azoto no anel oxidado, e especificamente pode ser mencionado como N-oxi-2-piridilo, N-oxi-3-piridilo e N-oxi-4-piridilo.

O termo "N-alquilpiridínio C_{1-6} " refere-se a um grupo cíclico que consiste no acima mencionado "alquilo C_{1-6} " ligado ao azoto no anel do "piridilo" igualmente acima mencionado, e especificamente pode ser mencionado como N-metil-2-piridínio, N-metil-3-piridínio e N-metil-4-piridínio. O acima mencionado grupo "N-alquilpiridínio C_{1-6} " forma um par iónico com aniões na molécula e como exemplos destes aniões podem mencionar-se o ião acetato e o ião trifluoracetato.

O termo "pirazinilo" refere-se a um grupo monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de qualquer posição desejada de um anel de pirazina.

O termo "piridazinilo" refere-se a um grupo monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de qualquer posição desejada de um anel de piridazina, e especificamente pode ser mencionado como 2-piridazinilo e 3-piridazinilo.

O termo "pirimidinilo" refere-se a um grupo monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de qualquer posição desejada de um anel de pirimidina, e especificamente pode ser mencionado como 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo e 5-pirimidinilo.

O termo "pirazolilo" refere-se a um grupo monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de qualquer posição desejada de um anel de pirazol, e especificamente pode ser mencionado como 3-pirazolilo, 4-pirazolilo e 5-pirazolilo.

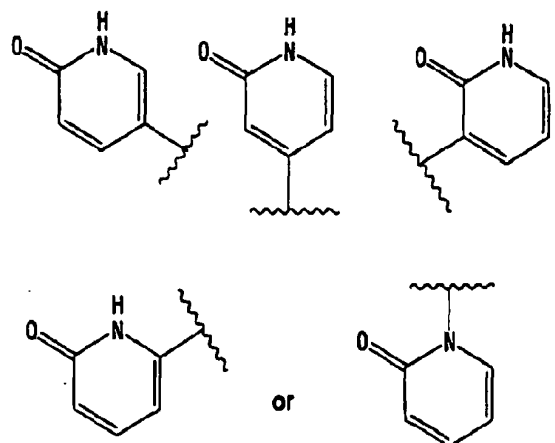
O termo "imidazolilo" refere-se a um grupo monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de qualquer posição desejada de um anel de imidazol, e especificamente pode ser mencionado como 2-imidazolilo, 4-imidazolilo e 5-imidazolilo.

O termo "tiazolilo" refere-se a um grupo monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de qualquer posição desejada de um anel de tiazol, e especificamente pode ser mencionado como 2-tiazolilo, 4-tiazolilo e 5-tiazolilo.

O termo "tienilo" refere-se a um grupo monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de qualquer posição desejada de um anel de tiofeno, e especificamente pode ser mencionado como 2-tienilo e 3-tienilo.

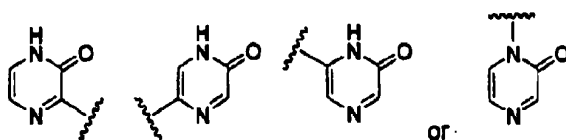
O termo "piridonilo" refere-se a um grupo monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de qualquer posição desejada de um anel de piridona, e especificamente pode ser mencionado como grupos representados pela seguinte fórmula.

[Fórmula Química 13]



O termo "di-hidropirazinilo que possui um grupo oxo" refere-se a um grupo monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de qualquer posição desejada de um anel de di-hidropirazina, que possui um grupo oxo (carbonilo) no anel de di-hidropirazina, e especificamente pode ser mencionado como grupos representados pela seguinte fórmula:

[Fórmula Química 14]



O termo "tetra-hidrofuriloxi" refere-se a um grupo monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de qualquer posição desejada de um anel de tetra-hidrofurano, e especificamente pode ser mencionado como 2-tetra-hidrofuriloxi e 3-tetra-hidrofuriloxi.

O termo "tetra-hidropiraniiloxi" refere-se a um grupo monovalente derivado pela remoção de um hidrogénio de qualquer posição desejada de um anel de tetra-hidropirano, e especificamente pode ser mencionado como 2-tetra-hidropiraniiloxi, 3-tetra-hidropiraniiloxi e 4-tetra-hidropiraniiloxi.

O termo "que possui opcionalmente substituintes" significa que o composto pode ter um ou mais substituintes em qualquer combinação desejada em posições substituíveis.

Um "sal" como referido em toda a presente especificação não é um termo particularmente restrito considerando que é formado pelo composto da presente invenção e é farmacêuticamente aceitável, e como exemplos podem ser mencionados sais de ácidos inorgânicos; sais de ácidos orgânicos, sais básicos inorgânicos, sais básicos orgânicos e sais ácidos ou sais aminoácidos básicos.

Como exemplos preferidos de sais ácidos inorgânicos podem mencionar-se sais de ácido clorídrico, sais de ácido bromídrico, sais de ácido sulfúrico, sais de ácido nítrico e sais de ácido fosfórico, e como exemplos preferidos de sais de ácido orgânico podem mencionar-se sais de ácido acético, sais de ácido succínico, sais de ácido fumárico, sais de ácido maleíco, sais de ácido tartárico, sais de ácido cítrico, sais de ácido láctico, sais de ácido esteárico, sais de ácido benzóico, sais de ácido metassulfônico, sais de ácido etanosulfônico, sais de ácido p-toluenosulfônico e sais de ácido benzenosulfônico.

Como exemplos preferidos de sais básicos inorgânicos podem mencionar-se sais de metal alcalino tais como sais de sódio e de potássio, sais de metais alcalino-terrosos tais como sais de cálcio e de magnésio e sais de alumínio e de amônio, e como exemplos preferidos de sais de base orgânica podem mencionar-se sais de diatilamina, sais de dietanolamina, sais de meglumina e sais de N,N-dibenziletilenodiamina.

Como exemplos preferidos de sais de aminoácidos ácidos podem mencionar-se sais de ácido aspártico e sais de ácido glutâmico e como exemplos de sais aminoácidos básicos podem mencionar-se sais de arginina, sais de lisina e sais de ornitina.

Cada substituinte dos compostos da presente invenção representada pelas fórmulas acima (I), (1-1) e (1-2) é explicado abaixo.

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} e R^{1d} cada independentemente representa hidrogénio, hidroxilo, alquilo C_{1-6} ou halogénio.

Como exemplos preferíveis de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} e R^{1d} , hidrogénio, flúor ou hidroxilo são mencionados independentemente.

Como exemplos preferíveis de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} e R^{1d} , hidrogénio ou flúor ou são mencionados independentemente.

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} e R^{1d} podem ser (1) todos hidrogénio, (2) todos substituintes que não hidrogénio ou (3) alguns hidrogénio e outros substituintes que não hidrogénio, e preferencialmente três ou quatro de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} e R^{1d} são hidrogénio.

R^2 representa arilo C_{6-10} que possui opcionalmente 1-5 substituintes seleccionados do Grupo A1 abaixo, heteroarilo de 5 a 10 membros que possuem 1-5 substituintes seleccionados do Grupo A1 abaixo ou um grupo cíclico fundido com benzeno de 9 a 12 membros que possuem opcionalmente 1-5 substituintes seleccionados do Grupo A1 abaixo.

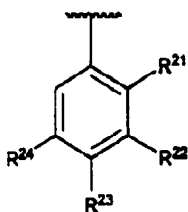
Como exemplos preferíveis de R^2 , fenilo que possui opcionalmente 1-4 substituintes seleccionados do Grupo D1

abaixo, piridilo que possui opcionalmente 1-3 substituintes seleccionados do Grupo D1 abaixo ou um grupo cíclico fundido com benzeno de 9 a 12 membros que possuem opcionalmente 1-4 substituintes seleccionados do Grupo D1 abaixo.

Como um exemplo preferível, que R^2 é fenilo possuindo opcionalmente substituintes, é mencionado fenilo que possui opcionalmente 2 ou 3 substituintes seleccionados do Grupo D3 abaixo.

Como outro exemplo preferível que R^2 é fenilo possuindo opcionalmente substituintes, é mencionado um grupo representado pela seguinte fórmula:

[Fórmula Química 15]



Em que R^{21} representa hidrogénio, flúor ou cloro;

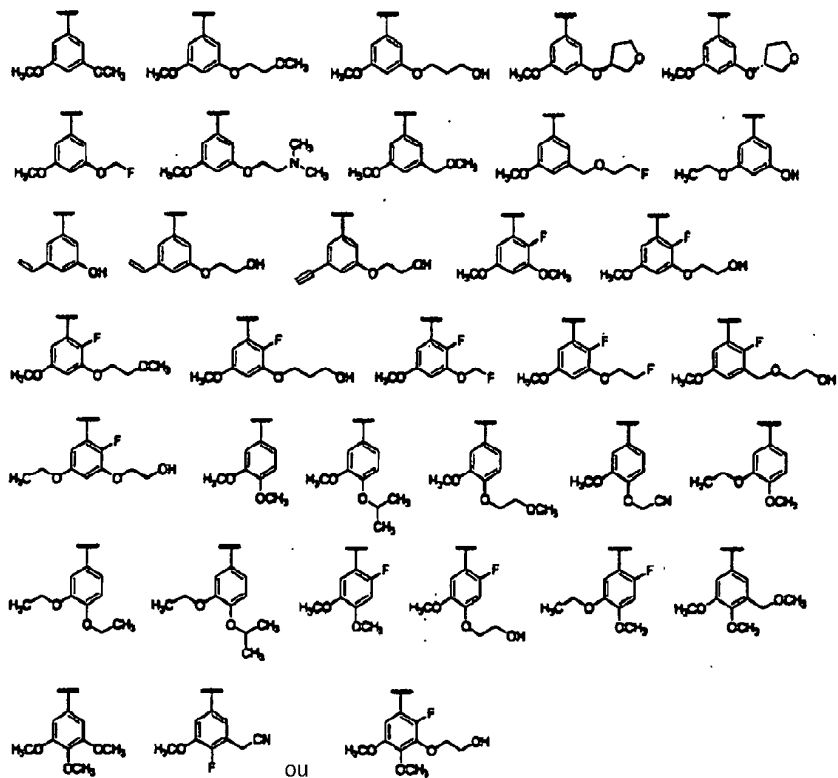
R^{22} representa hidrogénio, hidroxilo, metilo que possui opcionalmente 1 substituinte seleccionado do Grupo D5 abaixo, etilo que possui opcionalmente 1 substituinte seleccionado do Grupo D5 abaixo, metoxi que possui opcionalmente 1 substituinte seleccionado do Grupo D5 abaixo, etoxi que possui opcionalmente 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo D5 abaixo, 1-propiloxi que possui opcionalmente 1 substituinte seleccionado do Grupo D5 abaixo, 2-propiloxi que possui opcionalmente 1 substituinte seleccionado Grupo D5 abaixo, aliloxi, tetra-hidrofuriloxi, tetra-hidropiraniloxi ou acetilo;

R^{23} representa hidrogénio, flúor, hidroxilo, metoxi que possui opcionalmente 1 substituinte seleccionado Grupo D6 abaixo, etoxi que possui opcionalmente 1 substituinte seleccionado Grupo D6 abaixo ou 2-propiloxi que possui opcionalmente 1 substituinte seleccionado Grupo D6 abaixo; e

R^{24} representa hidrogénio, flúor, hidroxilo, metilo que possui opcionalmente 1 substituinte seleccionado Grupo D7 abaixo, etoxi, vinilo, etinilo, metoxi que possui opcionalmente 1 substituinte seleccionado Grupo D7 abaixo, etoxi que possui opcionalmente 1 substituinte seleccionado do Grupo D7 abaixo; e 2-propiloxi ou aliloxi.

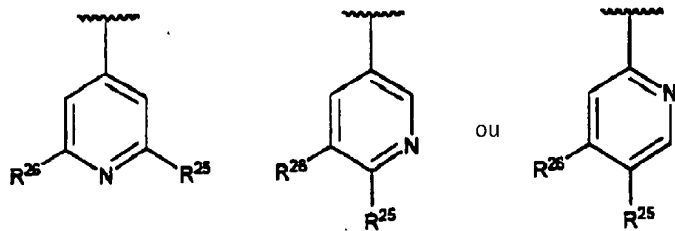
Como exemplos preferíveis de R^{21} , é mencionado hidrogénio ou flúor; como exemplos preferíveis de R^{22} , é mencionado hidrogénio, hidroxilo, cianometilo, metoximetilo, metoxi, dimetilaminocarbonilmetoxi, etoxi, 2-fluoretoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, tetra-hidrofuriloxi, tetra-hidropiranioloxi, fluorometoxi, 3-hidroxipropiloxi, 2-fluoroetoximetilo ou 2-hidroxietoximetilo; como exemplos preferíveis de R^{23} , é mencionado hidrogénio, flúor, metoxi, cianometoxi, etoxi, 2-propiloxi ou 2-metoxietoxi; e como exemplos preferíveis de R^{24} , é mencionado hidrogénio, hidroxilo, metilo, metoximetilo, etilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi ou 2-fluoroetoxi. Como exemplos específicos preferíveis que R^2 é fenilo possuindo opcionalmente substituintes, é mencionado um grupo representado pela seguinte fórmula:

[Fórmula química 16]



Como um exemplo preferível que R² é piridilo, opcionalmente com substituintes, é mencionado piridilo opcionalmente com 2 substituintes seleccionados do grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ e alcoxi C₁₋₆; um exemplo mais preferível é piridilo opcionalmente com 2 substituintes seleccionados do grupo que consiste em metilo, metoxi e etoxi; e exemplos ainda mais preferíveis são um grupo representado pela fórmula seguinte:

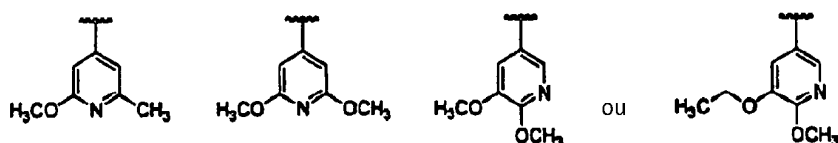
[Fórmula Química 17]



Em que R^{25} representa metilo ou metoxi; e R^{26} representa metoxi ou etoxi.

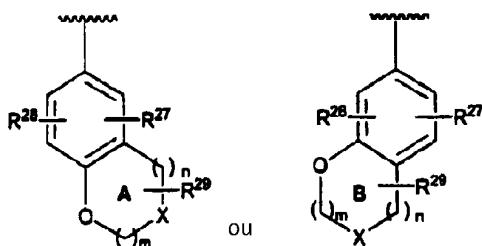
Como exemplos específicos preferíveis que R^2 é piridilo opcionalmente com substituintes, é mencionado um grupo representado pela fórmula seguinte:

[Fórmula Química 18]



Como um exemplo preferível que R^2 é um grupo cíclico fundido com benzeno de 9 a 12 membros opcionalmente com substituintes, é mencionado um grupo representado pela fórmula seguinte:

[Fórmula Química 19]



em que R^{27} representa hidrogénio ou halogénio;

R^{28} representas hidrogénio, hidroxilo, halogénio, alquilo C_{1-6} opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo D8 abaixo, alcenilo C_{2-6} , alcinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo D8 abaixo ou alquil-carbonilo C_{2-7} ;

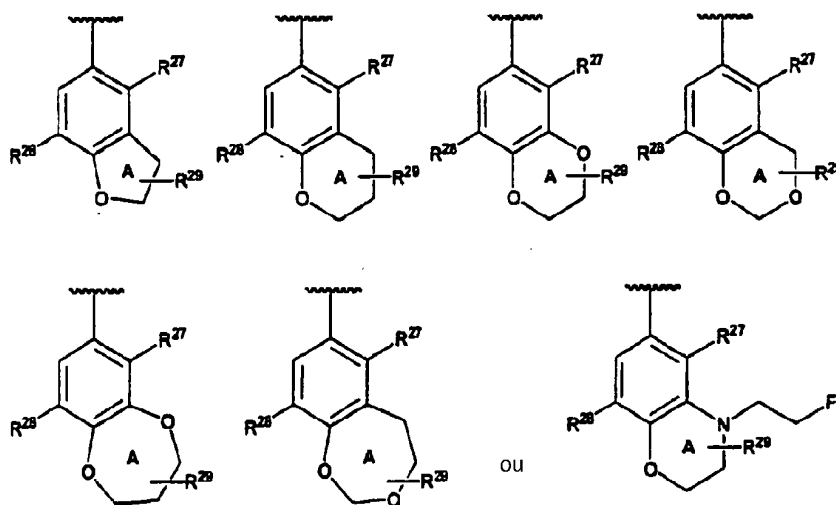
R^{29} representa hidrogénio, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo

D8 abaixo, alcoxi C_{1-6} opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo D8 abaixo ou carbamoil;

X representa carbono opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo D8 abaixo, azoto opcionalmente com 1 substituinte seleccionado do Grupo D8 abaixo ou oxigénio;

m representa um número inteiro de 0-3 e n representa um número inteiro de 0-2, considerando que a soma de m e n é 1-4; e os Anéis A e B contêm opcionalmente uma ligação dupla no anel e possuem opcionalmente um grupo oxo no anel; e exemplos mais preferíveis são um grupo representado pela fórmula seguinte:

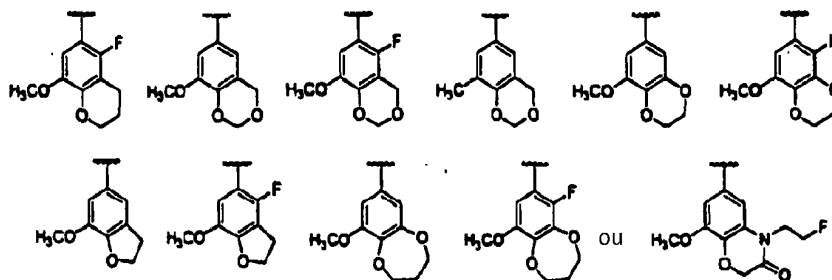
[Fórmula Química 20]



Em que R^{27} , R^{28} e R^{29} têm as mesmas definições como acima; e o Anel A possui opcionalmente um grupo oxo no anel. Como exemplos preferíveis de R^{28} , é mencionado metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo ou etinilo; e como exemplo preferível de R^{29} , é mencionado hidrogénio.

Como exemplos específicos preferíveis que R^2 é um grupo cíclico fundido com benzeno de 9 a 12 membros, opcionalmente com substituintes, é mencionado um grupo representado pela fórmula seguinte:

[Fórmula Química 21]



R^3 representa um grupo heterocíclico não aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo A1 abaixo, arilo C₆-10 opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo A1 abaixo ou heteroarilo de 5 a 10 membros opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo A1 abaixo.

Como exemplos preferíveis de R^3 , é mencionado fenilo opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo E1 abaixo, piridilo opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo E1 abaixo, N-oxipiridilo opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo E1 abaixo, N-alquilopiridínio C₁₋₆ opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo E1 abaixo, pirazinilo opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo E1 abaixo, piridazinilo opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo E1 abaixo, pirimidinilo opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo E1 abaixo, pirazolilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E1 abaixo,

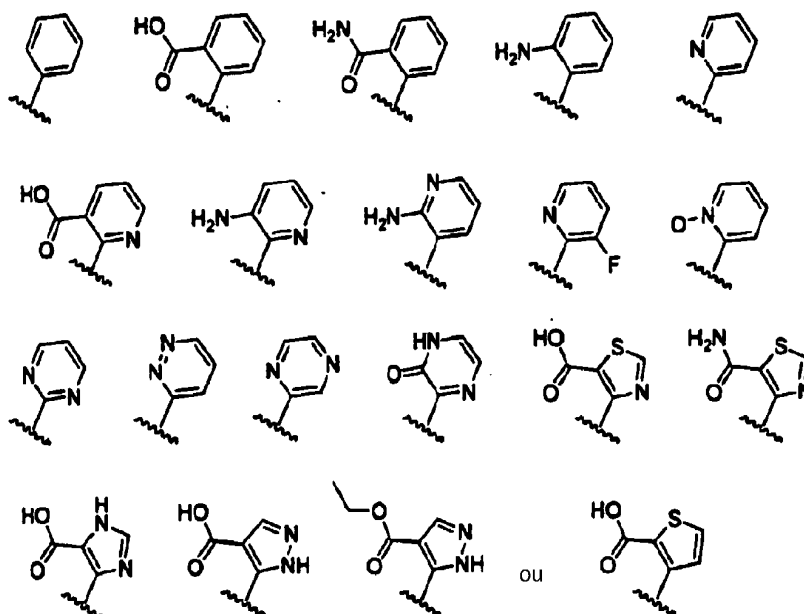
imidazolilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E1 abaixo, tiazolilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E1 abaixo, tienilo opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo E1 abaixo ou di-hidropirazinilo que possui um grupo oxo, considerando que quando R^3 é N-alquilopiridinio C_{1-6} , R^3 forma um par de iões com um anião na molécula.

Como exemplos mais preferíveis de R^3 , é mencionado fenilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E3 abaixo, piridilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E3 abaixo, N-oxipiridilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E3 abaixo, prazinilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E3 abaixo, piridazinilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E3 abaixo, pirimidinilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E3 abaixo, pirazolilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E3 abaixo, imidazolilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E3 abaixo, tiazolilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E3 abaixo, tienilo opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo E3 abaixo ou di-hidropirazinilo que possui um grupo oxo.

Como exemplos ainda mais preferíveis de R^3 , é mencionado fenilo opcionalmente com um grupo seleccionado do Grupo E4 abaixo, piridilo opcionalmente com um grupo seleccionado do Grupo E5 abaixo, N-oxipiridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo opcionalmente com um grupo seleccionado do Grupo E4 abaixo, imidazolilo

opcionalmente com um grupo seleccionados do Grupo E4 abaixo, tiazolilo opcionalmente com um grupo seleccionado do Grupo E4 abaixo, tienilo opcionalmente com um grupo seleccionados do Grupo E4 abaixo ou di-hidropirazinilo que possui um grupo oxo. Como exemplos específicos preferíveis de R³, é mencionado um grupo representado pela seguinte fórmula:

[Fórmula Química 22]



O Grupo A1 consiste em hidroxilo, halogénio, ciano, nitro, oxo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, alcenilo C₂₋₆, alcinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, cicloalquiloxi C₃₋₈ opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, alceniloxi C₂₋₆, alciniloxi C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil-sulfinilo C₁₋₆,

C₁₋₆ alquil-sulfonilo, alquil-sulfoniloxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, ariloxi C₆₋₁₀ opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, heteroarilo de 5 a 10 membros opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, heteroariloxi de 5 a 10 membros opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, um grupo heterocíclico não aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, um grupo heterocicloxi não aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, um grupo representado pela fórmula -NR^{1t}-R^{2t} e um grupo representado pela fórmula -CO-R^{3t},

Em que R^{1t} e R^{2t} cada, independentemente, representa hidrogénio, alquilo C₁₋₆ opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo; alcenilo C₂₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₇ opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, alcoxicarbonilo C₂₋₇ opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, carbamoil, aminosulfonilo, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo ou um heteroarilo de 5 a 10 membros opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, e R^{3t} representa hidroxilo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo, amino, mono(alquilo C₁₋₆)amino opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo ou

di(alquilo C₁₋₆)amino opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo B1 abaixo.

O Grupo B1 consiste em hidroxilo, halogénio, ciano, oxo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente com halogénio, cicloalquilo C₃₋₈, amino, mono(alquilo C₁₋₆)amino, di(alquilo C₁₋₆)amino, carbamilo, mono(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo, di(alquilo C₁₋₆)amino-carbonilo, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo C1 abaixo e um heteroarilo de 5 a 10 membros opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo C1.

O Grupo C1 consiste em halogénio, alquilo C₁₋₆ e alcoxi C₁₋₆.

O Grupo D1 consiste em hidroxilo, halogénio, alquilo C₁₋₆ opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo D2 abaixo, alcenilo C₂₋₆, alcinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo D2 abaixo, alceniloxi C₂₋₆, alquilsulfoniloxi C₁₋₆, um grupo heterocicloxi não aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo D2 abaixo e alquilcarbonilo C₂₋₇.

O Grupo D2 consiste em hidroxilo, halogénio, ciano, oxo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente com halogénio, mono(C₁₋₆ alquilo) amino, di(alquilo C₁₋₆)amino, mono (alquilo C₁₋₆) aminocarbonilo e di(alquilo C₁₋₆) aminocarbonilo.

O Grupo D3 consiste em flúor, cloro, metilo opcionalmente com 1 substituinte seleccionado do Grupo D4 abaixo, etilo opcionalmente com 1 substituinte seleccionados do Grupo D4 abaixo, vinilo, etinilo, metoxi opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo D4 abaixo, etoxi opcionalmente com 1 ou 2

substituintes seleccionados do Grupo D4 abaixo, 1-propiloxi opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo D4 abaixo, 2-propiloxi opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados do Grupo D4 abaixo, aliloxi, tetra-hidrofuriloxi, tetra-hidropiraniloxi e acetilo.

O Grupo D4 consiste em hidroxilo, flúor, ciano, metoxi, metilamino, dimetilamino, metilaminocarbonilo e dimetilaminocarbonilo.

O Grupo D5 consiste em hidroxilo, flúor, ciano, metoxi, dimetilamino, dimetilaminocarbonilo, 2-fluoroetoxi e 2-hidroxietoxi.

O Grupo D6 consiste em flúor, ciano, metoxi, dimetilamino, metilaminocarbonilo e dimetilaminocarbonilo,

O Grupo D7 consiste em hidroxilo, flúor, ciano e etoxi com um metoxi.

O Grupo D8 consiste em hidrogénio, hidroxilo, halogénio, alcoxi C_{1-6} , mono(alquilo C_{1-6})amino, di(alquilo C_{1-6})amino, mono(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo, di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo e alquilo C_{1-6} opcionalmente com halogénio.

O Grupo E1 consiste em hidroxilo, halogénio, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , um grupo representado pela fórmula $-NH-R^{21t}$ e um grupo representado pela fórmula $-CO-R^{31t}$,

Em que R^{21t} representa hidrogénio, alquilo $C-6$, alcenilo C_{2-6} , alquilocarbonilo C_{2-7} opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo E2 abaixo, alcoxycarbonilo C_{2-7} opcionalmente com 1-3 substituintes seleccionados do Grupo E2 abaixo, alquilosulfonilo C_{1-6} , carbamoil ou aminosulfonilo e R^{31t} representa hidroxilo,

alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, mono(alquilo C_{1-6})amino ou di(alquilo C_{1-6})amino).

O Grupo E2 consiste em hidroxilo, alcoxi C_{1-6} e cicloalquilo C_3-8 .

O grupo E3 consiste em halogénio, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , um grupo representado pela fórmula $-NH-R^{22t}$, em que R^{22t} representa hidrogénio ou alcóxicarbonilo C_{2-7} , e um grupo representado pela fórmula $-CO-R^{32t}$, em que R^{32t} representa hidroxilo, C_{1-6} alcoxi ou amino.

O Grupo E4 consiste em metoxi, carboxilo, carbamoil, metoxicarbonilo e metoxicarboniloamino.

O Grupo E5 consiste em flúor, metilo, metoxi e amino.

Os compostos preferidos das formulas (1), (1-1) e (1-2) incluem os compostos obteníveis pela selecção e combinação das respectivas realizações de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 e R^3 .

Compostos específicos das fórmulas (1), (1-1) e (1-2) incluem os compostos descritos nos Exemplos 153, 162, 163, 167, 172, 181 e 182.

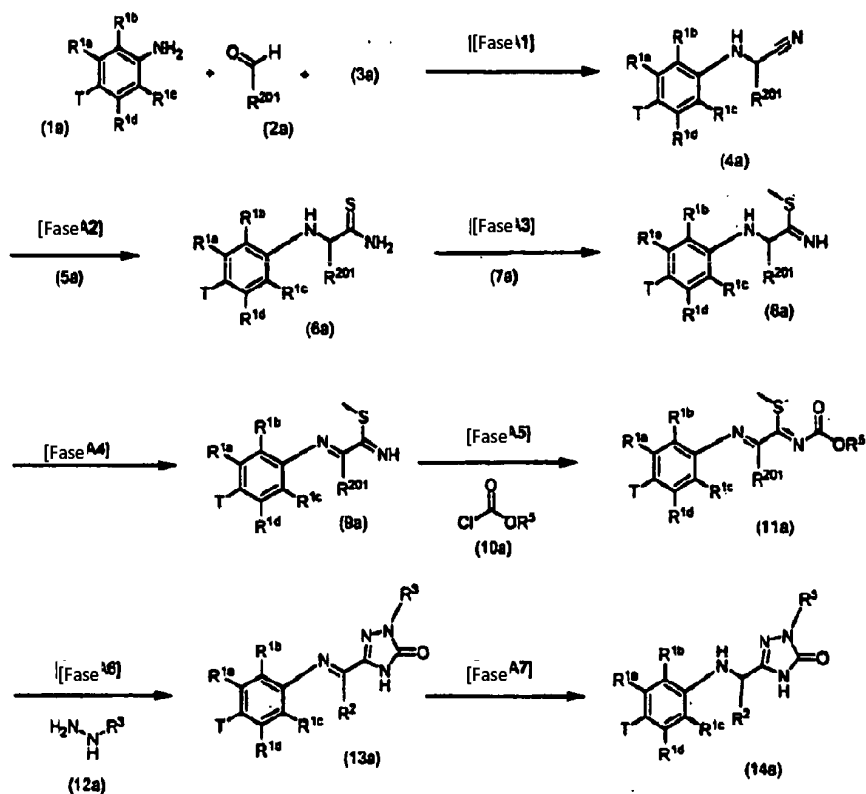
[Processos Gerais de Produção para os Compostos da Presente Invenção]

Os compostos da presente invenção podem ser produzidos pelos processos abaixo descritos. No entanto, os processos para Produção de compostos da presente invenção não se restringem simplesmente a estes.

Os processos irão agora ser explicados.

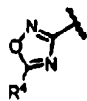
[Processo de Produção A] Processo de produção para composto intermédio (14a)

[Fórmula Química 23]



Aqui, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 e R^3 possuem as mesmas definições tal como acima. R^{201} representa arilo C_{6-10} opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo A1 acima, heteroarilo de 5 a 10 membros opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo A1 acima ou um grupo cíclico fundido com benzeno de 9-12 membros opcionalmente com 1-5 substituintes seleccionados do Grupo A1 acima. Quando o substituinte seleccionado do Grupo A1 acima é hidroxilo, o hidroxilo pode ser protegido. R^5 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído por arilo C_{6-10} . T é um grupo ciano ou um grupo representado pela fórmula:

[Fórmula Química 24]



(em que R⁴ é alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituído por halogénio, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente substituído por arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ ou ariloxi C₆₋₁₀).

[Fase A1]

Esta é uma fase de fazer reagir o composto (1a), composto (2a) e um agente cianante tal como um cianeto de trimetilsililo ou cianeto de hidrogénio (3a) num solvente, na presença ou na ausência de um catalisador ácido de Lewis e na presença ou na ausência de um agente desidratante adequado, para produzir o composto (4a).

Esta fase pode ser conduzida por um protocolo comumente empregue como descrito em SYNLETT, 1997,115-116 e noutras obras. Esta fase pode igualmente ser conduzida sob uma corrente ou atmosfera de um gás inerte tal como azoto ou árgon. Como composto (1a), pode ser utilizado como um composto publicamente conhecido, um composto comercialmente disponível ou um composto que pode ser produzido a partir de um composto comercialmente disponível por meio de um processo conduzido pelos especialistas na técnica ou por meio dos processos descritos nos Exemplos abaixo.

Como composto (2a), pode ser utilizado um composto publicamente conhecido, um composto comercialmente disponível ou um composto que pode ser produzido a partir de um composto comercialmente disponível por meio de um processo conduzido pelos especialistas na técnica ou por meio dos processos descritos nos Exemplos abaixo.

O solvente utilizado para a reacção não é particularmente restrito desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e, por exemplo, podem ser utilizados solventes à base de halogénio tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, solventes à base de éter tais como tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes à base de éster, tais como acetato de etilo, solventes à base de nitrilo tais como acetonitrilo, solventes à base de hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno e tolueno, solventes à base de hidrocarbonetos alifáticos, tais como heptano e hexano, e misturas solventes dos mesmos, entre os quais se prefere o diclorometano ou tetra-hidrofurano.

Como exemplos de ácidos Lewis a serem utilizados para a reacção, podem mencionar-se hidrato de trifluorometanossulfonato de itérbio (III), trifluorometanosulfonato de escândio (III), cloreto de bismuto (III), cloreto de ruténio (III), cloreto de níquel (III) e perclorato de lítio, entre os quais o hidrato de trifluorometanosulfonato de itérbio (III) é preferido. Como exemplos de agentes desidratantes para a reacção podem ser utilizados Tamises Moleculares 3A, Tamises Moleculares 4A, sulfato de magnésio anidro, sulfato de sódio anidro e semelhantes, entre os quais os Tamises Moleculares 3A são preferidos. A temperatura da reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reacção, sendo que a temperatura preferencial se situa entre -20°C e 50°C , e mais preferencialmente entre 10°C e 30°C . O período de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de

partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, assim como da temperatura da reacção, mas o processo de agitação é preferencialmente conduzido durante 1 a 96 horas e mais preferencialmente 12 a 48 horas à temperatura da reacção acima indicada após adição dos reagentes.

O composto (1a) pode ser utilizado numa quantidade molar de 1 a 2 vezes relativamente ao composto (2a), sendo preferencialmente utilizado numa quantidade molar de 1 a 1,2 vezes e mais preferencialmente numa quantidade molar de 1 a 1,05 vezes.

O agente cianante (3a) pode ser utilizado numa quantidade molar de 1 a 3 vezes relativamente ao composto (2a), sendo preferencialmente utilizado numa quantidade molar de 1 a 2 e mais preferencialmente numa quantidade molar de 1,5 a 2 vezes.

O catalisador ácido de Lewis pode ser utilizado numa quantidade molar de 0,01 a vezes relativamente ao composto (2a), sendo preferencialmente utilizado numa quantidade molar de 0,05 0,2 vezes e mais preferencialmente numa quantidade molar de 0,1 vez.

[Fase A2]

Esta é uma fase de fazer reagir o composto (4a) com um agente sulfonante tal como sulfato de amónio aquoso (5a) num solvente para produzir o composto (6a).

Esta fase pode igualmente ser conduzida sob uma corrente ou atmosfera de um gás inerte tal como azoto ou árgon. O solvente utilizado para a reacção não é particularmente restrito uma vez que dissolve os materiais

de partida até certo nível e não interfere com a reacção e, por exemplo, podem ser utilizados solventes à base de álcool, tais como metanol, etanol e 2-propanol ou solventes à base de éter, tais como tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico e 1,4-dioxano, ou misturas dos mesmos, entre as quais o solvente misto de metanol e tetra-hidrofurano é o preferido. A temperatura da reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reacção, sendo que a temperatura preferencial se situa entre 0° C e 80° C, e mais preferencialmente entre 10° C e 50° C. O período de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reacção, assim como da temperatura da reacção, mas o processo de agitação é preferencialmente conduzido durante 1 - 48 horas e mais preferencialmente 2-12 horas à temperatura da reacção acima indicada após adição dos reagentes.

O agente sulfonante (5a) pode ser utilizado numa quantidade molar de 1 a 10 vezes relativamente ao composto (4a), sendo preferencialmente utilizado numa quantidade molar de 1 a 6 e mais preferencialmente numa quantidade molar de 3 a 5 vezes.

[Fase A3]

Esta é uma fase de fazer reagir o composto (6a) com um agente metilante tal como tetrafluorato de trimetiloxónio (7a) num solvente para produzir o composto (8a).

Esta fase pode igualmente ser conduzida sob uma corrente ou atmosfera de um gás inerte tal como azoto ou árgon. O solvente utilizado para a reacção não é

particularmente restrito uma vez que dissolve os materiais de partida até certo nível e não interfere com a reacção e, por exemplo, podem ser utilizados solventes à base de halogénio, tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, solventes à base de hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno e tolueno, solventes à base de hidrocarbonetos alifáticos, tais como heptano e hexano, solventes à base de nitrilo, tais como acetonitrilo, solventes à base de nitro, tais como nitrometano, ou misturas dos mesmos, entre os quais o diclorometano ou acetonitrilo é o preferido. A temperatura da reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reacção, sendo que a temperatura preferencial se situa entre 20° C e 50° C, e mais preferencialmente entre 0° C e 30° C. O período de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reacção, assim como da temperatura da reacção, mas o processo de agitação é preferencialmente conduzido entre 10 minutos e 14 horas e mais preferencialmente entre 10 minutos e 2 horas à temperatura da reacção acima indicada após adição dos reagentes.

O agente metilante (7a) pode ser utilizado numa quantidade molar de 1 a 1,5 vezes relativamente ao composto (6a), sendo preferencialmente utilizado numa quantidade molar de 1 a 1,2 e mais preferencialmente numa quantidade molar de 1,05 vezes.

[Fase A4]

Esta é uma fase de conversão do composto (8a) para composto (9a) com um agente oxidante apropriado num

solvente. O solvente utilizado para a reacção não é particularmente restrito uma vez que dissolve os materiais de partida até certo nível e não interfere com a reacção e, por exemplo, podem ser utilizados solventes à base de halogénio, tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, solventes à base de éster, tais como acetato de etilo, solventes à base de éter, tais como tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes à base de hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno e tolueno, solventes à base de hidrocarbonetos alifáticos, tais como heptano e hexano, solventes à base de cetona tais como acetona, e misturas dos mesmos, entre as quais se prefere diclorometano ou acetato de etilo. Como exemplos específicos de agentes oxidantes para a reacção podem utilizar-se dióxido de manganês, ácido m-cloroperbenzóico e 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona, entre os quais se prefere o dióxido de manganês.

A temperatura da reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reacção, sendo que a temperatura preferencial se situa entre 0° C e 50° C, e mais preferencialmente entre 10° C e 30° C. O período de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reacção, assim como da temperatura da reacção, mas o processo de agitação é preferencialmente conduzido entre 10 minutos e 12 horas e mais preferencialmente entre 10 minutos e 2 horas à temperatura da reacção acima indicada após adição dos reagentes.

O agente oxidante pode ser utilizado numa quantidade molar de 1 a 20 vezes relativamente ao composto (8a), sendo preferencialmente utilizado numa quantidade molar de 5 a 15 e vezes.

[Fase A5]

Esta é uma fase de fazer reagir o composto (9a) com um éster de ácido clorofórmico, tal como cloroformato de metilo ou cloroformato de etilo (10a) num solvente, na presença de uma base adequada, para produzir o composto (11a).

Esta fase pode igualmente ser conduzida sob uma corrente ou atmosfera de um gás inerte tal como azoto ou árgon. O solvente utilizado para a reacção não é particularmente restrito uma vez que dissolve os materiais de partida até certo nível e não interfere com a reacção e, por exemplo, podem ser utilizados solventes em éter, tais como tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes à base de hidrocarbonetos aromático, tais como benzeno e tolueno, solventes à base de halogénio, tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, solventes à base de hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e xileno, solventes à base de hidrocarbonetos alifáticos, tais como heptano e hexano, e misturas dos mesmos, sendo o tolueno o preferido.

Como bases específicas para a reacção, podem ser utilizadas bases orgânicas, tais como colidina, piridina e lutidina, sendo a colidina a preferida.

A temperatura da reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solvente e outros

reagentes utilizados na reacção, sendo que a temperatura preferencial se situa entre 0° C e 120° C, e mais preferencialmente entre 60° C e 100° C. O período de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reacção, assim como da temperatura da reacção, mas o processo de agitação é preferencialmente conduzido entre 1-24 horas e mais preferencialmente entre 1-14 horas à temperatura da reacção acima indicada após adição dos reagentes.

O éster de ácido clorofórmico (10a) pode ser utilizado numa quantidade molar e 1 a 3 vezes relativamente ao composto (9a), mas preferencialmente é utilizado numa quantidade molar de 1 a 2 vezes e mais preferencialmente numa quantidade molar de 1,2 a 1,6. A base pode ser utilizada numa quantidade molar e 1 a 5 vezes relativamente ao composto (9a), mas preferencialmente é utilizado numa quantidade molar de 1 a 3 vezes e mais preferencialmente numa quantidade molar de 1,5 a 2,5.

[Fase A6]

Esta é uma fase de fazer reagir o composto (11a) com um composto (12a) num solvente, na presença ou na ausência de uma base adequada para produzir composto (13a).

Como composto (12a), pode ser utilizado como um composto publicamente conhecido ou um composto comercialmente disponível ou um composto que pode ser produzido a partir de um composto comercialmente disponível por meio de um processo conduzido pelos especialistas na técnica ou por meio dos processos descritos nos Exemplos abaixo.

Igualmente, o composto (12a) pode ser utilizado de forma livre ou como um sal. Esta fase pode igualmente ser executada sob uma corrente ou atmosfera de um gás inerte tal como azoto ou árgon. O solvente utilizado para a reacção não é particularmente restrito desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e, por exemplo, podem ser utilizados solventes à base de amido, tais como N,N-dimetilformamida e dimetilacetamida, solventes à base de sulfóxido, tais como dimetilsulfóxido, solventes à base de éter, tais como tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes à base de hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno e tolueno, solventes à base de hidrocarbonetos alifáticos, tais como heptano e hexano, solventes à base de álcool, tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes à base de halogénio, tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio ou misturas dos mesmos, entre quais a N,N-dimetilformamida é a preferida. Como exemplos específicos de bases para reacção podem mencionar-se trietilamina, diisopropiletilamina, colidina e piridina, entre as quais a trietilamina é a preferida.

A temperatura da reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reacção, sendo que a temperatura preferencial se situa entre 10° C e 100° C, e mais preferencialmente entre 60° C e 90° C. O período de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solvente e outros reagentes utilizados na reacção, assim como da temperatura da reacção, mas o processo de agitação é preferencialmente conduzido entre 1-48 horas e

mais preferencialmente aproximadamente 14 horas à temperatura da reacção acima indicada após adição dos reagentes.

O composto (12a) pode ser utilizado numa quantidade molar e 1 a 3 vezes relativamente ao composto (11a), mas preferencialmente é utilizado numa quantidade molar de 1 a 1,2 vezes e mais preferencialmente numa quantidade molar de 1 a 1,5 vezes.

A base pode ser utilizada numa quantidade molar e 1 a 3 vezes relativamente ao composto (12a), mas preferencialmente numa quantidade molar e 1 a 2 vezes.

Quando R^{201} é arilo C_{6-10} possuindo um grupo hidroxilo protegido, heteroarilo de 5 a 10 membros com um grupo hidroxilo protegido ou um grupo cíclico fundido com benzeno de 9 a 12 membros com um grupo hidroxilo protegido, esta fase pode ser precedida por 1) remoção do grupo protector hidroxilo e 2) alquilação do grupo hidroxilo.

A remoção do grupo protector pode ser realizada por meio de um método que é normalmente conhecido na técnica da química orgânica sintética e, por exemplo, pelos métodos descritos em T.W. Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons.

Por exemplo, quando o grupo protector hidroxilo é um grupo protector à base de sililo, tal como ortriisopropilsililo de t-butildimetilsililo, a remoção pode ser realizada ao fazer reagir um agente desprotegido, tal como fluoreto de tetrabutílamónio com composto (11a) num solvente tal como tetra-hidrofurano.

A alquilação de um grupo hidroxilo pode ser realizada por meio de um método que é normalmente conhecido na técnica da química orgânica sintética e, por exemplo, pode ser realizado ao fazer reagir o composto (11a) desprotegido no grupo protector hidroxilo (doravante designado como "composto desprotegido") com um agente alquilante tal como iodetano ou 1-fluoro-2-iodoetano num solvente tal como N,N-dimetilformamida, na presença ou na ausência de uma base, tal como carbonato de potássio. Pode ser igualmente realizada ao fazer reagir o composto desprotegido com um álcool, tal como 3-hidroxitetra-hidrofurano, 1-metilpiperidin-4-ol ou 2-dimetilaminoetanol num solvente tal como tetra-hidrofurano, na presença de trifenilfosfina na presença de um diéster de ácido azodicarboxílico tal como um azodicarboxilato dietílico ou azodicarboxilato diisopropílico.

[Fase A7]

Esta fase consiste na reacção do composto (13a) com um agente redutor adequado, num solvente na presença ou ausência de um ácido adequado, para conversão no composto (14a).

Esta fase pode ser executada por um método vulgarmente empregue, como descrito em Jikken Kagaku Koza 20 (4ª Edição, The Chemical Society of Japan, Maruzen Publishing, pp.282-284) e literatura adicional.

A fase pode também ser levada a efeito sob um fluxo ou sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como azoto ou árgon. O solvente utilizado para a reacção não está particularmente limitado, desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e,

por exemplo, podem ser empregues solventes à base de álcool, tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes à base de amida, tal como N,N-dimetilformamida e dimetilacetamida, solventes à base de sulfóxido tais como dimetilsulfóxido, solventes à base de éter, tais como tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes à base de hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno e tolueno, solventes à base de hidrocarbonetos alifáticos, tais como heptano e hexano, solventes à base de halogénio, tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio ou misturas destes, das quais é preferida uma mistura de metanol/tetra-hidrofurano. Exemplos de agentes redutores a utilizar para a reacção incluem compostos complexo metal-hidrogénio, tal como cianotri-hidroborato de sódio, hidreto de diisobutilalumínio, hidreto de alumínio e lítio, hidreto de bis(2-metoxietoxi)alumínio de sódio, borohidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, boro-hidreto de lítio, trietilboro-hidreto de lítio e tri(s-butil)boro-hidreto, complexo borano-tetra-hidrofurano, complexo sulfureto de borano-dimetilo, t-hexilborano, catecolborano, 9-borabíciclo[3,3,1]nonano e semelhantes, dos quais é preferido cianotri-hidroborato de sódio. Como exemplos de ácidos para a reacção, podem ser utilizados ácido acético, ácido fórmico, ácido clorídrico e semelhantes, dentre os quais é preferido o ácido acético.

A temperatura de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, mas situa-se de preferência entre -20° C e 80° C e, mais preferencialmente, entre 10° C e 30° C. O tempo de reacção irá normalmente

divergir conforme os materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, bem como da temperatura de reacção, mas de preferência é efectuada a agitação durante 1 a 24 horas e mais preferencialmente cerca de 3 horas à temperatura de reacção anteriormente mencionada depois da adição dos reagentes.

O agente redutor pode ser utilizado entre 1 a 10 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (13a), mas de preferência é utilizada 3 a 6 vezes a quantidade molar e mais preferencialmente 5 vezes a quantidade molar.

Em alternativa, o composto (13a) pode ser convertido no composto (14a) por meio de hidrogenação catalítica na presença de um catalisador metálico adequado.

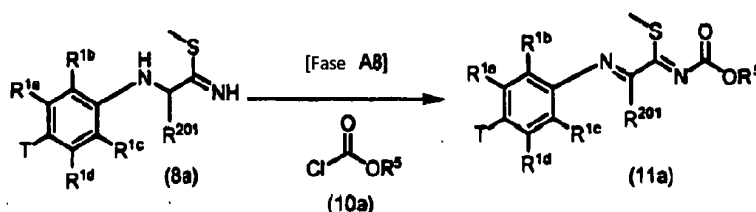
O catalisador metálico utilizado para a reacção pode ser paládio-carbono, óxido de platina (IV) ou semelhantes, com preferência para paládio-carbono.

O solvente utilizado para a reacção não está particularmente limitado, desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e, por exemplo, podem ser empregues solventes à base de álcool, tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes à base de éster, tal como acetato de etilo, solventes à base de éter, tais como tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes à base de hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno e tolueno, ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido fórmico, água ou misturas destes, das quais é preferida uma mistura de solventes de etanol e ácido acético.

A temperatura de reacção irá normalmente divergir dependendo dos materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, mas situa-se de preferência entre 10° C e 80° C e, mais preferencialmente, entre 10° C e 30° C. O tempo de reacção irá normalmente divergir conforme os materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, bem como da temperatura de reacção, mas de preferência é efectuada a agitação durante 1 a 24 horas e mais preferencialmente cerca de 12 horas à temperatura de reacção anteriormente mencionada depois da adição dos reagentes.

O catalisador metálico pode ser utilizado entre 0,01 a 2 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (13a), mas de preferência é utilizada 0,05 a 1 vez a quantidade molar.

[Fórmula química 25]



Neste caso R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{201} , R^5 e T possuem as mesmas definições indicadas acima.

[Fase A8]

Esta fase consiste na reacção do composto (8a) com um éster do ácido clorofórmico, tal como cloroformato de metilo ou cloroformato de etilo (10a) num solvente na presença de uma base adequada, para produzir o composto (11a).

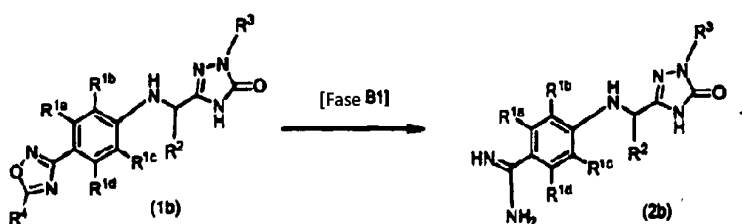
A fase pode também ser levada a efeito sob um fluxo ou sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como azoto ou árgon. O solvente utilizado para a reacção não tem limitações particulares desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e, por exemplo, podem ser empregues solventes à base de éter, tal como tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes à base de hidrocarbonetos, tais como benzeno e tolueno, solventes à base de hidrocarbonetos alifáticos, tais como heptano e hexano, solventes à base de halogénio, tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio e misturas destes, dos quais é preferido o tolueno. As bases específicas para a reacção podem ser colidina, piridina e lutidina, das quais é preferida a colidina. A temperatura de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, mas situa-se de preferência entre 0° C e 100° C e, mais preferencialmente, entre 60° C e 80° C. O tempo de reacção irá normalmente divergir conforme os materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, bem como da temperatura de reacção, mas de preferência é efectuada a agitação durante 1 a 24 horas e mais preferencialmente cerca de 1 a 14 horas à temperatura de reacção anteriormente mencionada depois da adição dos reagentes.

O éster do ácido clorofórmico (10a) pode ser utilizado entre 1 a 5 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (8a), mas de preferência é utilizada 1,5 a 3,5 vezes a quantidade molar e mais preferencialmente 2 a 3 vezes a quantidade molar. A base pode ser utilizada entre 1

a 7 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (8a), mas de preferência é utilizada 2 a 4 vezes a quantidade molar.

[Processo de Produção B] Processo de produção (1) para os compostos da invenção

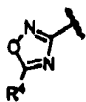
[Fórmula química 117]



Neste caso R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 , R^3 e R^4 possuem as mesmas definições indicadas acima. (Fase B1)

Esta é uma fase de conversão do composto (1b) (composto (14a)) em que T é a fórmula:

[Fórmula química 27]



(em que R^4 é tal como anteriormente definido)) no composto (2b) da invenção, num solvente na presença de um reagente metálico adequado.

A fase pode ser efectuada segundo um protocolo vulgarmente empregue, como descrito em Tetrahedron Letters 44, (2003) 8697-8700 e outra literatura.

Pode ser empregue como composto (1b), em vez do composto (14a) obtido pelo [Processo de Produção A]

descrito anteriormente, um composto conhecido publicamente, um composto disponível comercialmente ou um composto que pode ser produzido a partir de um composto disponível comercialmente por um processo normalmente efectuado pelos peritos na técnica ou pelos processos descritos nos exemplos seguintes.

A fase pode também ser levada a efeito sob um fluxo ou sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como azoto ou árgon. O reagente metálico utilizado para a reacção pode ser ferro em pó, zinco, Raney níquel ou semelhantes, com preferência para o ferro em pó.

O solvente utilizado para a reacção não está particularmente limitado, desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e, por exemplo, podem ser empregues solventes à base de álcool, tais como metanol, etanol e 2-propanol, ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido fórmico, água ou misturas destes, das quais é preferida uma mistura de solventes de metanol, ácido acético e água.

A temperatura de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, mas situa-se de preferência entre 10° C e 80° C e, mais preferencialmente, entre 50° C e 70° C. O tempo de reacção irá normalmente divergir conforme os materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, bem como da temperatura de reacção, mas de preferência é efectuada a agitação durante 1 a 24 horas e mais preferencialmente cerca de 12 horas à temperatura de reacção anteriormente mencionada depois da adição dos reagentes.

O reagente metálico pode ser utilizado entre 1 a 30 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (1b), mas de preferência é utilizada 5 a 20 vezes a quantidade molar.

Em alternativa, o composto (1b) pode ser convertido no composto (2b) da invenção por meio de hidrogenação catalítica na presença de um catalisador metálico adequado.

A fase pode ser efectuada segundo um protocolo vulgarmente empregue, como descrito em Tetrahedron Letters 36, (1995) 4471-4474 e outra literatura.

O catalisador metálico utilizado para a reacção pode ser paládio-carbono, óxido de platina (IV) ou semelhantes, com preferência para paládio-carbono.

O solvente utilizado para a reacção não está particularmente limitado, desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e, por exemplo, podem ser empregues solventes à base de álcool, tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes à base de éster, tal como acetato de etilo, solventes à base de éter, tais como tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico e 1,4-dioxano, ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido fórmico, água ou misturas destes, das quais é preferida uma mistura de solventes de etanol/ácido acético. A temperatura de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, mas situa-se de preferência entre 10° C e 80° C e, mais preferencialmente, entre 10° C e 30° C. O tempo de reacção irá normalmente divergir conforme os materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na

reacção, bem como da temperatura de reacção, mas de preferência é efectuada a agitação durante 1 a 24 horas e mais preferencialmente cerca de 12 horas à temperatura de reacção anteriormente mencionada depois da adição dos reagentes.

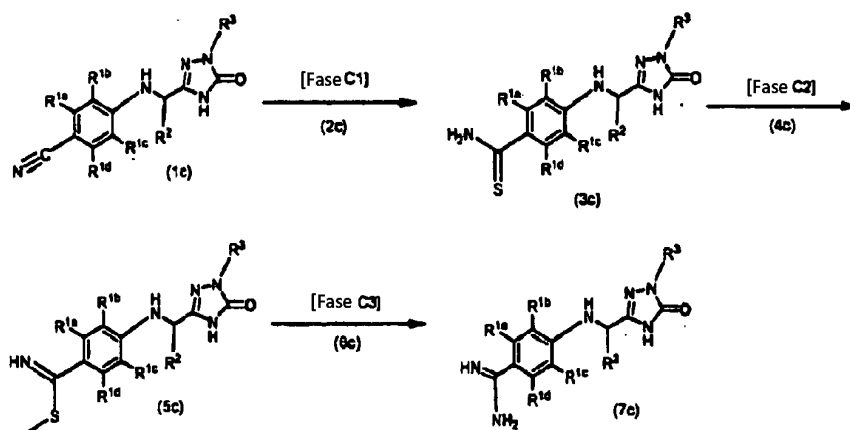
O catalisador metálico pode ser utilizado entre 0,01 a 2 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (1b), mas de preferência é utilizada 0,05 a 1 vez a quantidade molar.

Antes desta fase, o substituinte em R^3 pode também ser adequadamente convertido por meio de um método vulgarmente empregue pelos peritos na técnica.

Por exemplo, quando o substituinte é nitro, pode ser convertido num grupo amino e quando o substituinte é carboxilo, este pode ser convertido em alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, amino ou semelhantes.

[Processo de Produção C] Processo de produção (2) para os compostos da invenção

[Fórmula química 28]



Neste caso R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 e R^3 possuem as mesmas definições indicadas acima. [Fase C1]

Esta fase consiste na reacção do composto (1c) (composto (14a) em que T é um grupo ciano) com um éster do agente sulfonante, tal como sulfureto de amónio aquoso (2c) num solvente na presença ou ausência de uma base adequada, para produzir o composto (3c).

Pode ser empregue como composto (1c), em vez do composto (14a) obtido pelo [Processo de Produção A] descrito anteriormente, um composto conhecido publicamente, um composto disponível comercialmente ou um composto que pode ser produzido a partir de um composto disponível comercialmente por um processo normalmente efectuado pelos peritos na técnica ou pelos processos descritos nos exemplos seguintes.

A fase pode também ser levada a efeito sob um fluxo ou sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como azoto ou argón. O solvente utilizado para a reacção não está particularmente limitado, desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e, por exemplo, podem ser empregues solventes à base de álcool, tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes à base de hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno e tolueno, solventes à base de hidrocarbonetos alifáticos, tais como heptano e hexano, piridina e respectivas misturas, dos quais é preferida a piridina. Como exemplos específicos de bases para a reacção podem ser utilizadas colidina, piridina e trietilamina, das quais é preferida a trietilamina.

A temperatura de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, mas situa-se de preferência entre 0° C e 100° C e, mais preferencialmente, entre 10° C e 80° C. O tempo de reacção irá normalmente divergir conforme os materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, bem como da temperatura de reacção, mas de preferência é efectuada a agitação durante 2 a 48 horas e mais preferencialmente cerca de 12 horas à temperatura de reacção anteriormente mencionada depois da adição dos reagentes.

O agente sulfonante (2c) pode ser utilizado numa quantidade entre 1 a 20 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (1c), mas de preferência é utilizada uma quantidade 5 a 10 vezes a quantidade molar.
[Fase C2]

Esta fase envolve a reacção do composto (3c) com um agente de metilante, tal como tetrafluoroborato de trimetiloxónio (4c) num solvente para produzir o composto (5c).

A fase pode também ser levada a efeito sob um fluxo ou sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como azoto ou argon. O solvente utilizado para a reacção não está particularmente limitado, desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e, por exemplo, podem ser empregues solventes à base de halogénio, tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio, solventes à base de hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno e tolueno, solventes à base de hidrocarbonetos alifáticos, tais como heptano e hexano,

solventes à base de nitrilo, tal como acetonitrilo ou respectivas misturas, dos quais é preferido o acetonitrilo.

A temperatura de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, mas situa-se de preferência entre -20°C e 50°C e, mais preferencialmente, entre 10°C e 30°C .

O tempo de reacção irá normalmente divergir conforme os materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, bem como da temperatura de reacção, mas de preferência é efectuada a agitação durante 10 minutos e 10 horas e mais preferencialmente durante cerca de 1 hora à temperatura de reacção anteriormente mencionada depois da adição dos reagentes.

O agente metilante (4c) pode ser utilizado numa quantidade entre 1 a 1,5 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (3c), mas de preferência é utilizado numa quantidade 1 a 1,2 vezes a quantidade molar e mais preferencialmente 1,05 vezes a quantidade molar.

[Fase C3]

Esta fase envolve a reacção do composto (5c) com um equivalente de amónia (6c), tal como 1,1,3,3-tetrametildisilazano ou acetato de amónio num solvente para produzir o composto (7c) da invenção.

A fase pode também ser levada a efeito sob um fluxo ou sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como azoto ou árgon. O solvente utilizado para a reacção não está particularmente limitado, desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e,

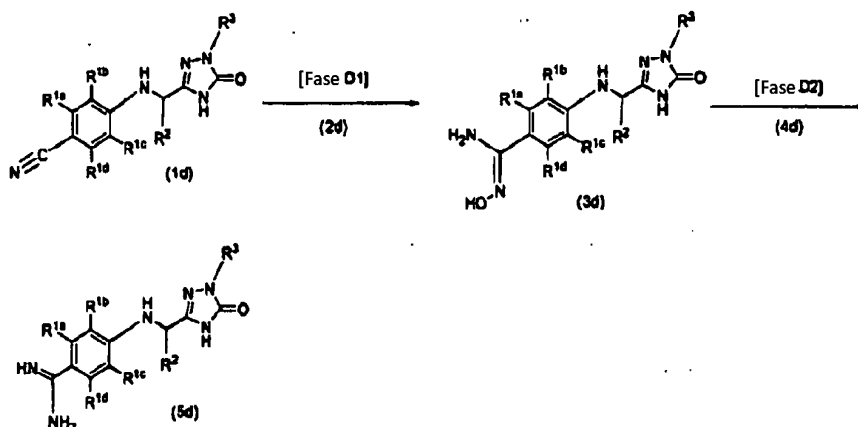
por exemplo, podem ser empregues solventes à base de álcool, tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes à base de éter, tais como tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico e 1,4-dioxano, solventes à base de hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno e tolueno, solventes à base de hidrocarbonetos alifáticos, tais como heptano e hexano, solventes à base de nitrilo, tal como acetonitrilo ou respectivas misturas, dos quais é preferido o solvente constituído pela mistura de 2-propanol e acetonitrilo.

A temperatura de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, mas situa-se de preferência entre 20° C e 100° C e, mais preferencialmente, entre 50° C e 80° C. O tempo de reacção irá normalmente divergir conforme os materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, bem como da temperatura de reacção, mas de preferência é efectuada a agitação durante 1 a 24 horas e mais preferencialmente cerca de 12 horas à temperatura de reacção anteriormente mencionada depois da adição dos reagentes.

O agente sulfonante (6c) pode ser utilizado numa quantidade entre 1 a 50 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (5c), mas de preferência é utilizada uma quantidade 1,1 a 3 vezes a quantidade molar.

[Processo de Produção D] Processo de produção (3) para os compostos da invenção

[Fórmula química 117]



Neste caso R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 e R^3 possuem as mesmas definições indicadas acima. [Fase D1]

Esta fase consiste na reacção do composto (1d) (composto (14a) em que T é um grupo ciano) com cloridrato de hidroxilamina (2d) num solvente na presença ou ausência de uma base adequada, para produzir o composto (3d).

Pode ser empregue como composto (1d), em vez do composto (14a) obtido pelo [Processo de Produção A] descrito anteriormente, um composto conhecido publicamente, um composto disponível comercialmente ou um composto que pode ser produzido a partir de um composto disponível comercialmente por um processo normalmente efectuado pelos peritos na técnica ou pelos processos descritos nos exemplos seguintes.

A fase pode também ser levada a efeito sob um fluxo ou sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como azoto ou árgon. O solvente utilizado para a reacção não está particularmente limitado, desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e, por exemplo, podem ser empregues solventes à base de álcool, tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, dietilenoglicol, glicerina e octanol, solventes

à base de amida, tais como formamida, dimetilformamida e dimetilacetamida, solventes à base de éter, tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano e dimetoxietano, solventes à base de sulfóxido, tais como dimetilsulfóxido ou respectivas misturas, dos quais é preferido o etanol.

Como exemplos específicos de bases para a reacção podem ser utilizadas aminas terciárias, tais como trietilamina e N-metilmorfolina, das quais é preferida a trietilamina.

A temperatura de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, mas situa-se de preferência entre 0° C e 150° C e, mais preferencialmente, entre 50° C e 100° C. O tempo de reacção irá normalmente divergir conforme os materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, bem como da temperatura de reacção, mas de preferência é efectuada a agitação durante 1 a 96 horas e mais preferencialmente cerca de 2 a 24 horas à temperatura de reacção anteriormente mencionada depois da adição dos reagentes.

O cloridrato de hidroxilamina (2d) pode ser utilizado numa quantidade entre 1 a 10 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (1d), mas de preferência é utilizada uma quantidade 3 a 7 vezes a quantidade molar.

A base pode ser utilizada entre numa quantidade 2 a 15 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (1d), mas de preferência é utilizada numa quantidade 3 a 10 vezes a quantidade molar.

[Fase D2]

Esta é uma fase de conversão do composto (3d) no composto (5d) mediante hidrogenação catalítica num solvente, na presença de um catalisador metálico adequado e na presença de um anidrido ácido (4d).

O catalisador metálico utilizado para a reacção pode ser paládio-carbono ou semelhantes.

O anidrido ácido utilizado para a reacção pode ser anidrido acético, anidrido do ácido trifluoroacético ou semelhantes, sendo preferido anidrido acético.

O solvente utilizado para a reacção não está particularmente limitado, desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e, por exemplo, podem ser empregues solventes à base de álcool, tais como metanol, etanol e 2-propanol, solventes à base de éter, tais como tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico e dioxano, solventes à base de hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno e tolueno, ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido fórmico, água ou misturas destes, dos quais é preferido o ácido acético.

A temperatura de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, mas situa-se de preferência entre 10° C e 80° C e, mais preferencialmente, entre 10° C e 30° C. O tempo de reacção irá normalmente divergir conforme os materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, bem como da temperatura de reacção, mas de preferência é efectuada a agitação durante 1 a 24 horas e mais preferencialmente

cerca de 1 a 6 horas à temperatura de reacção anteriormente mencionada depois da adição dos reagentes.

O catalisador metálico pode ser utilizado numa quantidade entre 0,01 a 2 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (3d), mas de preferência é utilizada numa quantidade 0,05 a 1 vez a quantidade molar.

O agente sulfonante (4d) pode ser utilizado numa quantidade entre 1 a 50 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (3d), mas de preferência é utilizada uma quantidade 3 a 10 vezes a quantidade molar.

O composto (3d) pode ser convertido no composto (5d) da invenção na presença de um reagente metálico adequado.

A fase pode também ser levada a efeito sob um fluxo ou sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como azoto ou argón. O reagente metálico utilizado para a reacção pode ser ferro em pó, zinco, Raney-níquel ou semelhantes, com preferência para o ferro em pó.

O solvente utilizado para a reacção não está particularmente limitado, desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e, por exemplo, podem ser empregues solventes à base de álcool, tais como metanol, etanol e 2-propanol, ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido fórmico, água ou misturas destes, das quais é preferida uma mistura de solventes de metanol, ácido acético e água.

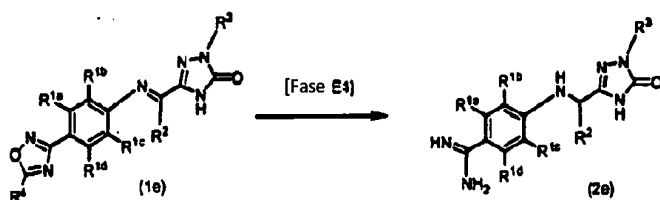
A temperatura de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, mas situa-se de preferência entre 10° C e 80° C e, mais preferencialmente,

entre 50° C e 70° C. O tempo de reacção irá normalmente divergir conforme os materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, bem como da temperatura de reacção, mas de preferência é efectuada a agitação durante 1 a 24 horas e mais preferencialmente cerca de 12 horas à temperatura de reacção anteriormente mencionada depois da adição dos reagentes.

O reagente metálico pode ser utilizado numa quantidade entre 1 a 30 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (1b), mas de preferência é utilizada numa quantidade 5 a 20 vezes a quantidade molar.

[Processo de Produção E] Processo de produção (4) para os compostos da invenção

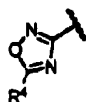
[Fórmula química 30]



Neste caso R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R², R³ e R⁴ possuem as mesmas definições indicadas acima. [Fase E1]

Esta é uma fase de conversão do composto (1e) (composto (13a) em que T é a fórmula:

[Fórmula química 31]



(em que R^4 é tal como anteriormente definido)) no composto (2e) da invenção, num solvente na presença de um reagente metálico adequado.

Pode ser empregue como composto (1e), em vez do composto (13a) obtido pelo [Processo de Produção A] descrito anteriormente, um composto conhecido publicamente, um composto disponível comercialmente ou um composto que pode ser produzido a partir de um composto disponível comercialmente por um processo normalmente efectuado pelos peritos na técnica ou pelos processos descritos nos exemplos seguintes.

A fase pode também ser levada a efeito sob um fluxo ou sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como azoto ou árgon. O reagente metálico utilizado para a reacção pode ser ferro em pó, zinco, Raney níquel ou semelhantes, com preferência para o ferro em pó.

O solvente utilizado para a reacção não está particularmente limitado, desde que dissolva os materiais de partida até certo ponto e não interfira com a reacção e, por exemplo, podem ser empregues solventes à base de álcool, tais como metanol, etanol e 2-propanol, ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido fórmico, água ou misturas destes, das quais é preferida uma mistura de solventes de metanol, ácido acético e água. A temperatura de reacção irá normalmente diferir dependendo dos materiais de partida, solventes e outros reagentes utilizados na reacção, mas situa-se de preferência entre 10° C e 80° C e, mais preferencialmente, entre 50° C e 70° C.

O tempo de reacção irá normalmente divergir conforme os materiais de partida, solventes e outros reagentes

utilizados na reacção, bem como da temperatura de reacção, mas de preferência é efectuada a agitação durante 1 a 48 horas e mais preferencialmente cerca de 24 horas à temperatura de reacção anteriormente mencionada depois da adição dos reagentes.

O reagente metálico pode ser utilizado numa quantidade molar entre 2 a 50 vezes a quantidade molar relativamente ao composto (1e), mas de preferência é utilizada numa quantidade 10 a 30 vezes a quantidade molar.

Uma vez completa a reacção em cada fase dos processos anteriormente descritos, o composto alvo de cada fase pode ser recuperado da mistura reaccional por meio de um método vulgar.

Por exemplo, quando a totalidade da mistura reaccional é uma solução, a mistura reaccional pode ser facultativamente deixada voltar à temperatura ambiente ou arrefecida em gelo e neutralizada com um ácido, alcali, agente oxidante ou agente redutor apropriado antes da adição de água e um solvente orgânico imiscível na água e que não reaja com o composto alvo, tal como acetato de etilo, e da separação da camada contendo o composto alvo. Seguidamente, pode ser adicionado um solvente que seja imiscível com a camada recuperada e que não reaja com o composto alvo e depois a camada que contém o composto alvo pode ser lavada e separada. Quando a camada é uma camada orgânica, pode ser seca utilizando um agente excicante, tal como sulfato de magnésio anidro ou sulfato de sódio anidro e o solvente pode ser removido por destilação para se recuperar o composto alvo. Quando a camada é uma camada

aquosa, pode ser desmineralizada electricamente e depois liofilizada para se recuperar o composto alvo.

Quando toda a mistura reaccional é uma solução, pode ser possível recuperar o composto alvo apenas por meio da destilação dos componentes que não sejam o composto alvo (por exemplo, solvente, reagentes, etc.) a pressão normal ou sob pressão reduzida.

Quando o composto alvo precipita isoladamente como um sólido ou quando toda a mistura reaccional é uma solução e o composto alvo precipita isoladamente sob a forma de um sólido durante o processo de recuperação, o composto alvo pode ser primeiro filtrado mediante um método de filtração, o composto alvo filtrado é lavado com um solvente orgânico ou inorgânico adequado e procede-se à secagem para tratamento dos licores-mãe, tal como se a totalidade da mistura reaccional fosse uma solução, a fim de obter o composto alvo.

Por outro lado, quando os reagentes ou catalisador são os únicos sólidos presentes ou quando toda a mistura reaccional é uma solução e apenas os reagentes ou catalisador precipitam em forma sólida durante o processo de recuperação, permanecendo o composto alvo dissolvido numa solução, os reagentes e catalisador podem ser filtrados primeiro por um método de filtração, os reagentes ou catalisador filtrados são lavados com um inorgânica orgânico ou inorgânico adequado e o líquido da lavagem obtido é combinado com os licores-mãe para se obter uma mistura líquida que pode ser depois tratada tal como se a totalidade da mistura reaccional fosse uma solução, a fim de se obter o composto alvo.

A mistura reaccional pode ser utilizada directamente para etapas posteriores sem isolamento do composto alvo, em casos em que os componentes diferentes do composto alvo na mistura reaccional não exibam reacção nas fases posteriores.

A pureza do composto alvo recuperado por meio destes métodos pode ser melhorada executando apropriadamente recristalização, vários métodos de cromatografia ou destilação.

Quando o composto alvo recuperado é um sólido, a pureza do composto alvo pode normalmente ser melhorada por meio de recristalização. Pode ser utilizado para a recristalização um solvente único ou uma mistura de múltiplos solventes que não reajam com o composto alvo. Especificamente, o composto alvo pode ser primeiro dissolvido à temperatura ambiente ou com aquecimento no solvente único ou mistura de solventes que não reajam com o composto alvo. A mistura obtida pode ainda ser arrefecida com água gelada ou semelhante ou deixada repousar à temperatura ambiente para provocar a precipitação do composto alvo da mistura.

Quando o composto alvo recuperado é um líquido, a pureza do composto alvo pode normalmente ser melhorada por meio de métodos de cromatografia. Na maioria dos casos pode ser empregue um gel de sílica ligeiramente ácido, tal como o gel de sílica 60 (70 a 230 mesh ou 340 a 400 mesh) da Merck, Ltd. ou BW-300 (300 mesh) da Fuji Silysia Chemical, Ltd. Se o composto alvo for básico e a adsorção nos tipos de gel de sílica mencionados for demasiado forte, pode ser empregue o gel de sílica revestido com propilamina (200 a 350 mesh) da Fuji Silysia Chemical, Ltd. Se o composto alvo

for dipolar ou necessitar de eluição com um solvente muito polar tal como metanol, poderá ser utilizado NAM-200H ou NAM-300H da Nagara Science Co., Ltd. Utilizando estes géis de sílica, o composto alvo pode ser eluído num único solvente ou mistura de solventes que não reajam com o composto alvo e o solvente pode ser removido por destilação de forma a obter-se o composto alvo com um grau de pureza maior.

Quando o composto alvo recuperado é um líquido, a pureza do composto alvo pode também ser melhorada por meio de destilação. Para destilação, o composto alvo pode ser submetido a pressão reduzida à temperatura ambiente ou a aquecimento para se atingir a destilação do composto alvo.

Exemplos representativos de processos de produção para compostos de acordo com a invenção foram anteriormente descritos, mas os compostos de partida e reagentes para a produção dos compostos da invenção podem formar sais, hidratos ou solvatos, divergirão conforme os materiais de partida e solventes utilizados e não estão particularmente restringidos desde que não inibam a reacção. O solvente utilizado diverge também dos materiais de partida e reagentes e evidentemente não tem restrições particulares desde que possa dissolver os materiais de partida até certo ponto e não iniba a reacção. Quando se obtém um composto da invenção em forma livre, este pode ser convertido num sal aceitável ou um hidrato do composto por meio de um método vulgar.

Em contrapartida, quando se obtém um composto da invenção em forma de sal ou de hidrato, este pode ser

convertido na forma livre do composto por meio de um método vulgar.

Vários isómeros (por exemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos, isómeros rotacionais, estereoisómeros, tautómeros e semelhantes) obtidos a partir de compostos da invenção podem ser purificados e isolados utilizando meios de separação vulgares, tais como, por exemplo, recristalização, método do sal diastereomérico, resolução enzimática ou métodos cromatográficos (por exemplo, cromatografia em camada fina, cromatografia em coluna, cromatografia gasosa, etc.).

Quando um composto da invenção se destina a ser utilizado como medicamento, o composto da invenção será normalmente utilizado depois da mistura e formulação com os aditivos apropriados. No entanto, este facto não impede a utilização dos compostos da invenção nas suas formas simples como medicamentos.

Como aditivos podem ser citados excipientes, aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, agentes colorantes, corrector de sabor, emulsionantes, surfactantes, adjuvantes da dissolução, agentes de suspensão, agentes isotonizantes, agentes tampão, agentes anti-sépticos, antioxidantes, estabilizantes, aceleradores da absorção e semelhantes, vulgarmente utilizados em medicamentos e estes podem ainda ser utilizados em combinações apropriadas, conforme desejado.

Podem ser citados como exemplos de excipientes a lactose, sacarose, glucose, amido de milho, manitol. Sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado, dextrina, celulose cristalina, ácido silício anidro ligeiro, silicato de

cálcio, metassilicato de magnésio aluminato e hidrogenofosfato de cálcio.

Podem ser citados como exemplos de aglutinantes o álcool polivinílico, metilcelulose, etilcelulose, goma arábica, goma de tragacanta, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona e macrogol.

Podem ser mencionados como exemplos de lubrificantes o estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearilfumarato de sódio, talco, polietilenoglicol e sílica coloidal.

Como exemplos de desintegrantes podem ser citados celulose cristalina, agar, gelatina, carbonato de cálcio, hidrogenocarbonato de sódio, citrato de cálcio, dextrina, pectina, hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose cálcica, croscarmelose de sódio, carboximetilamido e carboximetilamido sódico. Podem ser citados como exemplos de agentes colorantes os aprovados para adição a produtos farmacêuticos, tais como sesquióxido de ferro, sesquióxido de ferro amarelo, carmim, caramelo, β -caroteno, óxido de titânio, talco, fosfato sódico de riboflavina, laca de alumínio amarela e semelhantes.

Podem ser citados como correctores de sabor o pó de coco, mentol, pó aromático, óleo de hortelã-pimenta, cânfora, pó de canola e semelhantes.

Podem ser mencionados como emulsionantes ou surfactantes, laurilsulfato de sódio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, monoestearato de

glicerina, éster de sacarose do ácido gordo e éster de glicerina de ácido gordo.

Podem ser citados como adjuvantes da dissolução o polietilenoglicol, propilenoglicol, benzoato de benzilo, etanol, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio, polisorbato 80 e amida do ácido nicotínico. Podem ser citados como agentes de suspensão os surfactantes mencionados, bem como polímeros hidrófilos, tais como álcool polivinílico, polivinilpirrolidone, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose e hidroxipropilcelulose.

Como agentes isotonizantes podem ser citados gllucose, cloreto de sódio, manitol, sorbitol e semelhantes. Os agentes tampão podem ser os tampões mencionados de fosfato, acetato, carbonato, citrato e semelhantes. Os agentes antisépticos podem ser metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, álcool benzílico, álcool fenetílico, ácido desidroacético e ácido sórbico.

Podem ser citados como antioxidantes os sais de ácido sulfuroso, ácido ascórbico, α -tocoferol e semelhantes.

Podem ser citados como estabilizantes aqueles que são vulgarmente utilizados em medicamentos.

Podem também ser citados como aceleradores da absorção aqueles que são vulgarmente utilizados em medicamentos.

Podem ser citadas como formulações as formas orais, tais como comprimidos, pós, granulados, cápsulas, xaropes, losangos e inalantes; forams externas tais como supositórios, pomadas, pomadas oftálmicas, fitas, gotas

oftálmicas, gotas nasais, gotas oticas, cataplasmas, loções e semelhantes e injeções.

As formas orais mencionadas podem ser formuladas com as combinações apropriadas dos aditivos mencionados anteriormente. As respectivas superfícies podem também ser revestidas se necessário.

As formas externas mencionadas podem ser formuladas com as combinações apropriadas dos aditivos mencionados anteriormente e em especial os excipientes, aglutinantes, correctores de sabor, emulsionantes, surfactantes, adjuvantes de dissolução, agentes de suspensão, agentes isotonizantes, agentes anti-sépticos, antioxidantes, estabilizantes e aceleradores da absorção.

Podem ser formuladas injeções com as combinações apropriadas dos aditivos mencionados anteriormente e em especial os emulsionantes, surfactantes, adjuvantes de dissolução, agentes de suspensão, agentes isotonizantes, agentes tampão, agentes anti-sépticos, antioxidantes, estabilizantes e aceleradores da absorção.

A dose de um medicamento de acordo com a invenção irá divergir conforme a gravidade dos sintomas, idade do doente, sexo e peso corporal, tipo de forma farmacêutica/sal, sensibilidade do doente ao medicamento e natureza específica da doença, mas a dose por dia para adultos oscilará geralmente entre cerca de 1 mg a cerca de 1.000 mg (de preferência cerca de 10 mg a cerca de 300 mg) para administração oral, cerca de 1 mg a cerca de 1.000 mg (de preferência cerca de 10 a cerca de 300 mg) para aplicação externa e no caso de uma injeção, cerca de 1 µg a cerca de 3000 µg (de preferência cerca de 3 µg a cerca de

3000 µg) por quilograma de peso corporal, seja administrado uma única vez como dividido 2 a 6 vezes por dia.

Estes valores consistem nas quantidades realmente administradas no caso das formulações orais e injeções e consistem nas quantidades realmente absorvidas pelo corpo no caso de formulações externas.

Exemplos

Os compostos da invenção podem ser produzidos pelos processos descritos nos exemplos seguintes e os efeitos dos compostos podem ser confirmados pelos métodos descritos nos seguintes exemplos de ensaio.

Os compostos mencionados com referência aos documentos publicados são produzidos do modo descrito nesses documentos.

Excepto quando especificado em contrário, o "gel de sílica" mencionado em "cromatografia em coluna de gel de sílica" ao longo dos exemplos é gel de sílica 60 (70-230 mesh ou 340-400 mesh) da Merck, Ltd. ou FLASH+Cartridge (KP-SIL, 60 A, 3₂₋₆3 µm) da Biotage.

Ainda excepto quando especificado em contrário, o "gel de sílica" mencionado em "cromatografia em coluna de gel de sílica" ao longo dos exemplos pode referir-se a Hi-Flash™ Column (40 µm 60 A) by Yamazen Corp. para além dos dois geis de sílica mencionados anteriormente.

Excepto quando especificado em contrário, o "gel de sílica de fase inversa" mencionado em "cromatografia em coluna de gel de sílica" ao longo dos exemplos refere-se a YMC*GEL ODS-A (12 nm S-50 µm) da YMC Co., Ltd.

Ainda excepto quando especificado em contrário, o "gel de sílica NH" mencionado em "cromatografia em coluna de gel de sílica NH" ao longo dos exemplos refere-se a gel de sílica revestido com propilamina YMC*GEL ODS-A (200-350 mesh) da Fuji Silysia Chemical, Ltd.

O "gel de sílica NAM" mencionado em "cromatografia em coluna de gel de sílica NAM" ao longo dos exemplos refere-se a NAM-200H ou NAM-300H da Nagara Science Co., Ltd.

Excepto em caso de indicação expressa em contrário a "cromatografia líquida de elevado desempenho de fase inversa" mencionada ao longo dos exemplos foi executada nas seguintes condições.

[Coluna]

Uma das seguintes colunas foi seleccionada para utilização

Empresa: SHISEIDO

Nome: CAPCELL PAKC18

Tamanho: 50 mm x 20 mm I.D.

Tipo: ACR 5 μ m

Empresa: YMC

Nome: YMC CombiPrep ODS-A

Tamanho: 50 mm x 20 mm I.D.

Tipo: S-5 μ m

Empresa: WAKO

Nome: WAKOpak Combi ODS-A

Tamanho: 50 mm x 20 mm I.D.

[Fase móvel]

Uma das combinações de (1) e (2) seguintes ou uma das combinações (3) e (4) seguintes foi preparada com um gradiente numa proporção de 100:0 a 0:100 para utilização como camada móvel para cromatografia líquida.

(1) 99,9 % de água (0,1 % de ácido trifluoroacético)

(2) 99,9 % de acetonitrilo (0,1 % de ácido trifluoroacético)

(3) 99,9 % de água (0,1 % de ácido acético)

(4) 99,9 % de acetonitrilo (0,1 % de ácido acético)

Excepto em caso de indicação expressa em contrário, a resolução óptica utilizando SUMICHIRAL OA-2500 ao longo dos exemplos foi executada nas seguintes condições.

[Coluna]

Nome: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mmφ X 25 cm

Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

[Fase móvel e taxa de eluição]

0,05 M de solução de acetato de amónio-metanol, 10 ml/min

Excepto quando especificado em contrário, o termo "tempo de retenção de HPLC" utilizado ao longo dos exemplos consiste no tempo de retenção para resolução óptica nas seguintes condições.

[Coluna]

Nome: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mmφ X 25 cm

Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

[Fase móvel e taxa de eluição]

0,05 M de solução de acetato de amónio-metanol, 10 ml/min

Excepto quando especificado em contrário, o termo "dióxido de manganês" utilizado ao longo dos exemplos refere-se a CMD-1 da Chuo Denki Kogyo Co., Ltd.

O termo "temperatura ambiente" nos exemplos refere-se normalmente à temperatura entre cerca de 10° C e 35° C. Os valores percentuais consistem em percentagens em peso, excepto quando especificado em contrário. Os restantes símbolos utilizados nos exemplos representam o seguinte.

¹H-RMN: Ressonância magnética nuclear protónica

5: Desvio químico

s: singleto

d: dubleto

t: tripleto

q: quarteto

m: multipletto

br: largo

sept: septeto

J: Constante de acoplamento

Hz: *hertz*

M: mol/L

n-: normal

s-: secundário

t-: terciário

N: Normalidade

CDCl_3 : Clorofórmio deuterado

$\text{DMSO}-d_6$: dimetilsulfóxido deuterado

CD_3OD : Metanol deuterado

$\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$: Ácido acético deuterado

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetra-hidrofurano

DMSO: dimetilsulfóxido

DIAD: Azodicarboxilato de di-isopropilo

DEAD: Azodicarboxilato de dietilo

MS3A: Crivos moleculares 3A

$\text{Yb}(\text{OTf})_3$: Hidrato de trifluorometanossulfonato de itérbio(1H)

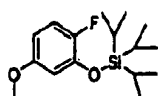
$\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$: Tetrafluoroborato de trimetiloxônio

TBAF: Fluoreto de tetrabutylamônio

Exemplo 3 (referência) acetato de (R) e (S)-4-([2-fluoro-3-(2-fluoroetoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)benzamidina

(3a) (2-fluoro-5-metoxifenoxi)triisopropilsilano

[Fórmula química 50]



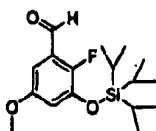
A uma solução de 200 ml de THF contendo 50,1 g de 1-fluoro-4-metoxibenzeno e 70 g de N,N,N',N',N"-pentametildietilenotriamina adicionou-se gota a gota 150 ml de n-butillítio (2,66 M, solução de hexano) ao longo de um período de 30 minutos a -74° C, sob uma atmosfera de azoto. Depois de agitar durante 3 horas entre -74° C e -70° C, adicionaram-se 100 ml de borato de trimetilo. A temperatura da mistura reaccional foi depois deixada regressar lentamente à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se 70 ml de ácido acético e 75 ml de peróxido de hidrogénio aquoso a 30 % e a mistura reaccional foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se depois água à mistura reaccional e depois foi extraída com uma mistura de hexano e acetato de etilo e e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um produto bruto de 1-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzeno (65,59 g) sob a forma de um sólido branco.

O composto foi dissolvido em 500 ml de DMF e depois adicionaram-se 40 g de imidazol e 85 g de clorotriisopropilsilano e a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Foi adicionada água à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com éter t-butilmetílico. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com ácido clorídrico 0,5 N e salmoura saturada por esta ordem. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (éter-t-butilmetílico-heptano) para se obter o composto em epígrafe

(113,04 g) sob a forma de um óleo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,11 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 18H) 1,23-1,32 (m, 3H) 3,75 (s, 3H) 6,39 (dt, $J=2,8, 8,8\text{Hz}$, 1H) 6,50 (dd, $J=3,2, 7,2\text{Hz}$, 1H) 6,93 (dd, $J=8,0, 10,4\text{Hz}$, 1H)

(3b) 2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído

[Fórmula química 51]

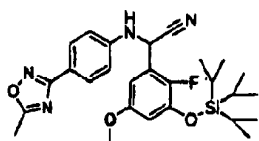


A uma solução de 240 ml de THF contendo 113 g de (2-fluoro-5-metoxifenoxi)triisopropilsilano e 70 g de N,N,N',N',N''-pentametildietilenotriamina adicionou-se gota a gota 150 ml de n-butilítio (2,66 M, solução de hexano) ao longo de um período de 50 minutos a -74°C . Depois de agitar durante 3 horas a -60°C , adicionaram-se 70 ml de N-formilmorfolina. A temperatura da mistura reaccional foi depois deixada subir lentamente até 6°C . Em seguida, adicionou-se depois ácido clorídrico 1N à mistura reaccional com arrefecimento com gelo e depois a mistura foi extraída com uma mistura de hexano e éter t-butilmetílico foi e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (éter-t-butilmetílico-heptano) para se obter o composto em epígrafe (113,26 g) sob a forma de um óleo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,11 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 18H) 1,22-1,35 (m, 3H) 3,80 (s, 3H) 6,77 (dd, $J=2,8$, $7,2\text{Hz}$, 1H) 6,87 (dd, $J=3,2$, $4,0\text{Hz}$, 1H) 10,33 (s, 1H)

(3c) (2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-
[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetoneitrilo

[Fórmula química 52]

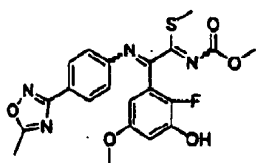


Depois de adicionar 5,47 g de 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 10,2 g de 2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído, 10 g de MS3A e 6,2 ml de cianeto de trimetilsililo a uma solução de 1,94 g de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ em 100 ml de diclorometano sob atmosfera de azoto a mistura foi agitada durante 3 dias à temperatura ambiente. Adicionou-se acetato de etilo à mistura reaccional e procedeu-se à lavagem com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo-heptano) para se obter o composto em epígrafe (9,01 g) sob a forma de um sólido amarelo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,10 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 18H) 1,22-1,31 (m, 3H) 2,62 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 4,32 (br,d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H) 5,62 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H) 6,57 (dd, $J=3,2$, $7,2\text{Hz}$, 1H) 6,67 (dd, $J=2,8$, $4,4\text{Hz}$, 1H) 6,82 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 7,96 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H)

(3d) éster metílico do ácido [2-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico

[Fórmula química 53]



Depois de adicionar 30 ml de solução aquosa a 20 % de sulfureto de amónio a uma solução de 9,01 g de (2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrilo em 90 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Foi adicionada água à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em 50 ml de DMF e depois adicionaram-se 5 g de imidazol e 4 ml de clorotriisopropilsilano e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até estar completa a reacção. Adicionou-se água à mistura reaccional, procedeu-se à extracção com acetato de etilo e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil-

[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (9,35 g, produto bruto).

A uma solução de 9,35 g do produto bruto em 100 ml de diclorometano adicionaram-se 2 g de $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Foi adicionado hidrogenocarbonato de sódio aquoso, saturado água à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir éster metílico do ácido 2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamídico (produto bruto).

O produto bruto foi dissolvido em 50 ml de diclorometano e depois adicionaram-se 30 g de dióxido de manganês e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em 50 ml de tolueno e depois adicionaram-se 9 ml de 2,4,6-colidina e 4 ml de cloroformato de metilo e a mistura foi agitada de um dia para o outro a 85° C, sob atmosfera de azoto. Depois do arrefecimento da mistura reaccional, adicionou-se ácido clorídrico 1N e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo

foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo-heptano) para render

éster metílico do ácido {2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletildeno]carbâmico (6,33 g) sob a forma de um sólido amarelo.

6,33 g deste composto foram dissolvidos em 100 ml de THF e depois adicionaram-se 12 ml de TBAF (1,0 M de solução de THF) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se cloreto de amônio aquoso saturado à mistura reaccional, procedeu-se à extracção com acetato de etilo e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo-heptano) para se obter o composto em epígrafe (3,9 g, mistura isomérica) sob a forma de um sólido amarelo claro.

¹H-RMN (CDCl₃) Dois isómeros principais:

δ 2,34 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 6,74 (dd, J=3,6, 7,2Hz, 1H) 6,93 (t, J=3,2Hz, 1H) 7,13 (d, J=8,4Hz, 2H) 8,03 (d, J=8,4Hz, 2H)

δ 2,47 (s, 3H) 2,63 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 6,17 (t, J=3,2 Hz, 1H) 6,53 (dd, J=2,8, 6,8Hz, 1H) 6,84 (d, J=8,4Hz, 2H) 7,90 (d, J=8,4Hz, 2H)

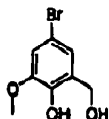
Exemplo 21 (referência): Acetato de (R) e (S)-4-{[(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidina

(21 a) 4-bromo-2-hidroximetil-6-metoxifenol

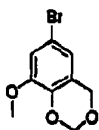
[Fórmula química 116]

A uma solução de 50 g de 5-bromo-2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído em 200 ml de um solvente misto de etanol:THF = 1:1 adicionaram-se 16,4 g de boro-hidreto de sódio com arrefecimento em gelo. Depois de agitar à temperatura ambiente durante 2 horas, adicionou-se ácido clorídrico 1N à mistura reaccional com arrefecimento em gelo. A camada orgânica foi lavada com acetato de etilo e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um o composto em epígrafe (50 g) sob a forma de um produto bruto.

(21 b) 6-bromo-8-metoxi-4H-benzo-[1,3]dioxina



[Fórmula química 117]



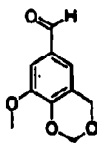
A uma solução de 50 g de 4-bromo-2-hidroximetil-6-metoxifenol em 450 ml de DMF adicionaram-se 20 g de hidreto de sódio (suspensão oleosa 60 %) com arrefecimento em gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Depois da adição de 15 ml de bromoclorometano e 3,2 g de iodeto de sódio à mistura reaccional, esta foi

agitada a 80 ° C durante 6 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionado cloreto de amónio aquoso, saturado à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo-heptano) para se obter o composto em epígrafe (31,2 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,87 (s, 3H) 4,85 (s, 2H) 5,28 (s, 2H) 6,73 (s, 1H) 6,88 (s, 1H)

(21 c) 8-metoxi-4H-benzo-[1,3]dioxina-6-carbaldeído

[Fórmula química 118]



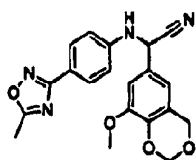
A uma solução de 31,2 g de 6-bromo-8-metoxi-4H-benzo-[1,3]dioxina contendo 500 ml de THF adicionou-se gota a gota 55 ml de n-butilítio (2,55 M, solução de hexano) a -70° C sob atmosfera de azoto. Depois de agitar a -72° C durante 30 minutos, adicionaram-se 20 ml de N-formilmorfolina e a temperatura foi aumentada de -78° C para 0° C durante um período de 30 minutos. Foi adicionado cloreto de amónio aquoso, saturado à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi

purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo-heptano) para se obter o composto em epígrafe (21,28 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,95 (s, 3H) 4,95 (s, 2H) 5,37 (s, 2H) 7,13 (dd, $J=0,8,2,0\text{Hz}$, 1H) 7,31 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H) 9,82 (s, 1H)

(21 d) 6-bromo-8-metoxi-4H-benzo-[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrilo

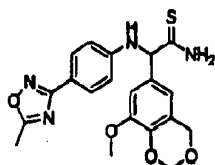
[Fórmula química 119]



A uma solução de 3,5 g de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ em 250 ml de THF adicionaram-se 9,8 g de 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 10,8 g de 8-metoxi-4H-benzo[1,3]-dioxina-6-carbaldeído, 10 g de MS3A e 15 ml de cianeto de trimetilsililo sob atmosfera de azoto a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi filtrada através de celite, a qual foi lavada com 1.000 ml de acetato de etilo. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para render o composto em epígrafe (29,2 g, produto bruto) sob a forma de um sólido amarelo claro. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,64 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 4,28 (br,s, 1H) 4,92 (s, 2H) 5,34 (s, 2H) 5,40 (br,d, $J=6,0\text{ Hz}$, 1H) 6,80-6,90 (m, 3H) 6,94 (br,s, 1H) 7,98 (br,d, $J=7,2\text{Hz}$, 2H)

(21 e) 2-(8-metoxi-4H-benzo-[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamido

[Fórmula química 120]

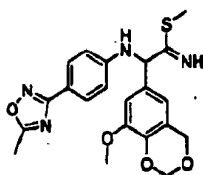


Depois de adicionar 90 ml de solução aquosa a 20 % de sulfureto de amónio a uma solução de 29,2 g de (8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrilo em 240 ml de um solvente misto de etanol:THF = 2:1, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 8 horas. Foi adicionada água à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um o composto em epígrafe (28,2 g, produto bruto) sob a forma de um sólido amarelo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,62 (s, 3H) 3,89 (s, 3H) 4,89 (s, 2H) 5,11 (s, 1H) 5,30 (s, 2H) 6,69 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H) 6,74 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 6,84 (d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H) 7,58 (br,d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H) 7,91 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H) 8,13 (br,d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H)

(21 f) éster metílico do ácido 2-(8-metoxi-4H-benzo-[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamídico

[Fórmula química 121]

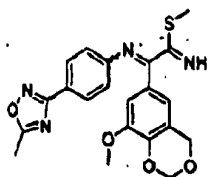


Depois de adicionar 10,6 g de $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ a uma solução de 28,2 g de produto bruto de 2-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida em 100 ml de acetonitrilo, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. Foi adicionado hidrogenocarbonato de sódio aquoso, saturado à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um o composto em epígrafe (27,2 g, produto bruto) sob a forma de um sólido amarelo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,35 (s, 3H) 2,61 (s, 3H) 3,89 (s, 3H) 4,88 (s, 2H) 4,98 (br, s, 1H) 5,29 (s, 2H) 6,64 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 6,69 (s, 1H) 6,86 (s, 1H) 7,85 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H)

(21 g) éster metílico do ácido 2-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]tioacetamídico

[Fórmula química 122]

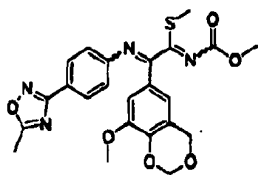


Depois de adicionar 100 g de dióxido de manganês a uma solução de 27,2 g de produto bruto de éster metílico do ácido 2-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamídico em 100 ml

de acetato de etilo, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reaccional foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto em epígrafe (23,8 g, produto bruto) sob a forma de um sólido castanho. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,26 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,96 (s, 3H) 4,92 (s, 2H) 5,36 (s, 2H) 6,45 (br,s, 1H) 7,02 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 7,06 (br,s, 1H) 7,52 (d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H) 7,99 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H)

(21 h) éster metílico do ácido [2-(8-metoxi-4H-benzo-[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletildeno]carbâmico

[Fórmula química 123]



A uma solução de 23,8 g de produto bruto de éster metílico do ácido 2-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]tioacetamídico em 100 ml de tolueno adicionaram-se 32 ml de 2,4,6-colidina e 15 ml de cloroformato de metilo, a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora sob atmosfera de azoto. Depois do arrefecimento da mistura reaccional, adicionou-se ácido clorídrico 1N e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo-heptano) para se obter o

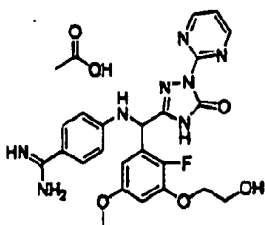
composto em epígrafe (12,98 g) sob a forma de um sólido amarelo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,33 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,95 (s, 3H) 4,91 (s, 2H) 5,36 (s, 2H) 7,00 (d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H) 7,17 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H) 7,46 (br,s, 1H) 8,01 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H)

Exemplo 153: Acetato de (R) e (S)-4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina

(153a) Acetato de 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina

[Fórmula química 117]



Depois de adicionar 200 mg de carbonato de potássio e 0,1 ml de 2-(2-bromoetoxi)tetra-hidro-2H-pirano a uma solução de 80 mg de éster metílico do ácido [2-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletiledeno]carbâmico (exemplo (3d)) em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 14 horas. Foi adicionada água à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e seca sobre PRESEP™. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por

meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo-heptano) para se obter 69 mg de um óleo amarelo.

A uma solução dos 69 mg de óleo amarelo obtido em 1 ml de DMF adicionaram-se 13 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,016 ml de trietilamina e a mistura foi agitada a 85° C durante 16 horas sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em 1 ml de metanol, 1 ml de THF e 0,1 ml de ácido acético. Depois de adicionar 100 mg de cianotriboro-hidrato de sódio à solução a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reaccional foi grosseiramente purificada por meio de cromatografia líquida de elevado desempenho em fase inversa (acetonitrilo-água, 0,1 % de ácido acético) para render um produto bruto.

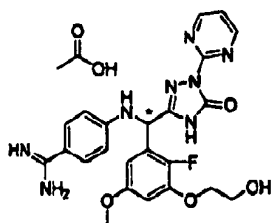
A uma solução do produto bruto obtido em 3 ml de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 adicionaram-se 100 mg de erro em pó e a mistura foi agitada a 60° C durante 2 dias sob atmosfera de azoto. Depois de filtrada, a mistura reaccional foi purificada por meio de cromatografia líquida de elevado desempenho em fase inversa (acetonitrilo-água, 0,1 % de ácido acético) para render um produto bruto (13,89 mg).

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,88 (t, J=4,8Hz, 2H) 4,10 (t, J=4,8Hz, 2H) 5,99 (s, 1H) 6,55-6,72 (m, 2H) 6,86 (d, J=8,8Hz, 2H) 7,34 (t, J=4,8Hz, 1H) 7,62 (d, J=8,8Hz, 2H) 8,77 (d, J=4,8Hz, 2H).

Espectrometria de massa (ESI) *m/z* 495 (M+H)⁺

(153b) Acetato de (R) e (S)-4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina

[Fórmula química 391]



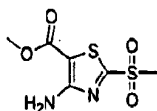
Foi utilizada uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 para resolução óptica de 13,89 mg de acetato de 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina e o primeiro enantiômero a eluir (5,89 mg) do composto em epígrafe foi obtido sob a forma de um sólido branco. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,82-3,94 (m, 2H) 4,02-4,16 (m, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,57-6,70 (m, 2H) 6,85 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 7,30 (t, $J=5,2\text{Hz}$, 1H) 7,61 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 8,76 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 2H),

Tempo de retenção HPLC: 8 min (nome da coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm ϕ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio-metanol, taxa de eluição: 40 ml/min)

Exemplo 162 (referência): Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

(162a) éster metílico de ácido 4-amino-2-metanossulfoniltiazol-5-carboxílico

[Fórmula química 410]

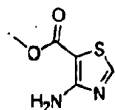


Depois de adicionar 45,2 g de éster metílico do ácido 4-amino-2-metilsulfaniltiazol-carboxílico [CAS No.60093-05-2] a 2 litros de solvente misto de água:metanol = 1:1 à temperatura ambiente, adicionaram-se 408 g de Oxone™ por pequenas porções ao longo de 30 minutos com agitação. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas e depois vertida numa mistura de 10 litros de acetato de etilo e 10 litros de água. Depois de lavada a camada orgânica com 5 litros de salmoura saturada, esta foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um o composto em epígrafe (37,6 g) sob a forma de um sólido branco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,29 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 6,00 (br.s, 2H)

(162b) éster metílico de ácido 4-aminotiazol-5-carboxílico

[Fórmula química 411]



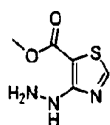
A uma solução de 37,6 g de ácido 4-amino-2-metilsulfoniltiazol-carboxílico em 1 litro de solvente misto de metanol:THF = 1:1 à temperatura ambiente, adicionaram-se

15 g de boro-hidreto de sódio por pequenas porções ao longo de 10 horas. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 40 horas e depois vertida numa mistura de 6 litros de acetato de etilo e 3 litros de água. A camada orgânica foi lavada com 3 litros de água e 3 litros de salmoura saturada e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo-heptano) para se obter o composto em epígrafe (15,3 g) sob a forma de um sólido amarelo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,85 (s, 3H) 5,87 (br.s, 2H) 8,54 (s, 1H)

(162c) éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico

[Fórmula química 412]



A uma solução de éster metílico do ácido 4-aminotiazol-5-carboxílico (15,3 g) em ácido clorídrico concentrado (90 ml) adicionou-se gota a gota uma solução aquosa (10 ml) contendo nitrito de sódio (7,32 g) entre 0 e 1,0° C. A mistura foi depois agitada a 0° C durante 30 minutos. A esta mistura adicionou-se gota a gota uma solução concentrada de ácido clorídrico (100 ml) contendo cloreto estano (73,2 g) a 0-10° C e a mistura foi agitada à mesma

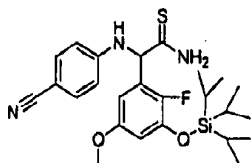
temperatura durante 2 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi cuidadosamente adicionado a uma suspensão de carbonato de potássio e celite em acetato de etilo (3 litros) com agitação, com adição regular de carbonato de potássio para impedir que a solução se torne ácida. Depois de adicionar a substância filtrada a uma solução desta mistura em acetato de etilo foi tornada básica com uma solução de hidróxido de sódio aquosa 5N. A mistura foi deixada repousar e depois separou-se a maior parte do sobrenadante (camada orgânica A). O restante da suspensão foi filtrado através de celite e o filtrado foi separado na camada orgânica B e camada aquosa A. Adicionaram-se acetato de etilo (500 ml) e sulfato de magnésio anidro à substância filtrada e a mistura foi agitada e depois filtrada. A camada aquosa A foi re-extraída com o filtrado resultante. A lavagem da substância filtrada e a re-extracção da camada aquosa A foram repetidas 4 vezes do mesmo modo. A camada orgânica A e a camada orgânica B foram combinadas com a camada orgânica obtida e a mistura foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo-metanol) para se obter o composto em epígrafe (11,6 g) sob a forma de um sólido amarelo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,83 (s, 3H) 4,14 (br.s, 2H) 7,55 (br.s, 1H) 8,61 (s, 1H)

Exemplo 163 (referência): Ácido (R) e (S)-4-{3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-fluoro-3-(3-hidroxipropoxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il}triazol-5-carboxílico

(163a) 2-(4-cianofenilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)tioacetamida

[Fórmula química 414]



Depois de adicionar 18 g de 4-aminobenzonitrilo, 50 g de MS3A, 6,65 g de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ e 28,6 ml de cianeto de trimetilsililo a uma solução de 50,04 g de 2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldeído (exemplo 3b) em 300 ml de THF sob atmosfera de azoto, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reaccional foi filtrada através de celite, a qual foi lavada com acetato de etilo. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e depois foi seco sobre sulfato de sódio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi suspenso em acetato de etilo- (1:2) e o sólido foi filtrado para produzir 4-{{[ciano-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)metil]amino}benzonitrilo (59,32 g).

A uma solução de 59,32 g deste composto em 690 ml de um solvente misto de metanol:THF = 2:1 adicionaram-se 230 ml de uma solução aquosa a 20 % de sulfureto de amônio, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. Depois de adicionar acetato de etilo (1.000 ml) e água

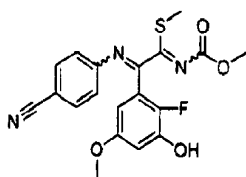
(1.000 ml) à mistura reaccional, procedeu-se à extracção com acetato de etilo e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em 200 ml de DMF e depois adicionaram-se 6,3 g de imidazol e 15,1 g de clorotriisopropilsilano e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, foi lavada com água e salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo-heptano) para se obter o composto em epígrafe (57,97 g) sob a forma de um sólido amarelo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,10-1,16 (m, 18H) 1,25-1,35 (m, 3H) 3,67 (s, 3H) 5,42 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H) 6,03 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H) 6,43-6,48 (m, 2H) 6,55 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 7,34-7,38 (m, 1H) 7,38 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 7,4₂₋₇,46 (m, 1H)

(163b) éster metílico do ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-1-metilsulfaniletidene]carbâmico

[Fórmula química 415]



A uma solução de 57,96 g de 2-(4-cianofenilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)tioacetamida em 200 ml de acetonitrilo adicionaram-se 18,5 g de $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Depois de adicionar 2,1 g de $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ à mistura reaccional, esta continuou a ser agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Foi adicionado hidrogenocarbonato de sódio aquoso, saturado à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. Depois de lavada a camada orgânica com salmoura saturada, esta foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir éster metílico do ácido 2-(4-cianofenilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol3-il)fenilamino]tioacetamídico (produto bruto).

O produto bruto foi dissolvido em 500 ml de acetato de etilo, adicionaram-se 112 g de dióxido de manganês e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Depois de dissolvido o resíduo em 500 ml de tolueno, adicionaram-se 39 ml de 2,4,6-colidina e 23 ml de cloroformato de metilo e a mistura foi agitada a 80° C durante 4 horas, sob atmosfera de azoto. Depois do arrefecimento da mistura reaccional, adicionou-se ácido

clorídrico 1N e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (heptano-acetato de etilo) para se obter éster metílico do ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-1-metilsulfaniletidene]carbâmico (45,78 g) sob a forma de um sólido amarelo.

Depois de dissolvidos 45,78 g deste composto em 400 ml de THF, adicionaram-se 90 ml de TBAF (1,0 M, solução de THF) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Foi adicionado cloreto de amónio aquoso, saturado à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (heptano-acetato de etilo) para se obter o composto em epígrafe (27,83 g, mistura isomérica) sob a forma de um sólido amarelo claro. ^1H -RMN (CDCl_3) Dois isómeros principais:

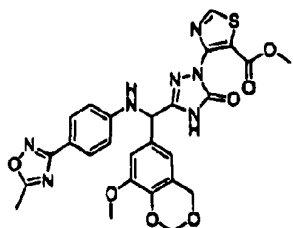
δ 2,34 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,67 (s, 3H) 5,37 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H) 6,88-6,91 (m, 1H) 6,56 (dd, $J=3,2$, $7,2\text{Hz}$, 1H) 7,10 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H) 7,50 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H)

δ 2,48 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 5,26 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H) 6,17-6,19 (m, 1H) 6,75 (dd, $J=2,8$, $6,8\text{Hz}$, 1H) 6,81 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H) 7,61 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H)

Exemplo 166: Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]-dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

(166a) éster metílico do ácido 4-(3-{(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

[Fórmula química 468]



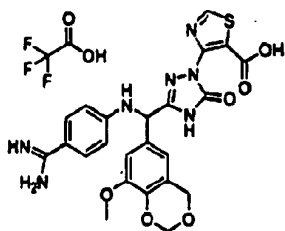
A uma solução de 300 mg de éster metílico do ácido [2-(8-metoxi-4H-benzo-[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletildeno]carbâmico (exemplo 21h) em 7,5 ml de THF adicionaram-se 110,4 mg de éster metílico de ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico (exemplo 162c) e 180 µl de trietilamina e a mistura foi agitada de um dia para o outro a 60° C sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi concentrada, o resíduo foi dissolvido em 5 ml de DMF, adicionaram-se 0,15 ml de trietilamina e a mistura foi agitada a 80° C durante 6 horas. A mistura reaccional foi depois concentrada.

O resíduo foi dissolvido em 8,8 ml de um solvente misto de THF:metanol:ácido acético = 5:5:1. Depois de adicionar 1

g de cianotriboro-hidrato de sódio à solução a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Foi adicionado acetato de etilo à mistura reaccional. Depois de lavada a camada orgânica com água e salmoura saturada, esta foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica NAM (metanol-acetato de etilo) para se obter o composto em epígrafe (290 mg) sob a forma de um sólido amarelo claro. Espectrometria de massa (ESI) m/z 578 (M+H)⁺

(166b) trifluoroacetato do ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]-dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-di-hidro--[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

[Fórmula química 425]



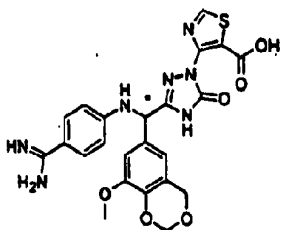
Depois de dissolvidos 290 mg de éster metílico do ácido 4-(3-{(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil}-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico em 3 ml de metanol, adicionou-se 1 ml de solução de hidróxido de sódio aquosa 5N e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 hora. Depois de adicionar 0,95 ml de ácido clorídrico 5N, 3 ml de ácido acético, 1 ml de água e 300 mg

de ferro em pó à mistura reaccional, esta foi agitada de um dia para o outro a 60° C. Seguidamente, adicionou-se 1 ml de ácido acético à mistura reaccional e prosseguiu-se a agitação a 60° C durante 6 horas. Depois de arrefecer à temperatura ambiente, adicionaram-se 0,4 ml de ácido trifluoroacético à mistura reaccional. Depois de filtrada a mistura reaccional, esta foi purificada por meio de cromatografia líquida de elevado desempenho em fase inversa (acetonitrilo-água, 0,1 % de ácido trifluoroacético) para render 175 mg do composto em epígrafe sob a forma de um sólido branco.

Espectrometria de massa (ESI) m/z 524 (M+H)⁺

(166c) Ácido (R) e (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]-dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

[Fórmula química 117]



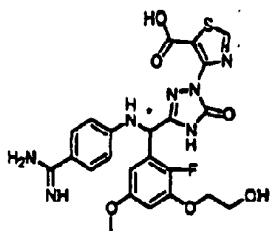
Foi utilizada uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 para resolução óptica de 70 mg de trifluoroacetato do ácido 4-(3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico e o primeiro enantiómero a eluir (21,51 mg) do composto em epígrafe foi obtido sob a forma de um sólido branco. ¹H-NMR (CD₃OD) δ

3,85 (s, 3H) 4,82-4,90 (m, 2H) 5,24 (s, 2H) 5,54 (s, 1H)
6,81 (s, 1H) 6,85 (d, J=8,8Hz, 2H) 7,04 (s, 1H) 7,61 (d,
J=8,8Hz, 2H) 8,87 (s, 1H)

Tempo de retenção HPLC: 26 min (nome da coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, taxa de eluição: 30 ml/min)

Exemplo 167: Ácido (R) e (S)-4-(3-((4-carbamimidoilfenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

[Fórmula química 427]



Depois de adicionar 313 mg de carbonato de potássio e 222 µl de 2-(2-bromoetoxi)tetra-hidro-2H-pirano a uma solução de 520 mg de éster metílico do ácido [2-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletiledeno]carbâmico (exemplo 3d) em 10 ml de DMF, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 29 horas. Foi adicionada água à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. Depois de lavada a camada orgânica com água e salmoura saturada, esta foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O

agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

Depois de dissolvidos 280 mg do resíduo obtido em 10 ml de DMF, adicionaram-se 83 mg de éster metílico do ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico (exemplo 162c) e adicionaram-se 67 µl de trietilamina à solução e a mistura foi agitada a 85° C durante 24 horas sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi depois concentrada.

O resíduo foi dissolvido em 5 ml de THF e depois adicionaram-se 479 µl de hidróxido de sódio aquoso 5N e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Depois de adicionar 10 ml de água e 500 µl de ácido clorídrico 5N à mistura reaccional, esta foi extraída com acetato de etilo. Depois de lavada a camada orgânica com salmoura saturada, esta foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo obtido em 9 ml de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 adicionaram-se 300 mg de ferro em pó e a mistura foi agitada a 60° C durante 24 horas sob atmosfera de azoto. Depois de filtrada a mistura reaccional, esta foi purificada por meio de cromatografia líquida de elevado desempenho em fase inversa (acetonitrilo-água, 0,1 % de ácido trifluoroacético) para render 80 mg de trifluoroacetato do ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]]metil}-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico. Espectrometria de massa (ESI) m/z 544 (M+H)⁺

Este composto foi sujeito a resolução óptica com uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 e o primeiro enantiómero a eluir (10 mg) do composto em epígrafe foi obtido sob a forma de um sólido branco.

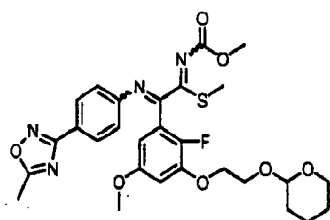
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,88 (dd, $J=5,2, 4,4\text{Hz}$, 2H) 4,10 (dd, $J=5,2, 4,4\text{Hz}$, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,6₂₋₆,68 (m, 2H) 6,85 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 2H) 7,63 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 2H) 8,90 (s, 1H)

Tempo de retenção HPLC: 20 min (nome da coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm ϕ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,5 mM de solução de acetato de amônio-metanol, taxa de eluição: 30 ml/min)

Exemplo 172: Acetato de (R) e (S)-4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina

(172a) éster metílico do ácido (2-{2-fluoro-5-metoxi-3-[2-(tetra-hidropiran-2-iloxi)etoxi]fenil}-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilideno]carbâmico

[Fórmula química 437]



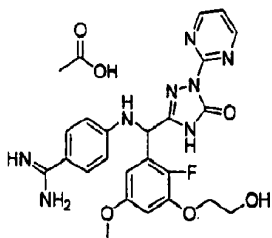
Depois de adicionar 200 mg de carbonato de potássio e 0,1 ml de 2-(2-bromoetoxi)tetra-hidro-2H-pirano a uma

solução de 80 mg de éster metílico do ácido [2-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletiledeno]carbâmico (exemplo 3d) em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 14 horas. Foi adicionada água à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e seca através de PRESEP™. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo-heptano) para se obter o composto em epígrafe (69 mg) sob a forma de um óleo amarelo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,40-1,90 (m, 6H) 2,32 and 2,46 (s, 3H) 2,62 and 2,65 (s, 3H) 3,42-4,28 (m, 12H) 4,65 and 4,71 (br,t, $J=3,2\text{Hz}$, 1H) 6,10-6,17 and 6,95-7,01 (m, 1H) 6,54 and 6,75 (dd, $J=2,8$, 6,8Hz, 1H) 6,84 and 7,11 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H) 7,89 and 8,03 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H)

Espectrometria de massa (ESI) m/z 587 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(172b) Acetato de 4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina

[Fórmula química 438]



Depois de adicionar 13 mg de 2-hidrazinopirimidina e 0,016 ml de trietilamina a uma solução de 69 mg de éster metílico do ácido (2-{2-fluoro-5-metoxi-3-[2-(tetra-

-hidropiran-2-iloxi)etoxi]fenil}-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletiledeno)carbâmico em 1 ml de DMF, a mistura foi agitada a 85° C durante 16 horas sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi concentrada para render um produto bruto de 5-({2-fluoro-5-metoxi-3-[2-(tetra-hidropiran-2-iloxi)etoxi]fenil}-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]metil)-2-pirimidin-2-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Espectrometria de massa (ESI) m/z 639 (M+H)⁺

Este composto foi dissolvido em 1 ml de metanol, 1 ml de THF e 0,1 ml de ácido acético. Depois de adicionar 100 mg de cianotriboro-hidrato de sódio à solução a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reaccional foi grosseiramente purificada por meio de cromatografia líquida de elevado desempenho em fase inversa (acetonitrilo-água, 0,1 % de ácido acético) para render um produto bruto de 5-({2-fluoro-5-metoxi-3-[2-(tetra-hidropiran-2-iloxi)etoxi]fenil}-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]metil)-2-pirimidin-2-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1,40-1,90 (m, 6H) 2,59 (s, 3H) 3,43-4,30 (m, 9H) 4,70 (br,s, 1H) 5,96 (s, 1H) 6,6₂₋₆,75 (m, 2H) 6,82 (d, J=8,8Hz, 2H) 7,36 (t, J=4,8Hz, 1H) 7,79 (d, J=8,8Hz, 2H) 8,79 (d, J=4,8Hz, 2H) Espectrometria de massa (ESI) m/z : 641 (M+Na)⁺

A uma solução deste composto em 3 ml de solvente misto de metanol:água:ácido acético = 1:1:1 adicionaram-se 100 mg de ferro em pó e a mistura foi agitada a 60° C durante 2 dias sob atmosfera de azoto. Depois de filtrada, a mistura

reaccional foi purificada por meio de cromatografia líquida de elevado desempenho em fase inversa (acetonitrilo-água, 0,1 % de ácido acético) para render um produto bruto (13,89 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,88 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H) 4,10 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H) 5,99 (s, 1H) 6,55-6,72 (m, 2H) 6,86 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 7,34 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H) 7,62 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 8,77 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 2H) Espectrometria de massa (ESI) m/z : 495 (M+H) $^+$

(172c) éster etílico do ácido {[4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)fenil]iminometil}carbâmico ou éster etílico do ácido {1-amino-1-[4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)fenil]metilideno}carbâmico

A uma solução de 500 mg acetato de 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina em 8 ml de DMF adicionaram-se 280 mg de 4-nitrofenilcarbonato de etilo [CAS No.6132-45-2] e 0,75 ml de trietilamina e a mistura foi agitada a 50° C durante 4 horas e 30 minutos. Depois de adicionar 1 ml de ácido acético à mistura reaccional, esta foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica NAM (metanol-acetato de etilo) para se obter o composto em epígrafe (474 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,30 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H) 3,78 (s, 3H) 3,88 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H) 4,11 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H) 4,18 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,64 (dd, $J=3,2, 4,8\text{Hz}$, 1H) 6,67

(dd, J=3,2, 6,8Hz, 1H) 6,80 (d, J=8,8Hz, 2H) 7,36 (t, J=4,8Hz, 1H) 7,70 (d, J=8,8Hz, 2H) 8,78 (d, J=4,8Hz, 2H)

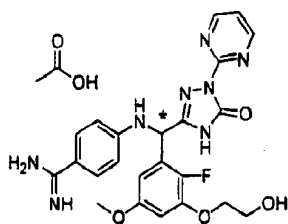
(172d) éster etílico do ácido (R) e (S)-{[4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)fenil]iminometil}carbâmico ou éster etílico do ácido (R) e (S)-{1-amino-1-[4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)fenil]metilideno}carbâmico

Foi utilizada uma coluna SUMICHIRAL OA-2500 para a resolução óptica de 40 mg deste composto obtido no exemplo (172c) e foi obtido o primeiro enantiômero do composto em epígrafe a eluir (17,6 mg).

Tempo de retenção HPLC: 21 min (nome da coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amônio-metanol, taxa de eluição: 30 ml/min)

(172e) Acetato de (R) e (S)-4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina

[Fórmula química 439]



A uma solução de 17,6 mg do primeiro composto eluído obtido no exemplo (172d) em 0,5 ml de metanol adicionaram-se 0,5 ml de uma solução aquosa a 2N de hidróxido de sódio e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Depois de adicionar 0,5 ml de ácido clorídrico 2N à mistura reaccional, esta foi purificada por meio de cromatografia líquida de elevado desempenho em fase inversa (acetonitrilo-água, 0,1% de ácido trifluoroacético) para render o composto em epígrafe (6,7 mg) sob a forma de um sólido branco.

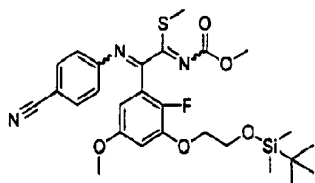
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,88 (t, J=4,8Hz, 2H) 4,09 (t, J=4,8Hz, 2H) 5,97 (s, 1H) 6,63-6,66 (m, 2H) 6,86 (d, J=8,8Hz, 2H) 7,32 (t, J=4,8Hz, 1H) 7,61 (d, J=8,8Hz, 2H) 8,77 (d, J=4,8Hz, 2H)

Tempo de retenção HPLC: 8 min (nome da coluna: SUMICHIRAL OA-2500, 4,6 mmφ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvel: 0,05 M de solução de acetato de amónio-metanol, taxa de eluição: 1 ml/min)

Exemplo 181: Acetato de 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina

(181a) éster metílico do ácido (2-{3-[2-(t-butildimetilsilanilo)etoxi]-2-fluoro-5-metoxifenil}-2-(4-cianofenilimino)-1-metilsulfaniletidene]carbâmico

[Fórmula química 467]



Depois de adicionar 1,8 g de carbonato de potássio e 3 g de 2-(2-bromoetoxi)-t-butildimetilsilano a uma solução de 3,45 g de éster metílico do ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-1-metilsulfaniletilenedeno]carbâmico (exemplo (163b)) em 10 ml de DMF, a mistura foi agitada a 50° C durante 5 horas. Foi adicionada água à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (heptano-acetato de etilo) para se obter o composto em epígrafe (3,73 g, mistura isomérica) sob a forma de um sólido amarelo claro.

^1H -RMN (CDCl_3) Dois isómeros principais:

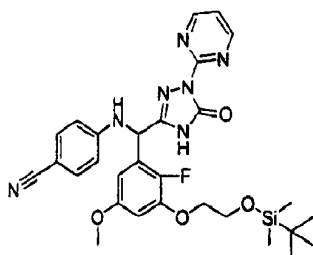
δ 0,05 (s, 6H) 0,88 (s, 9H) 2,47 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,67 (s, 3H) 3,92 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H) 3,98 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H) 6,13-6,17 (m, 1H) 6,53 (dd, $J=2,8, 6,8\text{Hz}$, 1H) 6,81 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H) 7,48 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H)

δ 0,10 (s, 6H) 0,90 (s, 9H) 2,33 (s, 3H) 3,60 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 3,98 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H) 4,08 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H) 6,74 (dd, $J=2,8, 6,8\text{Hz}$, 1H) 6,90-6,94 (m, 1H) 7,08 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H) 7,60 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H)

Espectrometria de massa (ESI) m/z 560 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(181b) Acetato de 4-[(3-[2-(t-butildimetilsilaniloxy)etoxi]-2-fluoro-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino)benzonitrilo

[Fórmula química 468]



Depois de adicionar 600 mg de 2-hidrazinopirimidina e 1,5 ml de trietilamina a uma solução de 3,2 g de éster metílico do ácido (2-{3-[2(t-butildimetilsilaniloxy)etoxi]-2-fluoro-5-metoxifenil}-2-(4-cianofenilimino)-1-metilsulfaniletilenedeno)carbâmico em 30 ml de THF, a mistura foi agitada de um dia para o outro a 60° C sob atmosfera de azoto. De seguida, foram adicionados à mistura reaccional 30 ml de metanol e 4,5 ml de ácido acético. Depois de adicionar 3 g de cianotriboro-hidrato de sódio à solução a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Foi adicionado acetato de etilo à mistura reaccional. Depois de lavada a camada orgânica com água e salmoura saturada, esta foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um o composto em epígrafe (3,4 g, produto bruto) sob a forma de um sólido amarelo claro.

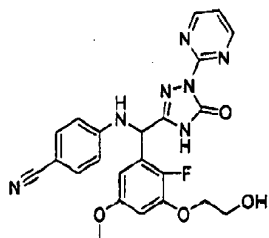
¹H-NMR (CD₃OD) δ 0,08 (s, 6H) 0,87 (s, 9H) 3,65 (s, 3H) 3,94-4,01 (m, 2H) 4,07-4,12 (m, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,61 (dd,

J=2,8, 4,8Hz, 1H) 6,67 (dd, J=2,8, 6,8Hz, 1H) 6,80 (d, J=9,2Hz, 2H) 7,36 (t, J=4,8Hz, 1H) 7,45 (d, J=9,2Hz, 2H) 8,78 (d, J=4,8Hz, 2H)

Espectrometria de massa (ESI) m/z 592 (M+H)⁺

(181c) 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)benzonitrilo

[Fórmula química 469]

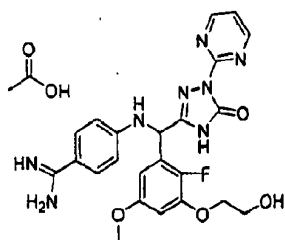


Depois de dissolvidos 3,4 g de 4-([3-[2-(t-butildimetilsilanilo)etoxi]-2-fluoro-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)benzonitrilo em 100 ml de ácido acético, adicionaram-se 5 ml de água e a mistura foi agitada de um dia para o outro a 50° C. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica NAM (metanol-acetato de etilo) para se obter o composto em epígrafe (2,25 g) sob a forma de um sólido amarelo claro. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 3,73 (s, 3H) 3,88 (t, J=4,8Hz, 2H) 4,11 (t, J=4,8Hz, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,61 (dd, J=2,8, 4,8Hz, 1H) 6,68 (dd, J=2,8, 6,8Hz, 1H) 6,80 (d, J=8,8Hz, 2H) 7,36 (t, J=4,8Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,8Hz, 2H) 8,78 (d, J=4,8Hz, 2H)

Espectrometria de massa (ESI) m/z 478 (M+H)⁺

(181d) Acetato de 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina

[Fórmula química 117]



A uma solução de 2,25 g acetato de 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzonitrilo em 30 ml de piridina adicionaram-se 1,5 ml de trietilamina e 30 ml de uma solução aquosa a 20 % de sulfureto de amónio e a mistura foi agitada de um dia para o outro a 60° C sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi concentrada, adicionou-se ácido acético ao resíduo e a mistura foi novamente concentrada.

O resíduo foi lavado com um solvente misto de acetato de etilo-metanol para render 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)tiobenzamidina (2,00 g) sob a forma de um sólido amarelo claro.

Depois de suspendidos 2 g deste composto em 25 ml de acetonitrilo, adicionaram-se 652 mg de $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente, adicionaram-se mais 315 mg de $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ e prosseguiu-se a agitação durante 30 minutos. Seguidamente,

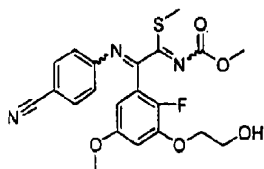
adicionaram-se 20 ml de isopropanol e 0,83 ml de 1,1,3,3-tetrametildissilazano à mistura reaccional, a qual foi depois agitada de um dia para o outro a 60° C. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia líquida de elevado desempenho em fase inversa (acetonitrilo-água, 0,1 % de ácido acético) para render um produto bruto (1,128 g). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,82-3,94 (m, 2H) 4,02-4,16 (m, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,57-6,70 (m, 2H) 6,85 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 7,30 (t, $J=5,2\text{Hz}$, 1H) 7,61 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 8,76 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 2H)

Espectrometria de massa (ESI) m/z 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 182: Trifluoroacetato do ácido 4-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

(182a) éster metílico do ácido {2-(4-cianofenilimino)-2-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-1-metilsulfaniletidene]carbâmico

[Fórmula química 471]



Depois de adicionar 0,09 ml de ácido acético e 1,3 ml de TBAF (1,0 M, solução THF) a uma solução de 616 mg de éster metílico do ácido (2-{3-[2-(t-butildimetilsilanilo)etoxi]-2-fluoro-5-metoxifenil}-2-(4-cianofenilimino)-1-metilsulfaniletideno)carbâmico

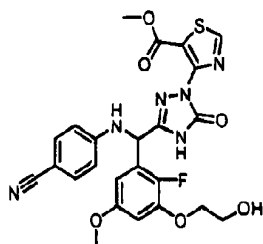
(exemplo (181a)) em 5 ml de THF, a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Foi adicionado cloreto de amónio aquoso, saturado à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (heptano-acetato de etilo) para se obter o composto em epígrafe (394 mg, mistura isomérica) sob a forma de um sólido amarelo claro. ^1H -RMN (CDCl_3) Dois isómeros principais:

δ 2,47 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,67 (s, 3H) 3,90-3,96 (m, 2H) 4,13 (t, $J=4,4\text{Hz}$, 2H) 6,16 (t, $J=3,2\text{Hz}$, 1H) 6,54 (dd, $J=3,2, 6,4\text{Hz}$, 1H) 6,82 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H) 7,51 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H)

δ 2,34 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,96-4,01 (m, 2H) 4,04 (t, $J=4,4\text{Hz}$, 2H) 6,73 (dd, $J=3,2, 6,4\text{Hz}$, 1H) 6,97 (t, $J=3,2\text{Hz}$, 1H) 7,09 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H) 7,62 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H)

(182b) éster metílico do ácido 4-(3-((4-cianofenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-5-oxo--4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il)triazol-5-carboxílico

[Fórmula química 472]



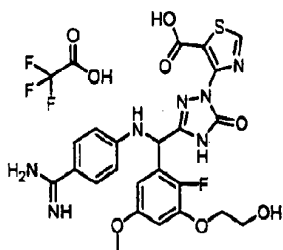
Depois de adicionar 153 mg de éster metílico do ácido 4-hidrazinotiazol-5-carboxílico (exemplo (162c)) e 600 µl de trietilamina a uma solução de 394 mg de éster metílico do ácido {2-(4-cianofenilimino)-2-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)-1-metilsulfaniletiledeno]carbâmico em 6 ml de THF, a mistura foi agitada a 60° C durante 4 horas, sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi concentrada, o resíduo foi dissolvido em 5 ml de DMF, adicionaram-se 600 µl de trietilamina e a mistura foi agitada de um dia para o outro a 85° C.

A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em 10 ml de solvente misto de metanol:THF = 1:1. Depois de adicionar 500 µl de ácido acético e 700 mg de cianotriboro-hidrato de sódio à solução a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 19 horas. Foi adicionada água à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e depois foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica NAM (metanol-acetato de etilo) para se obter o composto em epígrafe (375 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,88 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H) 4,10 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,60-6,62 (m, 1H) 6,66-6,70 (m, 1H) 6,80 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 7,45 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 9,15 (s, 1H)

(182c) Trifluoroacetato do ácido 4-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il)triazol-5-carboxílico

[Fórmula química 473]



Depois de dissolvidos 375 mg de éster metílico do ácido 4-(3-{(4-cianofenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]triazol-1-il)triazol-5-carboxílico em 10 ml de THF, adicionaram-se 694 μl de solução de hidróxido de sódio aquosa 5N e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Depois de adicionar 800 μl de ácido clorídrico 5N e água à mistura reaccional, procedeu-se à extracção com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e depois foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O agente excicante foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do resíduo em 8 ml de etanol adicionaram-se 241 mg de cloreto de hidroxilamónio e 677 μl de

triethylamina e a mistura foi agitada a 70° C durante 18 horas sob atmosfera de azoto.

A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em 10 ml de ácido acético. Depois de adicionar 500 ml de ácido acético e 100 mg de paládio-carbono a 10 % (hidratado) à solução a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, sob atmosfera de hidrogénio. A mistura reaccional foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia líquida de elevado desempenho em fase inversa (acetonitrilo-água, 0,1 % de ácido trifluoroacético) para render um produto bruto (260 mg). Espectrometria de massa (ESI) m/z 544 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,88 (br,s, 2H) 4,10 (br,s, 2H) 6,00 (s, 1H) 6,59-6,61 (br,s, 1H) 6,68 (br,d, J=6,8Hz, 1H) 6,86 (d, J=8,4Hz, 2H) 7,63 (d, J=8,4Hz, 2H) 8,28 (br,s, 1H) 8,80 (br,s, 1H) 9,13 (s, 1H)

(Ensaio Farmacológico Exemplo 1)

[Actividade inibidora contra o factor de coagulação VIIa]

(1) Método

Foram preparadas soluções de dimetilsulfóxido (DMSO) com compostos da invenção a uma concentração de 10 mmol/L (10 mmol/L de soluções do composto).

Uma embalagem de tris-hidroximetilaminometano-preset (doravante designado "Tris preset") (produto da Sigma Corp., N° do catálogo T8293), 8,8 g de cloreto de sódio (NaCl) e 1 g de albumina de soro de bovino (doravante abreviado por "BSA") foram dissolvidos em 1 L de água para

preparar um tampão Tris-BSA (100 mmol/L de Tris, 0,15 mol/L de NaCl, 0,1 % de BS, pH 7,4). Este tampão Tris-BSA (180 μ L) foi adicionado à solução de composto de 10 mmol/L mencionada (20 μ L). Foi preparada uma série de diluição 10 x para esta mistura, utilizando o tampão Tris-BSA anteriormente mencionado e foram preparadas soluções com o composto a concentrações de 1,0 mmol/L, 100, 10, 1, 0,1, 0,01 e 0,001 μ mol/L (1,0 mmol-0,001 μ mol/L de soluções do composto). Como controlo, foi preparada uma solução mediante diluição 10 x de DMSO com tampão Tris-BSA doravante designada "solução controlo 10 %").

Depois de dissolver um pacote de Tris preset, NaCl (8,8 g) e BSA (1 g) em água (cerca de 900 mL), adicionaram-se 1 mol/L de cloreto de cálcio aquoso (CaCl_2) (15 mL) e 1 mg/mL de cefalina aquosa (30 mL) e adicionou-se água até perfazer um volume total de 1 L. Adicionou-se a esta solução uma amostra de factor tecidual humano (doravante designado "FT") (produto da Calbiochem, N° do catálogo 612151) (450 μ g) até atingir uma concentração de amostra de FT de 10 nmol/L e depois adicionou-se uma amostra purificada de factor de coagulação VIIa humano (doravante, "factor VIIa") (produto de Enzyme Research Laboratories, N° catálogo HFVIIa) (250 μ g) até uma concentração de amostra purificada de factor VIIa de 5 nmol/L, para preparar uma solução enzimática (100 mmol/L de Tris-HCl 0,15 mol/L NaCl, 15 mmol/L CaCl_2 , 30 μ g/mL de cefalina, 1 mg/mL de BSA, 10 nmol/L de FT, 5 nmol/L de factor VIIa). A 110 μ L desta solução enzimática adicionaram-se 15 μ L de cada uma das soluções de composto 1,0 mmol-0,001 μ mol/L e depois 25 μ L de uma solução substrato cromogénica sintética de 1,0 mmol/L Spectrozyme FVIIa, produto da American Diagnostica,

Nº do catálogo 217L) e a mistura foi deixada repousar à temperatura ambiente durante 40 minutos. Em seguida, foi quantificada a 4-nitroanilida libertada na solução por espectrofotometria (405 nm). Foi realizada uma medição de controlo do mesmo modo, utilizando a solução de controlo a 10 % em vez da solução do composto.

Esta medição produziu a inibição da reacção enzimática na presença de 100 $\mu\text{mol/L}$ a 0,1 nmol/L de cada composto da invenção.

A inibição da reacção enzimática em cada concentração do composto foi submetida a análise de regressão não-linear e foi calculado o valor de IC_{50} da actividade inibidora de cada composto em comparação com o factor de coagulação VIIa.

(2) Resultados

Os quadro 2 e 3 apresentam os valores IC_{50} (FVIIa IC_{50} (μM)) da actividade inibidora de cada composto em comparação com o factor de coagulação VIIa.

Aplicabilidade Industrial

Uma vez que os compostos da invenção possuem excelentes efeitos supressores da coagulação do sangue e são mais seguros, com uma estabilidade fisico-química adequada, são úteis como medicamentos e especialmente como agentes terapêuticos e/ou profiláticos para doenças associadas à formação de trombos.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista das referências citadas pelo requerente serve apenas para conveniência do leitor. Esta lista não faz parte do documento da patente europeia. Apesar da compilação cuidadosa das referências, os erros ou as omissões não podem ser excluídos e o IEP rejeita toda a responsabilidade a este respeito.

Documentos de patente citados na descrição:

- EP 1078917 A
- WO 0058346 A
- WO 0066545 A
- WO 0035858 A
- WO 0041531 A

Literatura, não relacionada com patentes, citada na descrição:

- Tetrahedron, 1999, vol. 55, 6219
- Johannes Ruef ; Hugo A Katus. New antithrombotic drugs on the horizon. Expert Opin. Investig. Drugs, 2003, vol. 12 (5), 781-797
- Mattias Belting et al. Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling. Nature Medicine, 2004, vol. 10 (5), 502-509
- X Jiang et al. Formation of tissue factor-factor Vila-factor Xa complex promotes cellular signaling and migration of human breast cancer cells. J Thromb Haemost, 2004, vol. 2, 93-101

- Hembrough TA.; Swartz GM.; Papathanassiu A.; Vlasuk GP.; Rote WE.; Green SJ.; Pribluda

VS. Tissue factor/factor Vlla inhibitors block angiogenesis and tumor growth through a nonhemostatic mechanism. *Cancer Research*, 2003, vol. 63 (11), 2997-3000

- SYNLETT, 1997, 115-116

- T.W. Greene. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons

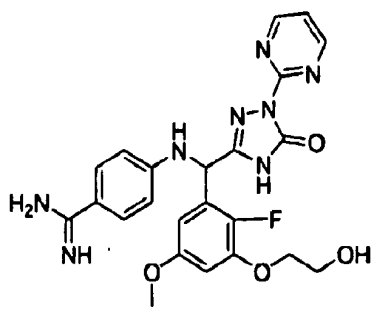
- Jikken Kagaku Koza. The Chemical Society of Japan, Maruzen Publishing, vol. 20, 282-284

- Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44,8697-8700

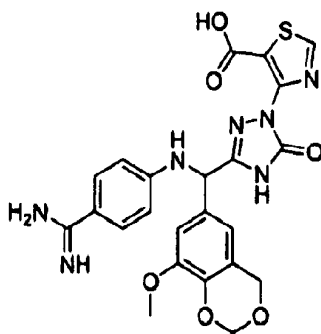
- Tetrahedron Letters, 1995, vol. 36,4471 -4474

REIVINDICAÇÕES

1. Composto seleccionado de 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)benzamidina

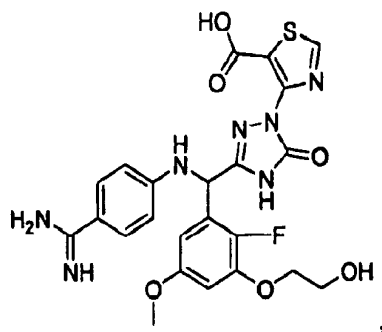


- ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]-dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico



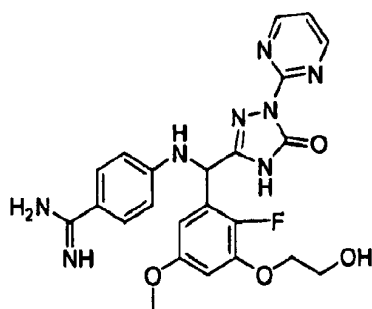
e

- ácido 4-(3-{(4-carbamimidoilfenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico



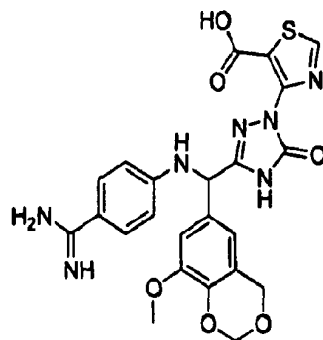
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é 4-
({[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-
-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-
-il)metil}amino)benzamidina



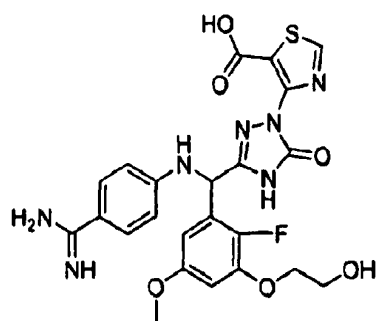
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Composto de acordo com a reivindicação, o qual é ácido
4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metoxi-4H-
benzo[1,3]-dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-di-hidro-
-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico



ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

4. Composto de acordo com a reivindicação, o qual é ácido 4-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico



ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

5. Medicamento que compreende um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um seu sal farmacologicamente aceitável.
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um seu sal farmacologicamente aceitável destinado a utilização no tratamento terapêutico ou profilático de uma doença associada à formação de trombos.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para utilização no tratamento terapêutico ou profilático de uma doença seleccionada do grupo constituído por trombose, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfarte cerebral, enfarte do miocárdio, síndrome coronária aguda, reestenose vascular, síndrome da coagulação intravascular disseminada e tumor maligno.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para utilização no tratamento terapêutico ou profilático de uma doença seleccionada do grupo constituído por trombose, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfarte cerebral, enfarte do miocárdio, síndrome coronária aguda, reestenose vascular e síndrome da coagulação intravascular disseminada.