

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

(21) **PI0609382-5 A2**



(22) Data de Depósito: 20/03/2006  
(43) Data da Publicação: 30/03/2010  
(RPI 2047)

(51) *Int.Cl.*:  
C07D 495/04 (2010.01)  
A61K 31/429 (2010.01)  
A61P 35/00 (2010.01)

(54) Título: **DERIVADOS DA TIENOPIRIDINONA COMO INIBIDORES DO FATOR INIBITÓRIO DE MIGRAÇÃO DE MACRÓFAGOS**

(30) Prioridade Unionista: 24/03/2005 US 60/665.236, 04/11/2005 US 60/733.657, 04/11/2005 US 60/733.657, 24/03/2005 US 60/665.236

(73) Titular(es): AVANIR PHARMACEUTICALS

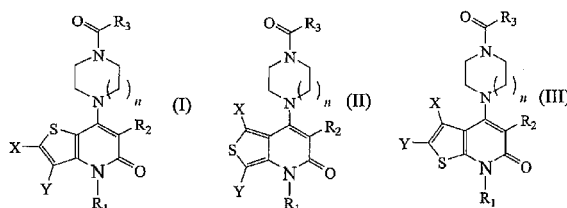
(72) Inventor(es): Jagadish C. Sircar, Sunil Kumar K. C., Timothy James Davis, Wenbin Ying

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2006009932 de 20/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/102191 de 28/09/2006

(57) Resumo: DERIVADOS DA TIENOPIRIDINONA COMO INIBIDORES DO FATOR INIBITÓRIO DE MIGRAÇÃO DE MACRÓFAGOS. São fornecidos inibidores do fator inibitório da migração de macrófagos com uma estrutura de tienopiridinona os quais têm utilidade no tratamento de uma variedade de distúrbios, incluindo o tratamento de condições patológicas associadas com a atividade do fator inibitório de migração de macrófagos. Os inibidores do fator inibitório de migração de macrófagos têm as seguintes estruturas de fórmula (I) (II) , (III) , incluindo formas tais como estereoisômeros, formas livres, sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis seus, solvatos ou combinações de tais formas, em que n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X e Y são conforme aqui definidos. As composições compreendendo um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos juntamente com um veículo farmacologicamente aceitável também são fornecidas, assim como métodos para uso do mesmo.



"DERIVADOS DA TIENOPIRIDINONA COMO INIBIDORES DO  
FATOR INIBITÓRIO DE MIGRAÇÃO DE MACRÓFAGOS"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere aos compostos  
5 orgânicos, por exemplo, derivados da tienopiridinona, que  
são inibidores do fator inibitório de migração de macrófagos  
(MIF).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A linfocina, fator inibitório de migração de  
10 macrófagos (MIF), foi identificada como um mediador da  
função dos macrófagos na defesa do hospedeiro e sua  
expressão é correlacionada com hipersensibilidade tardia,  
imunorregulação, inflamação e imunidade celular. Embora o  
MIF fosse primeiramente caracterizado como sendo capaz de  
15 bloquear a migração de macrófagos, MIF também aparenta  
efetuar a aderência de macrófagos; induzir os macrófagos a  
expressar a interleucina-1-beta, interleucina-6 e o fator de  
necrose tumoral alfa; supra-regular o HLA-DR; aumentar as  
concentrações da óxido nítrico sintase e de óxido nítrico; e  
20 ativar os macrófagos para matar células tumorais de  
*Leishmania donovani* e inibir o crescimento de *Mycoplasma*  
*avium*, por um mecanismo diferente daquele efetuado pelo  
interferon-gama.

Além de seu papel potencial como uma molécula  
25 imunoevasiva, MIF pode agir como um imunoadjuvante quando  
dado com albumina de soro bovino ou HIV gp120 em lipossomas  
ou Freund's incompletos, eliciando a proliferação induzida  
por antígeno comparável com aquela de Freund's completa.

Também, o MIF foi descrito como um regulador contador de glicocorticóides e como um fator angiogênico. Como uma das poucas proteínas que é induzida e não inibida pelos glicocorticóides, ela serve para atenuar os efeitos imunossupressivos dos glicocorticóides. Como tal, ela é vista como um elemento poderoso que regula os efeitos imunossupressivos dos glicocorticóides. Dessa forma, quando suas atividades/expressão gênica são superinduzidas pela administração de excesso de glicocorticóides exógenos (por exemplo, quando o clínico indicou para suprimir a inflamação, a imunidade e semelhantes), há uma toxicidade significativa porque o próprio MIF exacerba a resposta inflamatória/imune. Ver Bucala et al, Ann. Rep. Med. Chem. 33: 243-252, 1998.

O interesse no desenvolvimento dos inibidores do MIF deriva da observação de que o MIF é conhecido por sua atividade da citocina concentrando macrófagos em sítios de infecção, e pela imunidade mediada por células. Além disso, MIF é conhecido como um mediador da aderência, fagocitose e atividade tumoricida dos macrófagos. Dessa forma, a inibição do MIF resulta na inibição indireta das citocinas, fatores de crescimento, quimiocinas e linfocinas que o macrófago pode de outra forma trazer para um sítio de inflamação.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Uma vez que o MIF foi identificado numa variedade de tecidos e foi associado com numerosos eventos patológicos, existe uma necessidade por composições farmacêuticas compreendendo inibidores do MIF, assim como métodos

5

10



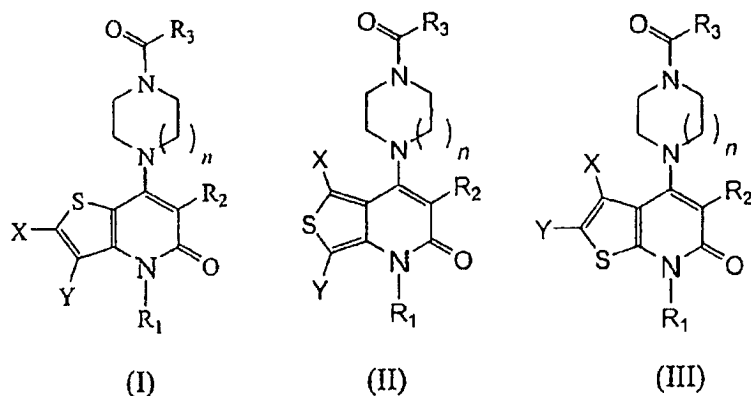
15

20

hospedeiro (rejeição tecidual), dermatite atópica, artrite reumatóide, doença do intestino inflamatória, otite médio, doença de Crohn, síndrome do estresse respiratório agudo, hipersensibilidade do tipo tardia e outras.

5 Métodos terapêuticos incluem a administração de uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores do MIF conforme fornecidos pelas modalidades preferidas, preferi-  
velmente na forma de uma composição farmacêutica, a um  
paciente necessitado disso. Composições farmacêuticas são  
10 fornecidas contendo um ou mais inibidores do MIF ou  
modalidades preferidas juntamente com veículo(s) e/ou  
diluente(s) farmacêuticamente aceitável / aceitáveis.

Concordantemente, num primeiro aspecto, um  
composto é fornecido com estrutura (I), estrutura (II) ou  
15 estrutura (III):



ou um estereoisômero, ou um sal, éster ou solvato  
seu farmacêuticamente aceitável, em que  $R_1$  é hidrogênio,  
alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x-(\text{aril } C_{6-18})$ , ou  $-(CH_2)_x-(\text{heterociclo de 5 a 7 membros})$ , em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-  
20 substituído ou substituído com pelo menos um dentre  
halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou

di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; R<sub>2</sub> é -NO, -NO<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(alquil C<sub>1-6</sub>), -C(=O)-N(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-(heterociclo de 5-7 membros), -C(=O)-(heterociclo de 5-7 membros), -C(=O)-N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>N-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>), -CN, -C(=O)O-(alquil C<sub>1-6</sub>) ou -OC(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>); R<sub>3</sub> é alquil C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(aril C<sub>6-18</sub>) ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(heterociclo de 5-7 membros), em que y é de 0 a 4, e em que R<sub>3</sub> é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila, -C(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>), -CN, -C(=O)O-(alquil C<sub>1-6</sub>), -OC(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>), ceto, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; X é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; Y é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e n é 0, 1 ou 2.

15                Numa modalidade do primeiro aspecto, R<sub>3</sub> é tiofenil, furanil, 4-hidroxifenil, 4-metoxifenil ou 5-F-tiofenil. Numa modalidade do primeiro aspecto, R<sub>2</sub> é -CN, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ou -C(=O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Numa modalidade do primeiro aspecto, X é hidrogênio, e/ou Y é hidrogênio. Numa  
20 modalidade do primeiro aspecto, n é 1. Numa modalidade do primeiro aspecto, o composto está na forma de um sal. Numa modalidade do primeiro aspecto, o composto é para uso como uma composição farmacêutica.

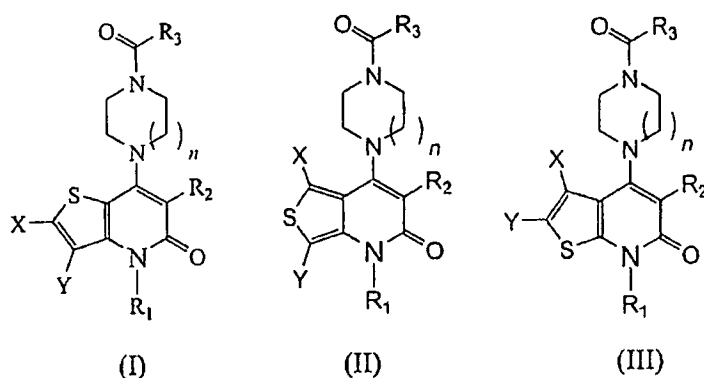
25                Numa modalidade do primeiro aspecto, uma composição farmacêutica é fornecida compreendendo um composto do primeiro aspecto em associação com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Numa modalidade do primeiro aspecto, uma composição farmacêutica é fornecida compre-

endendo um composto do primeiro aspecto e pelo menos um agente farmacêuticamente ativo adicional.

5 Numa modalidade do primeiro aspecto, o uso de um composto do primeiro aspecto para a produção de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio mediado pelo fator inibitório de migração de macrófago é fornecido.

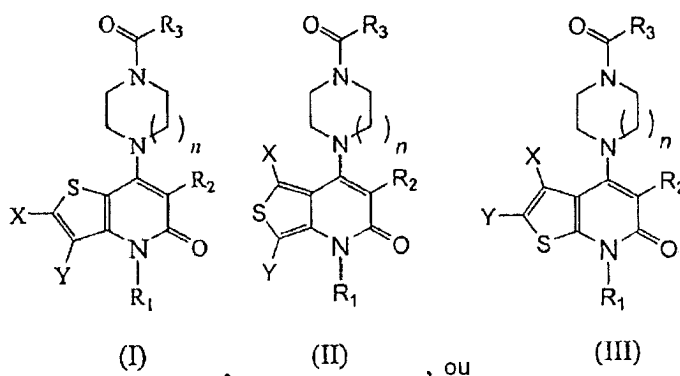
10 Numa modalidade do primeiro aspecto, é fornecido um método para tratar uma doença ou distúrbio tal como inflamação, choque séptico, artrite, câncer, síndrome da angústia respiratória aguda, doença inflamatória, artrite reumatóide, osteoartrite, doença do intestino inflamatória, asma, doença auto-imune, doença de Lyme, Lupos, síndrome da imunodeficiência adquirida, diabetes, esclerose múltipla, 15 falência cardíaca congestiva, restenose de doença cardiovascular e aterosclerose, o método compreendendo a administração a um paciente necessitado disso de uma quantidade eficaz do composto do primeiro aspecto. O método também pode compreender a administração de um composto do primeiro 20 aspecto juntamente com outro agente farmacêuticamente ativo, seja simultaneamente ou em seqüência.

Num segundo aspecto, uma composição farmacêutica é fornecida compreendendo um composto com a estrutura (I), a estrutura (II) ou a estrutura (III):



ou um estereoisômero, ou um sal, éster ou solvato seu farmacologicamente aceitável, em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x$ -(aril  $C_{6-18}$ ), ou  $-(CH_2)_x$ -(heterociclo de 5 a 7 membros), em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $R_2$  é  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-C(=O)-NH$ (alquil  $C_{1-6}$ ),  $-C(=O)-N$ (alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ ,  $-C(=O)-NH$ -(heterociclo de 5-7 membros),  $-C(=O)$ -(heterociclo de 5-7 membros),  $-C(=O)-N[(CH_2)_2]_2N-CH_3$ ,  $-C(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-CN$ ,  $-C(=O)O$ -(alquil  $C_{1-6}$ ) ou  $-OC(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ );  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y$ -(aril  $C_{6-18}$ ) ou  $-(CH_2)_y$ -(heterociclo de 5-7 membros), em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-CN$ ,  $-C(=O)O$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-OC(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ), ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $X$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $Y$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; e  $n$  é 0, 1 ou 2; em combinação com um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável.

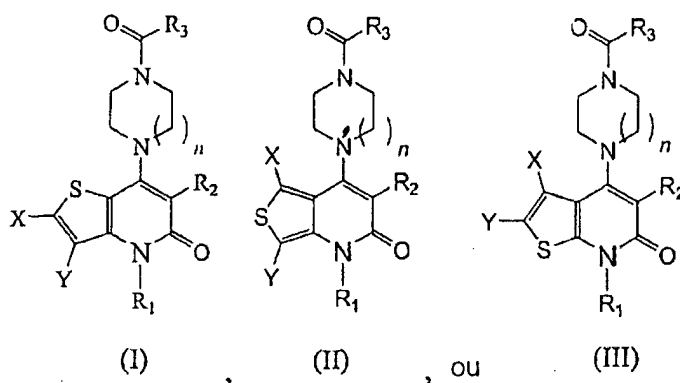
Num terceiro aspecto, um método para reduzir a atividade do fator inibitório de migração de macrófagos num paciente necessitado dele é fornecido, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um  
5 composto com a estrutura:



ou um estereoisômero, ou um sal, éster ou solvato farmacêuticamente aceitável seu, em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x$ -(aril  $C_{6-18}$ ), ou  $-(CH_2)_x$ -(heterociclo de 5 a 7 membros), em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-  
10 substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $R_2$  é  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-C(=O)-NH$ (alquil  $C_{1-6}$ ),  $-C(=O)-N$ (alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ ,  $-C(=O)-NH$ -(heterociclo de 5-7 membros),  $-C(=O)$ -(heterociclo de 5-7 membros),  
15  $-C(=O)-N[(CH_2)_2]_2N-CH_3$ ,  $-C(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-CN$ ,  $-C(=O)O$ -(alquil  $C_{1-6}$ ) ou  $-OC(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ );  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y$ -(aril  $C_{6-18}$ ) ou  $-(CH_2)_y$ -(heterociclo de 5-7 membros), em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  
20  $-C(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-CN$ ,  $-C(=O)O$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-OC(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ), ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$

ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; X é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; Y é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e n é 0, 1 ou 2.

- 5 Num quarto aspecto, é fornecido um método para tratar uma doença ou um distúrbio num animal, o método compreendendo a administração ao animal de uma quantidade eficaz de um composto com a estrutura:



- ou um estereoisômero, ou um sal, éster ou solvato
- 10 farmaceuticamente aceitável seu, em que R<sub>1</sub> é hidrogênio, alquil C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-(aril C<sub>6-18</sub>), ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-(heterociclo de 5 a 7 membros), em que x é de 0 a 4, e em que R<sub>1</sub> é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou
- 15 di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; R<sub>2</sub> é -NO, -NO<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(alquil C<sub>1-6</sub>), -C(=O)-N(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-(heterociclo de 5-7 membros), -C(=O)-(heterociclo de 5-7 membros), -C(=O)-N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>N-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>), -CN, -C(=O)O-(alquil C<sub>1-6</sub>) ou -OC(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>); R<sub>3</sub> é alquil C<sub>1-8</sub>,
- 20 -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(aril C<sub>6-18</sub>) ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(heterociclo de 5-7 membros), em que y é de 0 a 4, e em que R<sub>3</sub> é não-substituído ou

substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila, -  
 C(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>), -CN, -C(=O)O-(alquil C<sub>1-6</sub>), -OC(=O)-  
 (alquil C<sub>1-6</sub>), ceto, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>  
 ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; X é hidrogênio, halogênio, alquil  
 5 C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; Y  
 é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino  
 C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e n é 0, 1 ou 2.

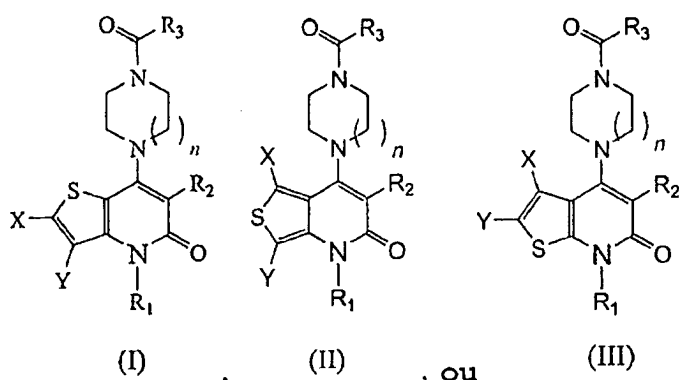
10 Numa modalidade do quarto aspecto, a doença ou  
 distúrbio é inflamação, choque séptico, artrite, câncer,  
 síndrome de angústia respiratória aguda, uma doença  
 inflamatória, artrite reumatóide, osteoartrite, doença do  
 intestino inflamatória, asma, um distúrbio auto-imune,  
 diabetes ou esclerose múltipla.

15 Numa modalidade do quarto aspecto, uma resposta  
 imune é suprimida.

Numa modalidade do quarto aspecto, a angiogênese é  
 diminuída.

20 Numa modalidade do quarto aspecto, a doença é  
 associada com níveis de glicocorticóides excessivos, por  
 exemplo, doença de cushing.

25 Num quinto aspecto, uma composição farmacêutica é  
 fornecida para tratar uma doença ou distúrbio em que o fator  
 inibitório de migração de macrófagos é patogênico, a  
 composição farmacêutica compreendendo um composto de  
 estrutura (I), (II) ou (III):



ou um estereoisômero, ou um sal, éster ou solvato farmacêuticamente aceitável seu, em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x-(\text{aril } C_{6-18})$ , ou  $-(CH_2)_x-(\text{heterociclo de 5 a 7 membros})$ , em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-

5 substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $R_2$  é  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-C(=O)-NH(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-C(=O)-N(\text{alquil } C_{1-6})_2$ ,  $-C(=O)-NH-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-C(=O)-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,

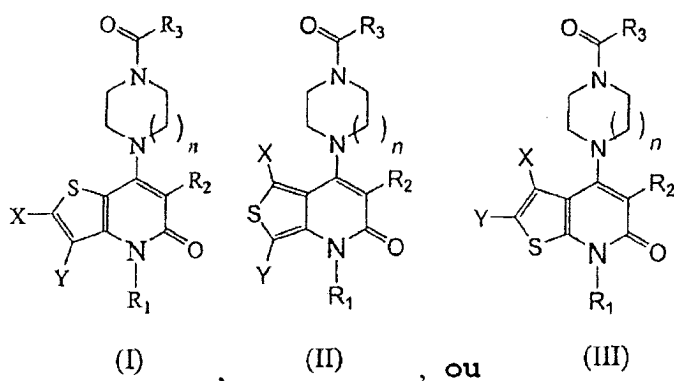
10  $-C(=O)-N[(CH_2)_2]_2N-CH_3$ ,  $-C(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(\text{alquil } C_{1-6})$  ou  $-OC(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ;  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y-(\text{aril } C_{6-18})$  ou  $-(CH_2)_y-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ , em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,

15  $-C(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-OC(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ , ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $X$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $Y$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino

20  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; e  $n$  é 0, 1 ou 2.

Num sexto aspecto, uma composição farmacêutica é fornecida para tratar uma doença ou distúrbio em que o fator

inibitório de migração de macrófagos é patogênico, a composição farmacêutica compreendendo um composto de estrutura (I), (II) ou (III) juntamente com um fármaco para tratar a doença ou o distúrbio, em que o fármaco não tem  
5 atividade inibitória do MIF mensurável, e em que as estruturas (I), (II) e (III) são como se segue:



ou um estereoisômero, ou um sal, éster ou solvato farmacêuticamente aceitável seu, em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x-(\text{aril } C_{6-18})$ , ou  $-(CH_2)_x-(\text{heterociclo de 5 a 7 membros})$ , em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$  amino;  $R_2$  é  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-C(=O)-NH(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-C(=O)-N(\text{alquil } C_{1-6})_2$ ,  $-C(=O)-NH-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-C(=O)-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-C(=O)-N[(CH_2)_2]_2N-CH_3$ ,  $-C(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(\text{alquil } C_{1-6})$  ou  $-OC(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ;  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y-(\text{aril } C_{6-18})$  ou  $-(CH_2)_y-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ , em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou  
15 substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-OC(=O)-$   
20

(alquil C<sub>1-6</sub>), ceto, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; X é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; Y é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e n é 0, 1 ou 2.

Numa modalidade do sexto aspecto, a doença ou distúrbio é inflamação, choque séptico ou artrite reumatóide e o fármaco é um esteróide.

Numa modalidade do sexto aspecto, a doença ou distúrbio é asma ou angústia respiratória aguda, e o fármaco é um corticosteróide, por exemplo, cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona, betametasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, fosfato sódico de dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, triamcinolona acetona, betametasona, fluocinolona, fluocinonida, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, desonida, desoximetasona, fluocinolona, triamcinolona, triamcinolona acetona, propionato de clobetasol ou dexametasona.

Numa modalidade do sexto aspecto, a doença ou distúrbio é asma ou angústia respiratória aguda, e o fármaco é beclometasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, uma azatadina, carbinoxamina/pseudoefedrina, cetirizina, ciproheptadina, dexclorfeniramina, fexofenadina, loratadina, prometazina, tripelenamina, bromfeniramina, colofeniramina, clemastina, difenidramina ou epinefrina.

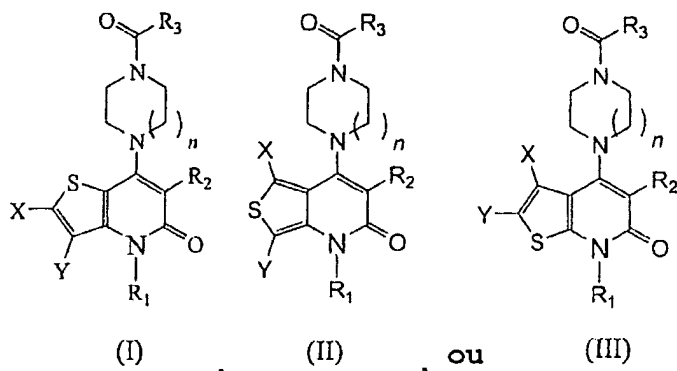
Numa modalidade do sexto aspecto, a doença ou distúrbio é a doença do intestino irritável, e o fármaco é azatioprina ou um corticosteróide.

5 Numa modalidade do sexto aspecto, a doença ou distúrbio é câncer, e o fármaco é paclitaxel.

10 Numa modalidade do sexto aspecto, a doença ou distúrbio é um distúrbio imune e o fármaco é m composto imunossupressor. O distúrbio imune pode ser a doença de Lyme, Lupos ou síndrome da imunodeficiência adquirida. O fármaco pode ser um inibidor da protease, um inibidor da transcriptase reversa de nucleosídeo, um inibidor da transcriptase reversa de nucleotídeo, um inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídico, um modificador da resposta biológica, um composto que inibe ou interfere com o  
15 fator de necrose tumoral ou um antiviral. Exemplos de fármacos incluem indinavir, amprenavir, saquinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir zidovudina, abacavir, lamivudina, idanosina, zalcitabina, estavudina, tenofovir disoproxil fumarato delavirdina, efavirenz, nevirapina,  
20 etanercept, infliximab, amivudina ou zidovudina.

Num sétimo aspecto, uma composição farmacêutica é fornecida para tratar uma doença ou distúrbio em que o fator inibitório de migração de macrófagos é patogênico, a composição farmacêutica compreendendo um composto de  
25 estrutura (I), (II) ou (III), e um fármaco tal como um fármaco antiinflamatório não-esteroidal, um fármaco antiinfecção, um beta estimulante, um esteróide, uma antiistamina, um fármaco anticâncer, um fármaco de asma, um

fármaco de sepse, um fármaco de artrite ou um fármaco imunossupressor, e em que as estruturas (I), (II) e (III) são como se segue:



ou um estereoisômero, ou um sal, éster ou solvato

5 farmaceuticamente aceitável seu, em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x-(\text{aril } C_{6-18})$ , ou  $-(CH_2)_x-(\text{heterociclo de 5 a 7 membros})$ , em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou

10 di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $R_2$  é  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-C(=O)-NH(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-C(=O)-N(\text{alquil } C_{1-6})_2$ ,  $-C(=O)-NH-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-C(=O)-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-C(=O)-N[(CH_2)_2]_2N-CH_3$ ,  $-C(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(\text{alquil } C_{1-6})$  ou  $-OC(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ;  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,

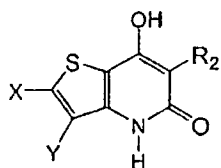
15  $-(CH_2)_y-(\text{aril } C_{6-18})$  ou  $-(CH_2)_y-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ , em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-OC(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ , ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$

20 ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $X$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $Y$

é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e n é 0, 1 ou 2. O beta estimulante pode ser um broncodilatador, um corticosteróide inalatório ou um hormônio. O corticosteróide inalatório pode ser uma beclometasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona, prednisona, prednisolona ou metilprednisolona. O antiistamínico pode ser uma azatadina, carbinoxamina/pseudoefedrina, cetirizina, ciproepatidina, dexclorfeniramina, fexofenadina, loratadina, prometazina, tripelenamina, bromfeniramina, colofeniramina, clemastina, difenidramina ou epinefrina. O esteróide pode ser cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona, betametasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, fosfato de sódio de dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, triamcinolona acetona, betametasona, fluocinolona, fluocinonida, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, desonida, desoximetasona, fluocinolona, triamcinolona, triamcinolona acetona, propionato de clobetasol ou dexametasona. O fármaco anti-infeccioso pode ser um antielmíntico, uma aminociclosida, um antibiótico antifúngico, uma cefalosporina, um antibiótico beta-lactâmico, cloranfenicol, um macrolídeo, uma penicilina, uma tetraciclina, bacitracina, clindamicina, colistimetato de sódio, sulfato de polimixina b, vancomicina, antivirais, aciclovir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, ganciclovir, indinavir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, estavudina, valaciclovir, valganciclovir, zidovudina, uma quinolona, uma sulfonamida, furazolidona,

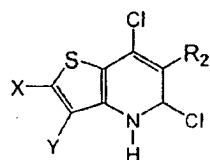
metronidazol, pentamidina, sulfanilamida cristalina, gatifloxacina, sulfametoxazol/trimetoprima, mebendazol, gentamicina, neomicina, tobramicina, anfotericina b, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, cetoconazol, nistatina, micatina, tolnaftato, cefaclor, cefazolina, cefotaxima, 5 ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina, cefotetan, meropenem, azitromicina, claritromicina, eritromicina, sal sódico de penicilina G, amoxicilina, ampicilina, dicloxacilina, nafcilina, piperacilina, ticarcilina, doxiciclina, 10 minociclina, tetraciclina, ciprofloxacina, levofloxacina, sulfadiazina, sulfisoxazol ou dapsona. O fármaco anti-inflamatório não-esteroidal pode ser celecoxib, rofecoxib, aspirina, celecoxib, trisalicilato de magnésio colina, diclofenaco potássico, diclofenaco sódico, diflunisal, 15 etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolac, ácido melenâmico, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroxicam, rofecoxib, salsalato, sulindac ou tolmetina.

Num oitavo aspecto, é fornecido um processo para 20 preparar um composto de Fórmula (I-7) para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir  $\text{POCl}_3$  com um composto de Fórmula (I-3)



Fórmula (I-3)

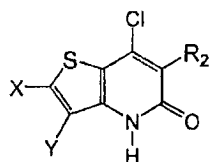
em que  $R_2$  é  $-\text{NO}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{alquil } C_{1-6})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{N}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{alquil } C_{1-6})$  ou  $-\text{OC}(=\text{O})-(\text{alquil } C_{1-6})$ ; em que X é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di(alquil  $C_{1-6})$ amino; e em que Y é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di(alquil  $C_{1-6})$ amino; produzindo dessa forma um composto de fórmula (I-4):



Fórmula (I-4)

;

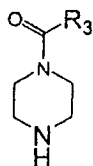
reagindo o composto de Fórmula (I-4) com  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , produzindo dessa forma um composto de Fórmula (I-5):



Fórmula (I-5)

; e

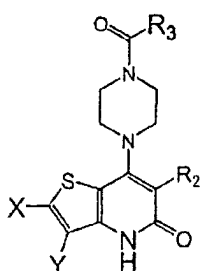
reagindo o composto de Fórmula (I-5) com um composto de Fórmula (I-6)



Fórmula (I-6)

em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(\text{CH}_2)_x-(\text{aril } C_{6-18})$  ou  $-(\text{CH}_2)_y-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ , em que y é de 0 a 4, e

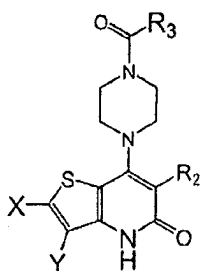
em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)-(alquil\ C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(alquil\ C_{1-6})$ ,  $-OC(=O)-(alquil\ C_{1-6})$ , ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino;  
5 produzindo dessa forma um composto de Fórmula (I-7):



Fórmula (I-7)

em que o composto de Fórmula (I-7) é adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

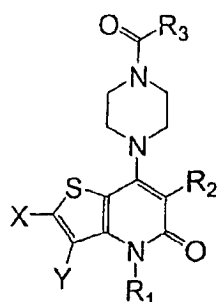
Num nono aspecto, é fornecido um processo para  
10 preparar um composto de Fórmula (I-8) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir um composto de Fórmula (I-7):



Fórmula (I-7)

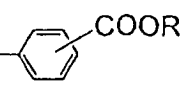
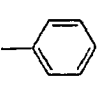
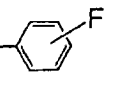
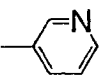
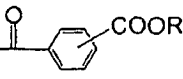
em que  $R_2$  é  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-C(=O)-NH(alquil\ C_{1-6})$ ,  $-C(=O)-N(alquil\ C_{1-6})_2$ ,  $-C(=O)-NH-(heterociclo\ de\ 5-7\ membros)$ ,  $-C(=O)-(heterociclo\ de\ 5-7\ membros)$ ,  $-C(=O)-N[(CH_2)_2]_2N-CH_3$ ,  $-C(=O)-(alquil\ C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(alquil$   
15

$C_{1-6}$  ou  $-OC(=O)-(alquil\ C_{1-6})$ ; em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  
 $-(CH_2)_x-(aril\ C_{6-18})$  ou  $-(CH_2)_y-(heterociclo\ de\ 5-7\ membros)$ ,  
 em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou  
 substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  
 5  $-C(=O)-(alquil\ C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(alquil\ C_{1-6})$ ,  $-OC(=O)-$   
 $(alquil\ C_{1-6})$ , ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$   
 ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; em que  $X$  é hidrogênio, halogênio,  
 alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di(alquil  
 $C_{1-6})$ amino; e em que  $Y$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ ,  
 10 alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di(alquil  $C_{1-6})$ amino; produ-  
 zindo dessa forma um composto de fórmula (I-8):

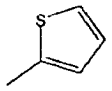


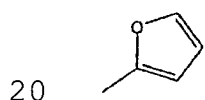
Fórmula (I-8)

em que o composto I-8 é adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

15 Numa modalidade do nono aspecto,  $R_1$  é  
 $-(CH_2)_m-$  ,  $-(CH_2)_m-$  ,  $-(CH_2)_m-$  ,  
 $-(CH_2)_m-$  ,  $-(CH_2)_m-$   ou  $-(CH_2)_m-$  .

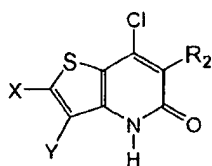
Numa modalidade do nono aspecto,  $R_2$  é  $-C(=O)OCH_2CH_3$  ou  $-CN$ .

Numa modalidade do nono aspecto,  $R_3$  é  ou



Num décimo aspecto, o processo é fornecido para preparar um composto de fórmula (I-7) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir um composto de

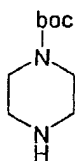
5 fórmula (I-5):



Fórmula (I-5)

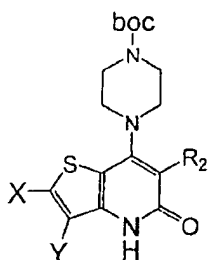
em que  $R_2$  é  $-\text{NO}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{alquil } C_{1-6})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{N}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{alquil } C_{1-6})$  ou  $-\text{OC}(=\text{O})-(\text{alquil } C_{1-6})$ ; em que X é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; e em que Y é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; com um composto de fórmula (I-9):

10



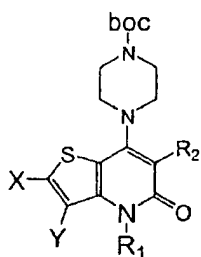
Fórmula (I-9)

15 em que boc é t-butoxicarbonil, produzindo dessa forma um composto de Fórmula (I-10):



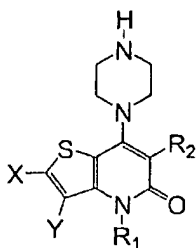
Fórmula (I-10)

reagindo um composto de Fórmula (I-10) com um composto com a fórmula  $R_1-Z$ , em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x-(\text{aril } C_{6-18})$ , ou  $-(CH_2)_x-(\text{heterociclo de 5 a 7 membros})$ , em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; e em que  $Z$  é Cl, Br, I ou  $B(OH)_2$ , produzindo dessa forma um composto de Fórmula (I-11):



Fórmula (I-11)

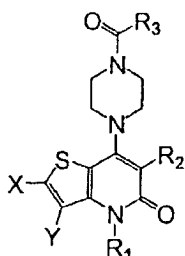
reagindo o composto de Fórmula (I-11) com ácido trifluoracético para produzir um composto de Fórmula (I-12):



Fórmula (I-12)

reagindo o composto de Fórmula (I-12) com  $R_3-C(=O)-Z$ , em que  $Z$  é Cl, Br ou I, ou em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y-(\text{aril } C_{6-18})$ , ou  $-(CH_2)_y-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ , em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-OC(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ , ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$

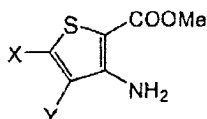
ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; por meio do que um composto de Fórmula (I-8) é obtido:



Fórmula (I-8)

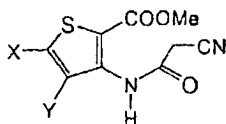
em que o composto de Fórmula (I-8) é adequado para o uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

Num décimo primeiro aspecto, é fornecido um processo para preparar um composto de Fórmula (I-7a) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir metilcianoacetato com um composto de Fórmula (I-13):



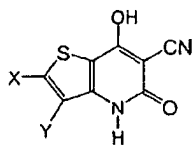
Fórmula (I-13)

em que X é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e em que Y é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; para produzir um composto de Fórmula (I-14):



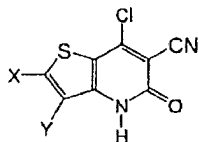
Fórmula (I-14)

reagindo NaOEt com o composto de Fórmula (I-14) para produzir um composto de Fórmula (I-3a):



Fórmula (I-3a)

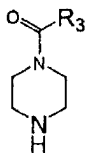
reagindo o composto de Fórmula (I-3a) com POCl<sub>3</sub>, produzindo dessa forma um composto de Fórmula (I-5a):



Fórmula (I-5a)

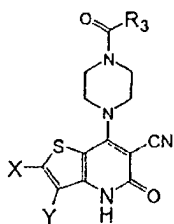
; e

5 reagindo o composto de Fórmula (I-5a) com um composto de Fórmula (I-6):



Fórmula (I-6)

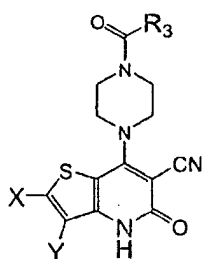
em que R<sub>3</sub> é alquil C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(aril C<sub>6-18</sub>) ou (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(heterociclo de 5-7 membros), em que y é de 0 a 4, e em que R<sub>3</sub> é não-substituído ou substituído com pelo menos um  
10 dentre halogênio, hidroxila, -C(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>), -CN, (=O)O-(alquil C<sub>1-6</sub>), -OC(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>), ceto, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, produzindo dessa forma um composto de Fórmula (I-7a):



Fórmula (I-7a)

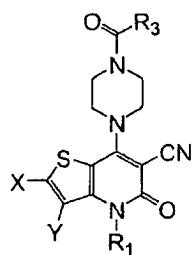
em que o composto de Fórmula (I-7a) é adequado para o uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

Num décimo segundo aspecto, um processo é fornecido para preparar um composto de Fórmula (I-8a) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir um composto de Fórmula (I-7a):



Fórmula (I-7a)

em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y$ -(aril  $C_{6-18}$ ) ou  $(CH_2)_y$ -(heterociclo de 5-7 membros), em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-CN$ ,  $C(=O)O$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-OC(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ), ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; com um composto com a fórmula  $R_1-Z$ , em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x$ -(aril  $C_{6-18}$ ), ou  $-(CH_2)_x$ -(heterociclo de 5 a 7 membros), em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; produzindo dessa forma um composto de Fórmula (I-8a):



Formula (I-8a)

em que o composto de Fórmula (8a) é adequado para o uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

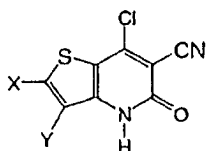
5 Numa modalidade do décimo segundo aspecto,  $R_1$  é

$-(CH_2)_m - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COOR}$ ,  $-(CH_2)_m - \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-(CH_2)_m - \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ,  
 $-(CH_2)_m - \text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ ,  $-(CH_2)_m - \text{C}(=\text{O}) - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COOR}$ , ou  $-(CH_2)_m - \text{C}(=\text{O}) - \text{C}_6\text{H}_5$ .

Numa modalidade do décimo segundo aspecto,  $R_3$  é

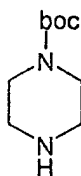
ou

10 Num décimo terceiro aspecto, um processo é fornecido para preparar um composto de Fórmula (I-8a) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir um composto de Fórmula (I-5a):



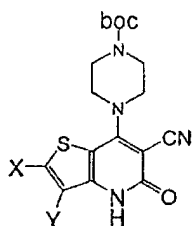
Fórmula (I-5a)

15 em que X é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; e em que Y é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; com um composto de Fórmula (I-9):



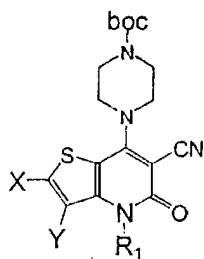
Fórmula (I-9)

em que boc é t-butiloxicarbonil, produzindo dessa forma um composto de Fórmula (I-10):



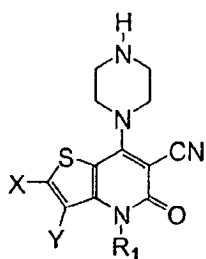
Fórmula (I-10a)

reagindo o composto de Fórmula (I-10) com um composto com a fórmula  $R_1-Z$ , em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x-(\text{aril } C_{6-18})$ , ou  $-(CH_2)_x-(\text{heterociclo de 5 a 7 membros})$ , em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil $C_{1-6}$ ) amino; e em que  $Z$  é Cl, Br, I ou  $B(OH)_2$ , produzindo dessa forma um composto de Fórmula (I-11a):



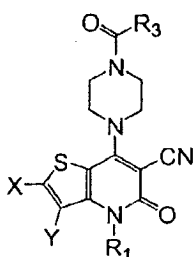
Fórmula (I-11a)

reagindo o composto de Fórmula (I-11a) com ácido trifluoracético para produzir um composto de Fórmula (I-12a):



Fórmula (I-12a)

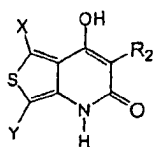
reagindo o composto de Fórmula (I-12a) com  $R_3$ - $C(=O)$ -Z, em que Z é Cl, Br ou I, e em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y$ -(aril  $C_{6-18}$ ) ou  $-(CH_2)_y$ -(heterociclo de 5-7 membros), em que y é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-CN$ ,  $-C(=O)O$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-OC(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ), ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; por meio do que um composto de Fórmula (I-8a) é obtido:



Fórmula (I-8a)

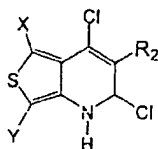
em que o composto de Fórmula (I-18) é adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

Um processo para preparar um composto de Fórmula (II-7) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir  $POCl_3$  com um composto de Fórmula (II-3):



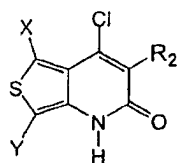
Fórmula (II-3)

em que  $R_2$  é  $-\text{NO}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{N}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$  ou  $-\text{OC}(=\text{O})-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$ ; em que X é hidrogênio, halogênio, alquil  $\text{C}_{1-6}$ , alcóxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-6}$  ou di-(alquil  $\text{C}_{1-6})$ amino; e em que Y é hidrogênio, halogênio, alquil  $\text{C}_{1-6}$ , alcóxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-6}$  ou di-(alquil  $\text{C}_{1-6})$  amino; produzindo dessa forma um composto de Fórmula (II-4):



Fórmula (II-4)

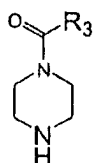
10 reagindo o composto de Fórmula (II-4) com  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , produzindo dessa forma um composto de Fórmula (II-5):



Fórmula (II-5)

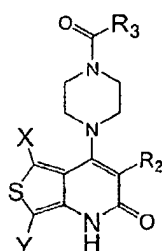
; e

reagindo o composto de Fórmula (II-5) com um composto de Fórmula (I-6):



Fórmula (I-6)

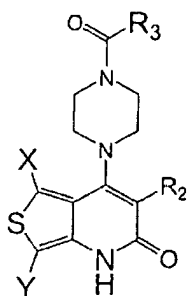
em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y$ -(aril  $C_{6-18}$ ) ou  $-(CH_2)_y$ -(heterociclo de 5-7 membros), em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-CN$ ,  
 5  $-C(=O)O$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-OC(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ), ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; produzindo dessa forma um composto de Fórmula (II-7):



Fórmula (II-7)

em que o composto de Fórmula (II-7) é adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de  
 10 macrófagos.

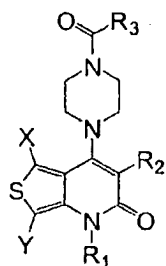
Num décimo quarto aspecto, um processo é fornecido para preparar um composto de Fórmula (II-8) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir um  
 15 composto de Fórmula (II-7):



Fórmula (II-7)

em que  $R_2$  é  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-C(=O)-NH$ (alquil  $C_{1-6}$ ),  $-C(=O)-N$ (alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ ,  $-C(=O)-NH$ -(heterociclo de 5-7

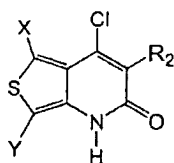
membros),  $-C(=O)-(heterociclo \text{ de } 5-7 \text{ membros})$ ,  $-C(=O)-N[(CH_2)_2]_2N-CH_3$ ,  $-C(=O)-(alquil \ C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(alquil \ C_{1-6})$  ou  $-OC(=O)-(alquil \ C_{1-6})$ ; em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y-(aril \ C_{6-18})$  ou  $-(CH_2)_y-(heterociclo \text{ de } 5-7 \text{ membros})$ , em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)-(alquil \ C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(alquil \ C_{1-6})$ ,  $-OC(=O)-(alquil \ C_{1-6})$ , ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; em que  $X$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; e em que  $Y$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; com um composto com a fórmula  $R_1-Z$ , em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x-(aril \ C_{6-18})$ , ou  $-(CH_2)_x-(heterociclo \text{ de } 5 \text{ a } 7 \text{ membros})$ , em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino, e em que  $Z$  é  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$  ou  $B(OH)_2$ , produzindo dessa forma um composto de Fórmula (II-8):



Fórmula (II-8)

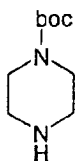
em que o composto de Fórmula (II-8) é adequado para o uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

Num décimo quinto aspecto, um processo é fornecido para preparar um composto de Fórmula (II-7) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir um  
5 composto de Fórmula (II-5):



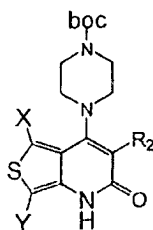
Fórmula (II-5)

em que  $R_2$  é  $-\text{NO}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{N}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$  ou  $-\text{OC}(=\text{O})-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$ ; em que X é hidrogênio, halogênio, alquil  $\text{C}_{1-6}$ , alcóxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-6}$  ou di-(alquil  $\text{C}_{1-6})$ amino; e em que Y é hidrogênio, halogênio, alquil  $\text{C}_{1-6}$ , alcóxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-6}$  ou di-(alquil  $\text{C}_{1-6})$ amino; com um composto de Fórmula (I-9):  
10



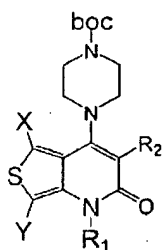
Fórmula (I-9)

em que boc é t-butiloxycarbonil, produzindo dessa forma um composto de Fórmula (II-10):  
15



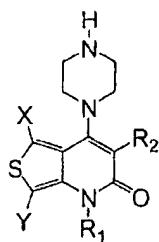
Fórmula (II-10)

reagindo o composto de Fórmula (II-10) com um composto com a fórmula  $R_1-Z$ , em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x-(\text{aril } C_{6-18})$ , ou  $-(CH_2)_x-(\text{heterociclo de 5 a 7 membros})$ , em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; e em que  $Z$  é C, Br, I ou  $B(OH)_2$ , produzindo dessa forma um composto de Fórmula (II-11):



Fórmula (II-11)

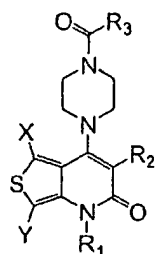
reagindo o composto de Fórmula (II-11) com ácido trifluoracético para produzir um composto de Fórmula (II-12):



Fórmula (II-12)

reagindo o composto de Fórmula (II-12) com  $R_3-C(=O)-Z$ , em que  $Z$  é Cl, Br ou I, ou em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y-(\text{aril } C_{6-18})$  ou  $-(CH_2)_y-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ , em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)-(alquil C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(alquil C_{1-6})$ ,  $-OC(=O)-(alquil C_{1-6})$ , ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$

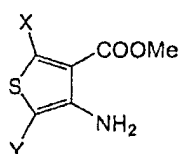
ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; por meio do que um composto de  
Fórmula (II-8) é obtido:



Fórmula (II-8)

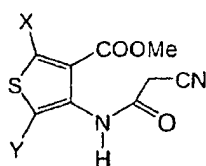
em que o composto de Fórmula (II-8) é adequado  
para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de  
5 macrófagos.

Num décimo sexto aspecto, é fornecido um processo  
para preparar um composto de Fórmula (II-7a) adequado para  
uso como um inibidor do fator inibitório de migração de  
macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir  
10 metilcianoacetato com um composto de Fórmula (II-13):



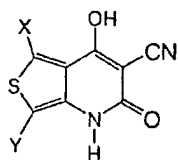
Fórmula (II-13)

em que X é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>,  
alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e em  
que Y é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>,  
alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; para produzir um  
15 composto de Fórmula (II-14):



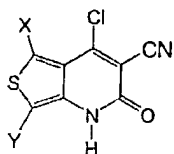
Fórmula (II-14)

reagindo NaOEt com o composto de Fórmula (II-14) para produzir um composto de Fórmula (II-3a):



Fórmula (II-3a)

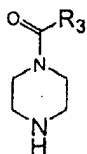
reagindo o composto de Fórmula (II-3a) com POCl<sub>3</sub>, resultando dessa forma num composto de Fórmula (II-5a):



Fórmula (II-5a)

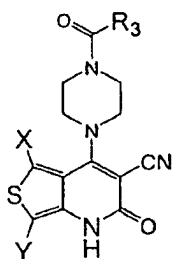
; e

5 reagindo o composto de Fórmula (II-5a) com um composto de Fórmula (I-6):



Fórmula (I-6)

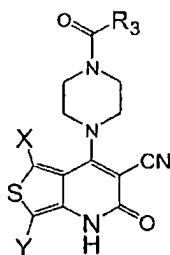
em que R<sub>3</sub> é alquil C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(aril C<sub>6-18</sub>) ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(heterociclo de 5-7 membros), em que y é de 0 a 4, e em que R<sub>3</sub> é não-substituído ou substituído com pelo menos um  
10 dentre halogênio, hidroxila, -C(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>), -CN, -C(=O)O-(alquil C<sub>1-6</sub>), -OC(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>), ceto, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; resultando dessa forma num composto de Fórmula (II-7a):



Fórmula (II-7a)

em que o composto de Fórmula (II-7a) é adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

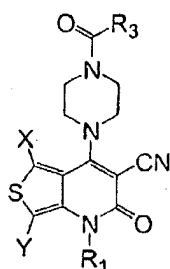
Num décimo sétimo aspecto, é fornecido um processo para preparar um composto de Fórmula (II-8a) para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir um composto de Fórmula (II-7a):



Fórmula (II-7a)

em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y$ -(aril  $C_{6-18}$ ) ou  $-(CH_2)_y$ -(heterociclo de 5-7 membros), em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-CN$ ,  $-C(=O)O$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-OC(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ), ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; em que  $X$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; e em que  $Y$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; com um composto com a fórmula  $R_1-Z$ , em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x$ -(aril

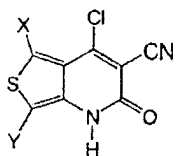
$C_{6-18}$ ), ou  $-(CH_2)_x-$  (heterociclo de 5 a 7 membros), em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; e  $Z$  é Cl, Br, I ou  $B(OH)_2$ , resultando dessa forma num composto de Fórmula (II-8a):



Fórmula (II-8a)

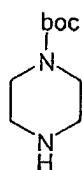
em que o composto de Fórmula (II-8a) é adequado para o uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

10 Num décimo oitavo aspecto, um processo é fornecido para preparar um composto de Fórmula (II-8a) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir um composto de Fórmula (II-5a):



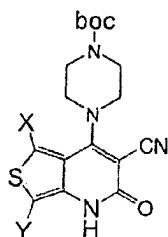
Fórmula (II-5a)

15 em que  $X$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; e em que  $Y$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; com um composto de Fórmula (I-9):



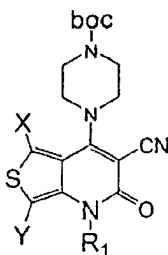
Fórmula (I-9)

em que boc é t-butoxicarbonil, resultando dessa forma num composto de Fórmula (II-10):



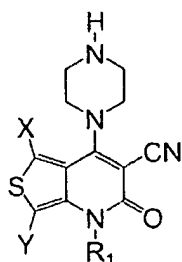
Fórmula (II-10a)

reagindo o composto de Fórmula (II-10) com um composto com a fórmula  $R_1-Z$ , em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x-(\text{aril } C_{6-18})$ , ou  $-(CH_2)_x-(\text{heterociclo de 5 a 7 membros})$ , em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ ) amino; e em que  $Z$  é Cl, Br, I ou  $B(OH)_2$ , resultando dessa forma num composto de Fórmula (II-11a):



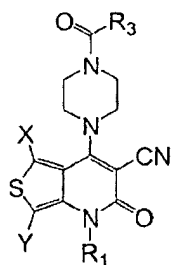
Fórmula (II-11a)

reagindo o composto de Fórmula (II-11a) com ácido trifluoracético para produzir um composto de Fórmula (II-12a):



Fórmula (II-12a)

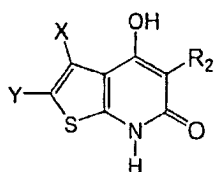
reagindo o composto de Fórmula (II-12a) com  $R_3-$   
 $c(=o)-x$ , em que Z é Cl, Br ou I, ou em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  
 $-(CH_2)_y-(aril\ C_{6-18})$  ou  $-(CH_2)_y-(heterociclo\ de\ 5-7\ membros)$ ,  
em que y é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou  
5 substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  
 $-C(=O)-(alquil\ C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(alquil\ C_{1-6})$ ,  $-OC(=O)-$   
 $(alquil\ C_{1-6})$ , ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$   
ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; por meio do que um composto de  
Fórmula (II-8a) é obtido:



Fórmula (II-8a)

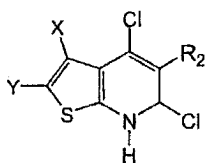
10 em que o composto de Fórmula (II-8) é adequado  
para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de  
macrófagos.

Num décimo nono aspecto, é fornecido um processo  
para preparar um composto de Fórmula (III-7) adequado para  
15 uso como um inibidor do fator inibitório de migração de  
macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir  
 $POCl_3$  com um composto de Fórmula (III-3):



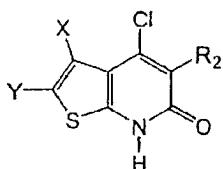
Fórmula (III-3)

em que  $R_2$  é  $-\text{NO}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{alquil } C_{1-6})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{N}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{alquil } C_{1-6})$  ou  $-\text{OC}(=\text{O})-(\text{alquil } C_{1-6})$ ; em que X é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; e em que Y é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; resultando dessa forma num composto de Fórmula (III-4):



Fórmula (III-4)

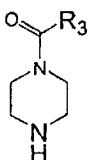
reagindo o composto de Fórmula (III-4) com  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , resultando dessa forma num composto de Fórmula (III-5):



Fórmula (III-5)

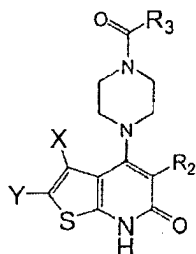
; e

reagindo o composto de Fórmula (III-5) com um composto de Fórmula (I-6):



Fórmula (I-6)

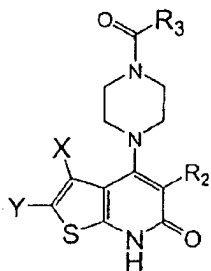
em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y-$ (aril  $C_{6-18}$ ) ou  $-(CH_2)_y-$ (heterociclo de 5-7 membros), em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)-$ (alquil  $C_{1-6}$ ),  $-CN$ ,  
 5  $-C(=O)O-$ (alquil  $C_{1-6}$ ),  $-OC(=O)-$ (alquil  $C_{1-6}$ ), ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; resultando dessa forma num composto de Fórmula (III-7):



Fórmula (III-7)

em que o composto de Fórmula (III-7) é adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de  
 10 macrófagos.

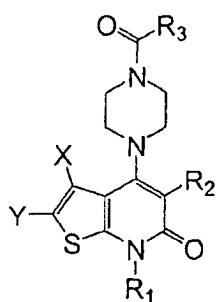
Num vigésimo aspecto, é fornecido um processo para preparar um composto de Fórmula (III-8) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir um  
 15 composto de Fórmula (III-7):



Fórmula (III-7)

em que  $R_2$  é  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-C(=O)-NH$ (alquil  $C_{1-6}$ ),  $-C(=O)-N$ (alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ ,  $-C(=O)-NH-$ (heterociclo de 5-7

membros),  $-C(=O)-(heterociclo \text{ de } 5-7 \text{ membros})$ ,  $-C(=O)-N[(CH_2)_2]_2N-CH_3$ ,  $-C(=O)-(alquil \ C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(alquil \ C_{1-6})$  ou  $-OC(=O)-(alquil \ C_{1-6})$ ; em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y-(aril \ C_{6-18})$  ou  $-(CH_2)_y-(heterociclo \text{ de } 5-7 \text{ membros})$ , em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)-(alquil \ C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(alquil \ C_{1-6})$ ,  $-OC(=O)-(alquil \ C_{1-6})$ , ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; em que  $X$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$  amino; com um composto com a fórmula  $R_1-Z$ , em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x-(aril \ C_{6-18})$ , ou  $-(CH_2)_x-(heterociclo \text{ de } 5 \text{ a } 7 \text{ membros})$ , em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; e em que  $Z$  é  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$  ou  $B(OH)_2$ , produzindo dessa forma num composto de Fórmula (III-8):

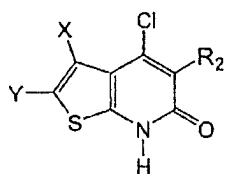


Fórmula (III-8)

em que o composto de Fórmula (III-8) é adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

Num vigésimo primeiro aspecto, é fornecido um processo para preparar um composto de Fórmula (III-7) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos

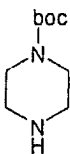
5 de reagir um composto de Fórmula (III-5):



Fórmula (III-5)

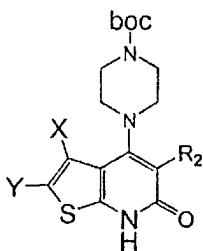
em que  $R_2$  é  $-\text{NO}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{N}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$  ou  $-\text{OC}(=\text{O})-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$ ; em que X é hidrogênio, halogênio, alquil  $\text{C}_{1-6}$ , alcóxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-6}$  ou di-(alquil  $\text{C}_{1-6})$ amino; e em que Y é hidrogênio, halogênio, alquil  $\text{C}_{1-6}$ , alcóxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-6}$  ou di-(alquil  $\text{C}_{1-6})$  amino; com um composto de fórmula (I-9):

10



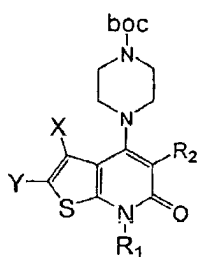
Fórmula (I-9)

15 em que boc é t-butiloxicarbonil, produzindo dessa forma um composto de Fórmula (III-10):



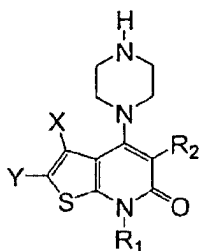
Fórmula (III-10)

reagindo o composto de Fórmula (III-10) com um composto com a fórmula  $R_1-Z$ , em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x-(\text{aril } C_{6-18})$ , ou  $-(CH_2)_x-(\text{heterociclo de 5 a 7 membros})$ , em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ ) amino; e em que  $Z$  é Cl, Br, I ou  $B(OH)_2$ , resultando dessa forma num composto de Fórmula (III-11):



Fórmula (III-11)

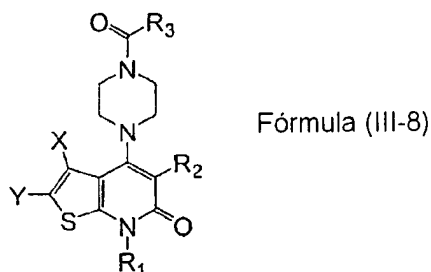
reagindo o composto de Fórmula (III-11) com ácido trifluoracético para produzir um composto de Fórmula (III-12):



Fórmula (III-12)

reagindo o composto de Fórmula (III-12) com  $R_3-C(=O)-Z$ , em que  $Z$  é Cl, Br ou I, ou em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y-(\text{aril } C_{6-18})$  ou  $-(CH_2)_y-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ , em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)-(alquil \ C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(alquil \ C_{1-6})$ ,  $-OC(=O)-(alquil \ C_{1-6})$ , ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$

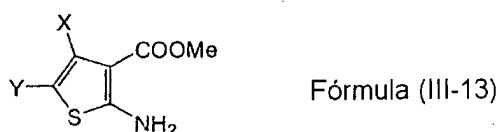
ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; por meio do que um composto de Fórmula (III-8) é obtido:



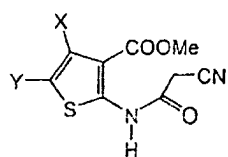
em que o composto de Fórmula (III-8) é adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

Num vigésimo segundo aspecto, um processo é fornecido para preparar um composto de Fórmula (III-7a) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de:

reagir metilcianoacetato com um composto de Fórmula (III-13):

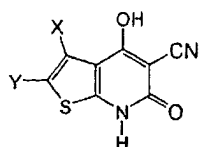


em que X é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e em que Y é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; para produzir um composto de Fórmula (III-14):



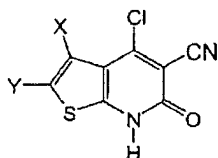
Fórmula (III-14)

reagindo NaOEt com o composto de Fórmula (III-14) para produzir um composto de Fórmula (III-3a):



Fórmula (III-3a)

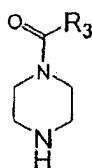
reagindo o composto de Fórmula (III-3a) com POCl<sub>3</sub>, produzindo dessa forma um composto de Fórmula (III-5a):



Fórmula (III-5a)

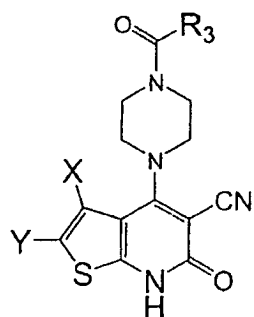
; e

5 reagindo o composto de Fórmula (III-5a) com um composto de Fórmula (I-6):



Fórmula (I-6)

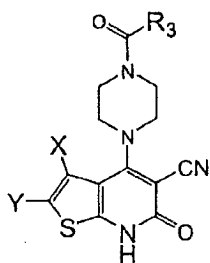
em que R<sub>3</sub> é alquil C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(aril C<sub>6-18</sub>) ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(heterociclo de 5-7 membros), em que y é de 0 a 4, e em que R<sub>3</sub> é não-substituído ou substituído com pelo menos um  
10 dentre halogênio, hidroxila, -C(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>), -CN, -C(=O)O-(alquil C<sub>1-6</sub>), -OC(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>), ceto, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; produzindo dessa forma um composto de Fórmula (III-7a):



Fórmula (III-7a)

em que o composto de Fórmula (III-7a) é adequado para o uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

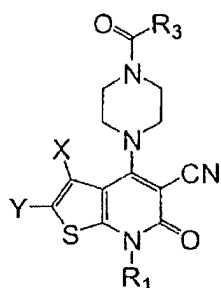
Num vigésimo terceiro aspecto, é fornecido um processo para preparar um composto de Fórmula (III-8a) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir um composto de Fórmula (III-7a):



Fórmula (III-7a)

em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y-$ (aril  $C_{6-18}$ ) ou  $-(CH_2)_y-$ (heterociclo de 5-7 membros), em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)-$ (alquil  $C_{1-6}$ ),  $-CN$ ,  $-C(=O)O-$ (alquil  $C_{1-6}$ ),  $-OC(=O)-$ (alquil  $C_{1-6}$ ), ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; em que  $X$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; e em que  $Y$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino

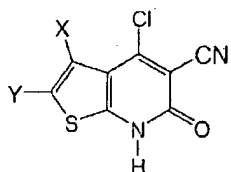
C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; com um composto com a fórmula R<sub>1</sub>-Z, em que R<sub>1</sub> é hidrogênio, alquil C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-(aril C<sub>6-18</sub>), ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-(heterociclo de 5 a 7 membros), em que x é de 0 a 4, e em que R<sub>1</sub> é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e Z é Cl, Br, I ou B(OH)<sub>2</sub>, resultando dessa forma num composto de Fórmula (III-8a):



Fórmula (III-8a)

em que o composto de Fórmula (III-8a) é adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos.

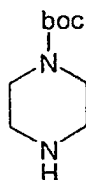
Num vigésimo quarto aspecto, é fornecido um processo para preparar um composto de Fórmula (III-8a) adequado para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos, o processo compreendendo os passos de reagir um composto de Fórmula (III-5a):



Fórmula (III-5a)

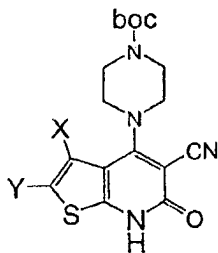
em que X é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e em

que Y é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; com um composto de fórmula (I-9):



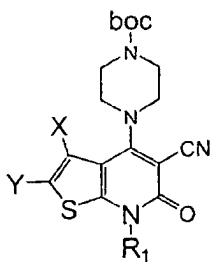
Fórmula (I-9)

em que boc é t-butiloxicarbonil, resultando dessa  
5 forma num composto de Fórmula (III-10):



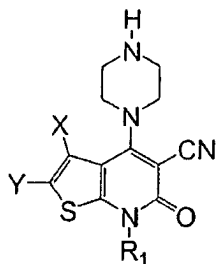
Fórmula (III-10a)

reagindo o composto de Fórmula (III-10) com um  
composto com a Fórmula R<sub>1</sub>-Z, em que R<sub>1</sub> é hidrogênio, alquil  
C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-(aril C<sub>6-18</sub>), ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-(heterociclo de 5 a 7  
membros), em que x é de 0 a 4, e em que R<sub>1</sub> é não-substituído  
10 ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto,  
alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)  
amino; e em que Z é Cl, Br, I ou B(OH)<sub>2</sub>, resultando dessa  
forma num composto de Fórmula (III-11a):



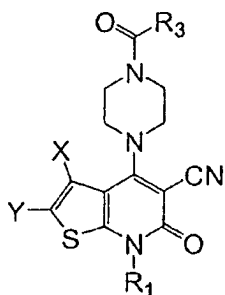
Fórmula (III-11a)

reagindo o composto de Fórmula (III-11a) com ácido trifluoracético para produzir um composto de Fórmula (III-12a):



Fórmula (III-12a)

reagindo o composto de Fórmula (III-12a) com  $R_3$ -  
 5  $C(=O)-Z$ , em que Z é Cl, Br ou I, e em que  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  
 $-(CH_2)_y$ -(aril  $C_{6-18}$ ) ou  $-(CH_2)_y$ -(heterociclo de 5-7 membros),  
 em que y é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído ou  
 substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  
 $-C(=O)-(alquil\ C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(alquil\ C_{1-6})$ ,  $-OC(=O)-$   
 10  $(alquil\ C_{1-6})$ , ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$   
 ou di-(alquil  $C_{1-6})$ amino; por meio do que um composto de  
 Fórmula (III-8a) é obtido:



Fórmula (III-8a)

em que o composto de Fórmula (III-8) é adequado  
 15 para uso como um inibidor do fator inibitório de migração de  
 macrófagos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA MODALIDADE PREFERIDA

A seguinte descrição e exemplos ilustram uma modalidade preferida da presente invenção em detalhes. Os indivíduos versados na técnica irão reconhecer que existem  
5 numerosas variações e modificações dessa invenção que são englobadas por seu escopo. Concordantemente, a descrição de uma modalidade preferida não deve ser considerada como limitante da presente invenção.

Como uma ajuda para entender as modalidades  
10 preferidas, são aqui fornecidas certas definições.

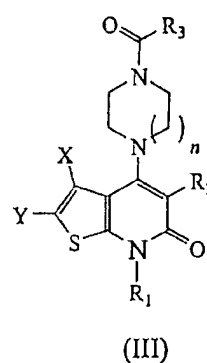
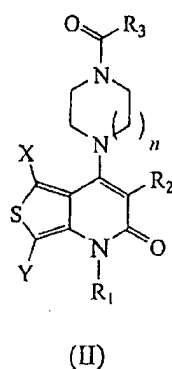
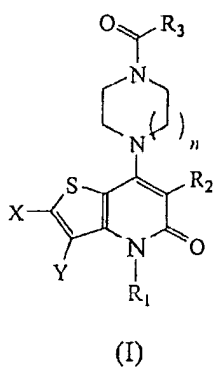
Os termos "atividade inibitória da migração de macrófagos" "atividade MIF", conforme aqui utilizado, é um termo amplo, e seu significado normal e costumeiro é para ser dado a uma pessoa normalmente versada na técnica (e não  
15 é para ser limitado a um significado especial ou personalizado) e se refere sem limitação a uma atividade de efeito mediado pelo menos em parte pelo fator inibitório de migração de macrófagos. Concordantemente, a atividade MIF inclui, mas não está limitada, à inibição da migração de  
20 macrófagos, à atividade da tautomerase (por exemplo, usando fenilpiruvato ou dopacroma), ao choque induzido por endotoxina, à inflamação, à regulação contadora de glicocorticóides, à indução da incorporação de timidina nos fibroblastos 3T3, à indução da fosforilação da erk e à  
25 atividade da MAP quinase.

O termo "inibidor", conforme aqui utilizado, é um termo amplo, e seu significado normal e costumeiro é para ser dado a um indivíduo normalmente versado na técnica (e

não é para ser limitado a um significado especial ou personalizado), e se refere sem limitação a uma molécula (por exemplo, um composto natural ou sintético) que possa alterar a conformação do MIF e/ou competir com um anticorpo monoclonal para o MIF e diminuir pelo menos uma atividade do MIF ou sua exportação de uma célula em comparação com a atividade ou com a exportação na ausência de um inibidor. Em outras palavras, um "inibidor" altera a conformação e/ou a atividade e/ou a exportação, se houver uma alteração estatisticamente significativa na quantidade do MIF medido, na atividade do MIF ou na proteína do MIF detectada extracelularmente e/ou intracelularmente num ensaio efetuado com um inibidor, em comparação com o ensaio efetuado sem o inibidor.

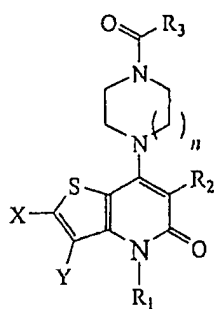
Em geral, os inibidores MIF inibem a função fisiológica do MIF, e dessa forma são úteis no tratamento de doenças onde o MIF possa ser patogênico.

Em algumas das modalidades preferidas, inibidores do MIF são fornecidos que são derivados da tienopiridinona com as seguintes estruturas (I), (II) e (III):

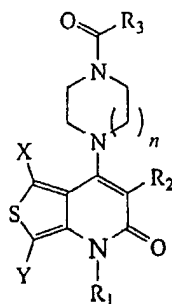


incluindo formas tais como estereoisômeros, formas livres, sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus ésteres, solvatos e combinações de tais formas; em que  $R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x$ -(aril  $C_{6-18}$ ), ou  $-(CH_2)_x$ -  
 5 (heterociclo de 5 a 7 membros), em que  $x$  é de 0 a 4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $R_2$  é  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-C(=O)-NH$ (alquil  $C_{1-6}$ ),  $-C(=O)-N$ (alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>,  $-C(=O)-NH$ -  
 10 (heterociclo de 5-7 membros),  $-C(=O)$ -(heterociclo de 5-7 membros),  $-C(=O)-N[(CH_2)_2]_2N-CH_3$ ,  $-C(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-C(=O)O$ -(alquil  $C_{1-6}$ ) ou  $-OC(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ );  $R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y$ -(aril  $C_{6-18}$ ) ou  $-(CH_2)_y$ -(heterociclo de 5-7 membros), em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  $R_3$  é não-substituído  
 15 ou substituído com pelo menos um dentre halogênio, hidroxila,  $-C(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-CN$ ,  $-C(=O)O$ -(alquil  $C_{1-6}$ ),  $-OC(=O)$ -(alquil  $C_{1-6}$ ), ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $X$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-  
 20 (alquil  $C_{1-6}$ )amino;  $Y$  é hidrogênio, halogênio, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino; e  $n$  é 0, 1 ou 2.

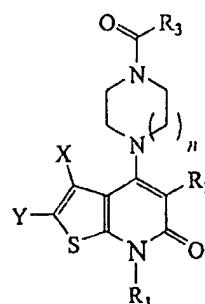
Numa modalidade preferida, são fornecidos métodos para reduzir a atividade do MIF num paciente necessitado  
 25 disso pela administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto com as seguintes estruturas (I), (II) e (III):



(I)



(II)



(III)

incluindo formas tais como estereoisômeros, formas livres, sais farmacologicamente aceitáveis ou seus ésteres, solvatos e combinações de tais formas; em que n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X e Y são conforme definido acima.

5           Conforme aqui utilizado, os termos acima têm os seguintes significados. O termo "alquil", conforme aqui utilizado, é um termo amplo e é usado no seu sentido comum, incluindo, sem limitação, para se referir a um hidrocarbureto alifático insaturado ou saturado, acíclico ou cíclico, de cadeia linear ou ramificada, contendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7  
10           ou 8 ou mais átomos de carbono (por exemplo, alquil C<sub>1-8</sub>), enquanto que o termo "alquil inferior" tem o mesmo significado que alquil, mas contém 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono (por exemplo, alquil C<sub>1-6</sub>). Grupos alquil de  
15           cadeia linear saturada representativos incluem metil, etil, n-propil, n-butil, n-pentil, n-hexil e semelhantes; enquanto que grupos alquil ramificados saturados incluem isopropil, sec-butil, isobutil, terc-butil, isopentil e semelhantes. Grupos alquil insaturados contêm pelo menos uma dupla ou  
20           tripla ligação entre átomos de carbono adjacentes (referidos como "alquênil" ou "alquínil", respectivamente).

O termo "cicloalquil", conforme aqui utilizado, é um termo amplo e é usado no seu sentido comum, incluindo, sem limitação, para se referir a grupos alquil que incluem sistemas de anel alquil mono-, di- ou poliomocíclicos.

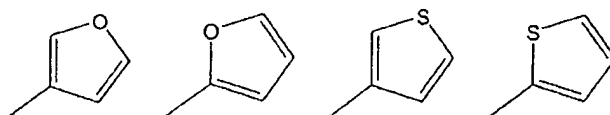
5 Grupos cicloalquil também se referem como "grupos alquil cíclicos" ou "anéis homocíclicos". Grupos cicloalquil representativos incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil,  $-\text{CH}_2$ -ciclopropil,  $-\text{CH}_2$ -ciclobutil,  $-\text{CH}_2$ -ciclopentil,  $-\text{CH}_2$ -cicloexil, ciclopentenil, cicloexenil, decalina e  
10 adamantano.

O termo "aril", conforme aqui utilizado, é um termo amplo e é usado no seu sentido comum, incluindo, sem limitação, para se referir a uma porção carbocíclica aromática tal como fenil ou naftil, incluindo sistemas de  
15 anel aromático mono-, di- e poliomocíclicos (por exemplo, aril  $\text{C}_{6-18}$ ).

O termo "arilalquil", conforme aqui utilizado, é um termo amplo e é usado no seu sentido comum, incluindo, sem limitação, para se referir a um alquil com pelo menos um  
20 átomo de hidrogênio de alquil substituído com uma porção aril, tal como benzil ou naftil. Grupos arilalquil representativos incluem  $-\text{CH}_2$ -(1-naftil),  $-\text{CH}_2$ -(2-naftil),  $-\text{CH}_2$ -(fenil),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(fenil),  $-(\text{CH}_2)_3$ -(fenil), e  $-\text{CH}$ -(fenil)<sub>2</sub>.

25 Os termos "heterociclo" e "anel heterocíclico", conforme aqui utilizados, são termos amplos e são usados no seu sentido comum, incluindo, sem limitação, para se referir a um anel heterocíclico monocíclico de 5, 6 ou 7 membros, ou

a um anel heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 ou mais membros. O anel pode ser saturado, insaturado, aromático (por exemplo, um heteroaril), ou não-aromático, e pode conter 1, 2, 3 ou 4 ou mais heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os heteroátomos de nitrogênio e de enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado, incluindo anéis bicíclicos nos quais qualquer um dos heterociclos acima são fundidos a (ou anelados com, espiro ligados a ou fazem ponte com) um anel fenil ou naftil, assim como com sistemas de anéis homocíclicos ou heterocíclicos tricíclicos (e superiores). O heterociclo pode estar ligado ao restante da molécula através de qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel ou anéis. Grupos heteroaril representativos incluem furil, benzofuranil, tiofenil, benzotiofenil, pirrolil, indolil, isoindolil, azaindolil, piridil, quinolinil, isoquinolinil, oxazolil, isoxazolil, benzoxazolil, pirazolil, imidazolil, benzimidazolil, tiazolil, benzotiazolil, isotiazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, cinolinil, ftalazinil e quinazolil. Heterociclos representativos também incluem morfolinil, pirrolidinonil, pirrolidinil, piperidinil, hidantoinil, valerolactamil, oxiranil, oxetanil, tetraidrofuranil, tetraidropiranil, tetraidropiridinil, tetraidropirimidinil, tetraidrotiofenil, tetraidrotiopiranil, tetraidropirimidinil, tetraidrotiofenil, tetraidrotiopiranil e semelhantes. São também incluídos os heterociclos das seguintes estruturas:



O termo "heterocicloalquil", conforme aqui utilizado, é um termo amplo no seu sentido normal, incluindo, sem limitação, para se referir a um alquil com pelo menos um átomo de hidrogênio de alquil substituído com um heterociclo, tal como -CH<sub>2</sub>-morfolinil, e semelhantes.

O termo "substituído", conforme aqui utilizado, é um termo amplo e é usado no seu sentido comum, incluindo, sem limitação, para se referir a qualquer um dos grupos acima (por exemplo, alquil, aril, arilalquil, heterociclo ou heterocicloalquil) em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído com um substituinte. No caso de um substituinte ceto (isto é, -C(=O)-), dois átomos de hidrogênio são substituídos. Substituintes representativos no contexto das modalidades preferidas incluem halogênio, hidroxila, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil, alcóxi, alquiltio, aril e heterociclo. Substituintes particularmente preferidos incluem halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> e di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino.

O termo "halogênio", conforme aqui utilizado, é um termo amplo e é usado no seu sentido comum, incluindo, sem limitação, para se referir a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e iodo (I).

O termo "alcóxi", conforme aqui utilizado, é um termo amplo e é usado no seu sentido comum, incluindo, sem limitação, para se referir a uma porção alquil ligada

através de uma ponte de oxigênio (isto é, -O-alquil), tal como metóxi, etóxi e semelhantes.

Os termos "alquilamino" e "dialquilamino", conforme aqui utilizados, são termos amplos e são usados nos seus sentidos comuns, incluindo, sem limitação, para se referir a uma porção alquil ou a duas porções alquil, respectivamente, ligadas através de uma ponte de nitrogênio (por exemplo, -N-(alquil)<sub>2</sub> ou -N-alquil). Grupos alquilamino e dialquilamino representativos incluem metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino e semelhantes.

Os sistemas cíclicos referidos aqui incluem anel fundido, anel ponte e porções de anel espiro, além das porções monocíclicas isoladas.

#### MIF como um alvo de fármaco

O fator inibitório de migração de macrófagos (MIF) é bem adequado para análise como um alvo de droga uma vez que a sua atividade foi implicada numa variedade de condições patofisiológicas. Por exemplo, foi demonstrado que o MIF é um mediador significativo tanto em respostas inflamatórias quanto na proliferação celular. Sob essa consideração, foi demonstrado que o MIF desempenha papéis como uma citocina, um hormônio pituitário, como imunomodulador induzido por glicocorticóide e como um neuroimunomodulador e na função neuronal. Takahashi et al, Mol. Med. 4: 707-714, 1998; Bucala, Ann. N. Y. Acad. Sci. 840: 74-82, 1998; Bacher et al., Mol. Med. 4(4): 217-230, 1998. Além disso, foi recentemente demonstrado que anticorpos anti-MIF têm uma variedade de usos, notoriamente reduziram o

crescimento tumoral, juntamente com uma redução observada na angiogênese. Ogawa et al, Cytokine 12 (4): 309-314, 2000; Metz e Bucala (supra). Concordantemente, pequenas moléculas que podem inibir MIF têm valor significativo no tratamento

5 de respostas inflamatórias, na redução da angiogênese, em infecção viral, em infecção bacteriana, em tratamento de câncer (especificamente tumorigênese e apoptose), tratamento de doença de enxerto versus hospedeiro e rejeição de tecido associada. Um inibidor de MIF pode ser particularmente útil

10 numa variedade de respostas imuno relacionadas, crescimento tumoral, glomerulonefrite, inflamação, anemia malarial, choque séptico, angiogênese associada com tumor, vitreorretinopatia, psoríase, doença de enxerto versus hospedeiro (rejeição tecidual), dermatite atópica, artrite reumatóide,

15 doença do intestino inflamatória, distúrbios de pulmão inflamatórios, otite média, doença de Crohn, síndrome da angústia respiratória aguda, hipersensibilidade do tipo tardia. Um inibidor de MIF pode também ser útil no tratamento do estresse e de distúrbios da função glicocorticoide, por exemplo, a contra-regulação da ação glicocorticoide; ou a superação da supressão mediada por glicocorticoide da liberação de araquidonato (atividade catalítica da MIF oxidoredutase baseada em Cys-60 ou mecanismo baseado na interação JABI/CSNS-MIF). Os inibidores do MIF também

20 podem ser úteis no tratamento de lúpus eritematoso sistêmico (SLE). A expressão de RNAm do MFI em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) e na concentração do MIF no soro é significativamente aumentada em pacientes com SLE e

25

correlaciona com a atividade da doença SLE. Ver Chen et al, Zhonghua Nei Ke Za Zhi. Agosto de 2004; 43 (8): 572-5.

Enquanto não desejando estar limitado a qualquer teoria particular de operação, MIF pode ser adequadamente produzido por células T e macrófagos ativados durante o estágio pró-inflamatório do choque induzido por endotoxina, por exemplo, como parte da resposta localizada à infecção. Uma vez liberado por um estímulo pró-inflamatório, por exemplo, baixas concentrações de LPS, ou por TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , MIF derivado de macrófago pode ser a fonte provável de MIF produzido durante a fase aguda do choque endotóxico. Tanto a pituitária, a qual libera MIF em resposta ao LPS, quanto macrófagos são a provável fonte de MIF na fase pós-aguda do choque endotóxico, quando a infecção não está mais confinada a um sítio localizado. Ver, por exemplo, Patente Americana N° 6.080.407, aqui incorporada por referência na sua totalidade e descrevendo esses resultados com anticorpos anti-MIF.

Uma variedade de condições inflamatórias podem ser responsáveis pelo tratamento com um inibidor de MIF. Sob esse aspecto, dentre outras vantagens, a inibição da atividade do MIF e/ou a liberação podem ser empregados para tratar a resposta inflamatória e o choque. Efeitos benéficos podem ser alcançados pela intervenção tanto nos estágios iniciais quanto tardios da resposta do choque. Sob esse aspecto, enquanto não limitados a qualquer teoria ou mecanismo responsável pelo efeito protetor da inibição do MIF, estudos anti-MIF demonstraram que a introdução dos anti-

corpos anti-MIF está associada com uma redução apreciável (até 35 - 40%) nos níveis de TNF- $\alpha$  circulante no soro. Essa redução é consistente com a atividade indutora do TNF- $\alpha$  do MIF em macrófagos *in vitro*, e sugere que o MIF possa ser responsável, em parte, pelo pico extremamente alto no nível de TNF- $\alpha$  no soro que ocorre 1-2 horas depois da administração de endotoxina não obstante do fato de que o MIF não pode ser detectado na circulação nesse momento. Dessa forma, a terapia de inibição do MIF pode ser benéfica nos estágios iniciais da resposta inflamatória.

MIF também desempenha um papel durante o estágio pós-agudo da resposta do choque, e conseqüentemente, oferece uma oportunidade para intervir em estágios tardios onde outros tratamentos, tais como terapia anti-TNF- $\alpha$ , são ineficazes. A inibição do MIF pode proteger contra choque letal em animais desafiados com altas concentrações de endotoxina (isto é, concentrações que induzem a liberação do MIF pituitário na circulação), e em animais desafiados com TNF- $\alpha$ . Concordantemente, a capacidade de inibir o MIF e proteger os animais desafiados com TNF indica que a neutralização do MIF durante a fase tardia, pós-aguda do choque séptico pode ser eficaz.

Conforme aqui evidenciado, os níveis de TNF- $\alpha$  e de IL-1 $\beta$  são correlacionados pelo menos em alguns exemplos dos níveis de MIF. Concordantemente, uma pequena molécula anti-MIF pode ser útil numa variedade de estados de doença associados com TNF- $\alpha$  e/ou IL-1 $\beta$ , incluindo rejeição de transplante, elementos imunomediados e inflamatórios de

doenças do SNC (por exemplo, Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla e semelhantes), distrofia muscular, doenças de homeostase (por exemplo, coagulopatia, doenças venoclusivas e semelhantes), neurite alérgica, granuloma, diabetes, doença de hospedeiro versus enxerto, dano renal crônico, alopecia (perda de cabelo), pancreatite aguda, doença de junta, falência cardíaca congestiva, doença cardiovascular (restenose, aterosclerose), doença de junta e osteoartrite. Ver também Colby-Germinario, et al, J. Neurological Sci., 1977, 33: 111-129; Sheremata, et al, J. Neurological Sci., 1978, 36: 165-170; Wettinger, et al., Blood. 1º de março de 2005; 105 (5): 2000-6. Epub 2 de novembro de 2004; e "Chemists say they have identified a gene that appears to play a key role in the development of type 1 diabetes," Medical Research News, Published: Segunda-feira, 21-Mar-2005, [www.news-medical.net.htm](http://www.news-medical.net.htm).

Além disso, evidência adicional na técnica indicou que os esteróides, enquanto potentes inibidores da produção de citocina, de fato aumentam a expressão do MIF. Yang et al, Mol Med. 4(6): 413-424, 1998; Mitchell et al, J. Biol. Chem. 274 (25): 18100-18106, 1999; Calandra e Bucala, Crit. Rev. Immunol. 17 (1): 77-88, 1997; Bucala, FASEB J. 10 (14): 1607-1613, 1996. Concordantemente, pode ser de particular utilidade usar os inibidores do MIF juntamente com terapia esteroidal para o tratamento de condições patofisiológicas mediadas por citocina, tais como inflamação, choque e outros estados patológicos mediados por citocina, particularmente em estados inflamatórios crônicos tais como artrite,

particularmente artrite reumatóide. Tal terapia de combinação pode ser benéfica mesmo que subsequente ao início das respostas patogênicas ou outras inflamatórias. Por exemplo, no cenário clínico, a administração de esteróides subsequente ao início dos sintomas de choque séptico provou ter poucos benefícios. Ver Bone et al, N. Engl. J. Med. 317: 653-658, 1987; Spring et al, N. Engl. J. Med. 311: 1137-1141, 1984. A combinação de terapia de inibidor do MIF/esteróide pode ser empregada para superar esse obstáculo.

10 Além disso, uma pessoa versada na técnica pode entender que tais terapias podem ser adaptadas para inibir a liberação de MIF e/ou a atividade localmente e/ou sistematicamente.

#### Aplicações e métodos utilizando inibidores do MIF

Inibidores do MIF têm uma variedade de usos aplicáveis, conforme notado acima. Candidatos a inibidores do MIF podem ser isolados ou obtidos a partir de uma variedade de fontes, tais como bactérias, fungos, plantas, parasitas, bibliotecas de produtos químicos (pequenas moléculas), peptídeos ou derivados peptídicos e semelhantes.

20 Além disso, uma pessoa versada na técnica irá reconhecer que a inibição ocorreu quando uma variação estatisticamente significativa dos níveis de controle é observada.

Dados os vários papéis do MIF na patologia e na homeostasia, a inibição da atividade do MIF ou a localização extracelular do MIF pode ter um efeito terapêutico. Por exemplo, estudos recentes demonstraram que o MIF é um mediador da endotoxemia, enquanto que anticorpos anti-MIF protegeram completamente camundongos da letalidade induzida

por LPS. Ver Bernhagen et al., *Nature* 365: 756-759, 1993; Calandra et al, *J. Exp. Med.* 179: 1895-1902, 1994; Bernhagen et al, *Trends Microbiol.* 2: 198-201, 1994. Além disso, anticorpos anti-MIF aumentaram notadamente a sobrevivência em camundongos desafiados com bactérias gram-positivas que induzem o choque séptico. Bernhagen et al, *J. Mol Med.* 76: 151-161, 1998. Outros estudos demonstraram o papel do MIF no crescimento de células tumorais e que a inibição anti-sentido do MIF leva à resistência do estímulo apoptótico.

10 Takahashi et al, *Mol. Med.* 4: 707-714, 1998; Takahashi et al, *Microbiol. Immunol* 43(1): 61-67, 1999. Além disso, a descoberta de que o MIF é um contra-regulador da ação glicocorticóide indica que os métodos de inibição da localização extracelular do MIF pode permitir o tratamento

15 de uma variedade de condições patológicas, incluindo auto-imunidade, inflamação, endotoxemia e síndrome da angústia respiratória adulta, doença do intestino irritável, otite média, doença da junta inflamatória e doença de Crohn. Bernhagen et al, *J. Mol Med.* 76: 151-161, 1998; Calandra et

20 al, *Nature* 377: 68-71, 1995; Donnelly et al, *Nat. Med.* 3: 320-323, 1997. Devido ao fato de o MIF também ser reconhecido como sendo angiogênico, a inibição dessa citocina pode ter atividade anti-angiogênica e utilidade particular em doenças angiogênicas que incluem, mas não estão limitadas, a câncer,

25 retinopatia diabética, psoríase, inflamação da pele, angiopatias, fertilidade, obesidade e doenças genéticas de disfunção glicocorticóide, como doença de Cushing e de

Addison. Inibidores do MIF também podem ser úteis no tratamento de condições tais como a síndrome metabólica.

Os compostos das modalidades preferidas podem ser usados para o tratamento de um paciente que tenha, ou esteja em risco de ter, diabetes mellitus (por exemplo, diabetes do tipo I, diabetes do tipo 2, diabetes gestacional), tolerância à glicose anormal,, hiperglicemia por estresse, síndrome metabólica e/ou resistência à insulina. Os compostos das modalidades preferidas são especialmente preferidos para tratar um paciente com ou em risco para diabetes do tipo 1.

Diabetes mellitus do tipo 1 é uma síndrome multifatorial causada pela falta de insulina endógena, cogitado ser devido a um ataque imune mediado por células T auto-reativas e macrófagos contra células p pancreáticas. Esforços de pesquisa extensivos expandiram grandemente o entendimento da patogênese da doença, e revelaram um papel crítico para vários mediadores pró-inflamatórios. Entretanto, nenhuma terapia antiinflamatória efetiva foi aprovada para o manejo clínico da diabetes do tipo 1. Vários modelos animais da doença aumentaram o entendimento dos eventos moleculares que são subjacentes à patogênese da diabetes. Várias doses baixas de estreptozotocina para cepas suscetíveis de camundongos induzem uma condição diabética com muitas das qualidades da diabetes do tipo 1 humana. Similaridades clínicas e histoimunológicas incluem o desenvolvimento de hiperglicemia associada com infiltração das ilhotas pancreáticas pelos linfócitos T e pelos macrófagos (insulite) (Like et al, Science 193: 415-417, 1976; Kolb, Diabetes Rev.

1:116-126, 1993). Citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina (IL)-1 $\beta$ , interferon (IFN)- $\gamma$ , fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  e IL-18 desempenham papéis importantes no desenvolvimento da diabetes induzida por estreptozotocina

5 (Sandberg et al, Biochem. Biophys. Res. Comm. 202: 543-548, 1994; Herold et al, J. Immunol 156: 3521-3527, 1996; Holdstad et al, J. Autoimmun. 16: 441-447, 2001; Nicoletti et al, Eur. J. Immunol. 33: 2278-2286, 2003). Entretanto, a administração ou da IL-1 $\beta$  recombinante, do IFN- $\gamma$  ou do TNF-

10  $\alpha$ , ou inibidores específicos de sua atividade têm efeitos complexos e, muitas vezes, contraditórios no desenvolvimento e/ou no curso da doença, dependendo do modelo animal usado, assim como do momento da administração (Rabinovitch et al, Biochem. Pharmacol. 55: 1139-1149, 1998; Campbell et al., J.

15 Clin. Invest. 87: 739-740, 1991; Nicoletti et al, Diabetes 47: 32-38, 1998; Yang et al, J. Exp. Med. 180: 995-1004, 1994).

O papel patogênico chave desempenhado pelo sistema imune na patogênese da diabetes do tipo 1 focou recentemente

20 na identificação das tentativas imunoterapêuticas que podem permitir a parada ou o retardo da destruição das células  $\beta$  em indivíduos pré-diabéticos ou naqueles pacientes com doença recém-diagnosticada (Winter et al, Biodrugs 17: 39

64, 2003). O fator inibitório de migração de macrófagos

25 (MIF) é uma citocina crítica na inflamação local e sistêmica, mas seu papel na diabetes não foi explorado completamente. MIF é uma citocina pleiotrópica produzida durante as respostas imunes por células T ativadas,

macrófagos e por uma variedade de células não-imunes (Bucala, FASEB J. 10: 1607-1613, 1996; Metz et al, Adv. Immunol. 66: 197-223, 1997). ele age como um mediador crítico da defesa hospedeira, e está sendo explorado como um

5 alvo terapêutico no choque séptico, assim como em doenças inflamatórias e auto-imunes crônicas. (Calandra et al, Nat. Med. 6: 164-170, 2000; De Yong et al, Nat. Immunol. 2: 1061-1066, 2001; Denkinger et al, J. Immunol 170: 1274-1282, 2003). A expressão gênica do MIF elevada foi detectada em

10 camundongos espontaneamente diabéticos não-obesos (NOD) (Bojunga et al, Cytokine 91: 179-186, 2003), mas sua importância na patogênese da diabetes do tipo 1 é incerta. O papel do MIF na diabetes do tipo 2 também foi investigada (Yabunaka N, et al, Diabetes Care 23(2): 256-, 2000), e tem

15 o papel do MIF na patogênese da retinopatia diabética proliferativa (Mitamura Y, et al, Br. J. Ophthalmol 84: 636-639, 2000).

Um papel potencial para o MIF no desenvolvimento e na patogênese de diabetes auto-imune mediada foi implicado

20 em camundongos NOD espontaneamente diabéticos, devido à expressão do RNAm do MIF ser significativamente aumentada durante o desenvolvimento da doença, e a administração de MIF exógeno aumenta a incidência de doença nesses animais (Bojunga et al, Cytokine 91: 179-186, 2003). MIF é constitu-

25 tivamente expresso e secretado juntamente com insulina das células p pancreáticas, e age como um fator autocrino para estimular a liberação de insulina (Waeber et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 4782-4787, 1997). Devido ao fato de se

cogitar que a indução da secreção de insulina contribui para as vias diabetogênicas imunoinflamatórias pelo favorecimento da expressão nas células  $\beta$  e pela apresentação às células imunes dos antígenos que são supra-regulados quando a  
5 atividade funcional é aumentada (Winter et al, Biodrugs 17: 39 64, 2003), essa propriedade hormonal poderia representar um importante fator adicional envolvendo o MIF endógeno nos eventos iniciais da disfunção e da destruição de células  $\beta$ . O MIF endógeno a ser alvejado pode, conseqüentemente, ser  
10 uma tentativa adequada para esclarecer o papel dessa citocina na patogênese da diabetes do tipo 1 e para o tratamento terapêutico e/ou profilático da condição.

MIF endógeno foi reportado por desempenhar um papel no desenvolvimento da diabetes auto-imune de murinos (Publicação PCT Internacional N° WO-2005/094338-A1), onde o  
15 progresso da diabetes induzida por MLD-STZ foi acompanhada pela supra-regulação da expressão da proteína do MIF tanto nas ilhotas pancreáticas quanto nas células periféricas, e a imunoneutralização do MIF pela IgG anti-MIF, ou a inibição  
20 farmacológica da atividade do MIF com ISO-1, atenuou as manifestações clínicas e histológicas da doença.

A atividade ou exportação dos inibidores do MIF pode ser empregada terapeuticamente e também utilizada juntamente com uma porção alvejada que se liga a um receptor  
25 da superfície celular específico para células particulares. As composições das modalidades preferidas podem ser formuladas para administração por qualquer via convencional, incluindo enteralmente (por exemplo, bucal, oral, nasal,

retal), parenteralmente (por exemplo, intravenosa, intracranial, intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular) ou topicamente (por exemplo, epicutânea, intranasal ou intra-traqueal). Em outras modalidades, as composições aqui  
5 descritas podem ser administradas como parte de um implante de liberação sustentada.

Em ainda outras modalidades, as composições de modalidades preferidas podem ser formuladas como um liofilizado, utilizando excipientes apropriados que proporcionam  
10 estabilidade como um liofilizato, e a subsequente reidratação.

Composições farmacêuticas contendo os inibidores do MIF das modalidades preferidas podem ser produzidas de acordo com métodos convencionais, por exemplo, por processos  
15 de mistura, granulação, revestimento, dissolução ou liofilização.

Em outra modalidade, são fornecidas composições farmacêuticas contendo um ou mais inibidores do MIF. Para propósitos de administração, os compostos das modalidades  
20 preferidas podem ser formulados como composições farmacêuticas. Composições farmacêuticas de modalidades preferidas compreendem um ou mais inibidores do MIF de modalidades preferidas e um veículo e/ou diluente farmacêuticamente aceitável. O inibidor do MIF está presente na composição  
25 numa quantidade a qual é eficaz para tratar um distúrbio particular, isto é, numa quantidade suficiente para alcançar níveis do MIF diminuídos de atividade, sintomas e/ou preferivelmente com toxicidade aceitável para o paciente.

Preferivelmente, as composições farmacêuticas das modalidades preferidas podem incluir inibidor(es) do MIF numa quantidade desde menor do que 0,5 mg até maior do que cerca de 1000 mg por dosagem, dependendo da via de administração, 5 preferivelmente de cerca de 0,6, 0,7, 0,8, ou 0,9 mg até cerca de 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, ou 900 mg, e mais preferivelmente desde cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, ou 25 mg até cerca de 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, ou 100 10 mg. Em certas modalidades, entretanto, dosagens menores ou maiores do que aquelas mencionadas acima podem ser preferidas. Concentrações e dosagens apropriadas podem ser prontamente determinadas por um indivíduo versado na técnica.

Veículos e/ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis 15 são familiares a um indivíduo versado na técnica. Para composições formuladas como soluções líquidas, veículos e/ou diluentes aceitáveis incluem água salina e estéril, e podem opcionalmente incluir antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e outros aditivos comuns. As composições podem também 20 ser formuladas como pílulas, cápsulas, grânulos, comprimidos (revestidos ou não-revestidos), soluções (injetáveis), soluções sólidas, suspensões, dispersões, dispersões sólidas (por exemplo, na forma de ampolas, frascos, cremes, géis, pastas, pó inalatório, espumas, tinturas, batons, gotas, 25 borrifos ou supositórios). A formulação pode conter (além de um ou mais inibidores do MIF e outros ingredientes ativos opcionais) enchimentos, desintegrantes, condicionadores de fluxo, açúcares e adoçantes, fragrâncias, conservantes,

estabilizantes, agentes umidificantes, emulsificantes, solubilizantes, sais para regular a pressão osmótica, tampões, diluentes, dispersantes e agentes ativos de superfície, ligantes, lubrificantes e/ou outros excipientes farmacêuticos conforme são conhecidos na técnica. Um indivíduo versado na técnica pode ainda formular o inibidor do MIF de uma forma apropriada, e de acordo com práticas aceitas, tais como aquelas descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

Os compostos de estruturas (I), (II) e (III) podem ocorrer como isômeros, racematos, isômeros óticos, enantiômeros, diastereoisômeros, tautômeros e confômeros cis/trans. Todas as tais formas isoméricas são incluídas nas modalidades preferidas, incluindo suas misturas. Os compostos de estruturas (I), (II) e (III) podem ter centros quirais, por exemplo, eles podem conter átomos de carbono assimétricos e podem, dessa forma, existir na forma de enantiômeros ou diastereoisômeros e suas misturas, por exemplo, racematos.

Um átomo de carbono assimétrico pode estar presente na configuração (R)-, (S)- ou (R,S)-, preferivelmente na configuração (R)- ou (S)-. Misturas isoméricas podem ser separadas, conforme desejado, de acordo com métodos convencionais para obter isômeros puros.

Além disso, algumas das formas cristalinas dos compostos de estruturas (I), (II) e (III) podem existir como polimorfos, os quais são incluídos em modalidades preferidas. Além disso, alguns dos compostos de estruturas (I), (II) e

(III) podem também formar solvatos com água ou outros solventes orgânicos. Tais solvatos são similarmente incluídos no escopo das modalidades preferidas.

Em outra modalidade, um método é fornecido para  
5 tratar uma variedade de distúrbios ou doenças, incluindo  
doenças inflamatórias, artrite, distúrbios imuno-relaciona-  
dos e semelhantes. Tais métodos incluem a administração de  
um composto ou de modalidades preferidas a um animal de  
sangue quente numa quantidade suficiente para tratar o  
10 distúrbio ou doença. Tais métodos incluem a administração  
sistêmica de um inibidor do MIF de modalidades preferidas,  
preferivelmente na forma de uma composição farmacêutica.  
Conforme aqui utilizado, a administração sistêmica inclui  
métodos orais e parenterais de administração. Para adminis-  
15 tração oral, composições farmacêuticas adequadas de um  
inibidor do MIF incluem pós, grânulos, pílulas, comprimidos  
e cápsulas, assim como líquidos, xaropes, suspensões e  
emulsões. Essas composições podem também incluir flavori-  
zantes, conservantes, suspensores, espessantes e agentes  
20 emulsificantes, e outros aditivos farmacêuticamente aceitá-  
veis. Para administração parental, os compostos das modali-  
dades preferidas podem ser preparados em soluções de injeção  
aquosa que possam conter, além do inibidor da atividade e/ou  
exportação do MIF, tampões, antioxidantes, bacteriostáticos  
25 e outros aditivos comumente empregados em tais soluções.

Conforme mencionado acima, a administração de um  
composto de modalidades preferidas podem ser empregada para  
tratar uma ampla variedade de distúrbios ou doenças.

Particularmente, os compostos das modalidades preferidas podem ser administrados a um animal de sangue quente para o tratamento de inflamação, câncer, distúrbios imunes e semelhantes.

5 Os compostos inibidores do MIF podem ser usados juntamente com terapias de combinação com outros compostos farmacêuticos. Em modalidades preferidas, o composto inibidor do MIF está presente em combinação com fármacos convencionais usados para tratar doenças ou condições em que MIF é

10 patogênico ou em que o MIF desempenha um principal ou outro no processo da doença. Em modalidades particularmente preferidas, composições farmacêuticas são fornecidas compreendendo um ou mais compostos inibitórios do MIF, incluindo, mas sem se limitar, aos compostos de estruturas (I), (II) ou

15 (III), juntamente com um ou mais compostos farmacêuticos adicionais, incluindo, mas sem se limitar, a fármacos para o tratamento de vários cânceres, asma ou outras doenças respiratórias, sepsia, artrite, doença do intestino inflamatória (IBD) ou outras doenças inflamatórias,

20 distúrbios imunes ou outras doenças ou distúrbios em que o MIF é patogênico.

Os inibidores do MIF das modalidades preferidas podem ser usados para o tratamento farmacêutico sozinho ou em combinação com um ou mais outros agentes farmacêuticamente

25 ativos, por exemplo, tais como agentes úteis no tratamento da inflamação, crescimento tumoral ou doenças associadas. Tais outros agentes farmacêuticamente ativos incluem, por exemplo, esteróides, glicocorticóides, inibido-

res ou outras citocinas inflamatórias (por exemplo, anticorpos anti-TNF $\alpha$ , anticorpos anti-IL-1, anticorpos anti-IFN- $\gamma$ ) e outras citocinas tais como IL-1RA ou IL-10, e outros inibidores do MIF.

5                   Terapias de combinação podem incluir combinações fixas, nas quais dois ou mais agentes farmacologicamente ativos estão na mesma formulação; kits, nos quais, dois ou mais agentes farmacologicamente ativos em formulações separadas são vendidos na mesma embalagem, por exemplo, com  
10 instruções para a co-administração; e as combinações livres nas quais os agentes farmacologicamente ativos são embalados separadamente, mas são fornecidas instruções para a administração simultânea ou seqüencial. Outros componentes do kit podem incluir diagnósticos, ensaios, formas de dosagem  
15 múltiplas para administração seqüencial ou simultânea, instruções e materiais para reconstituir uma forma liofilizada ou concentrada da composição farmacêutica, aparelho para a administração dos agentes farmacologicamente ativos e semelhantes.

20                   Em modalidades particularmente preferidas, um ou mais compostos inibidores do MIF estão presentes em combinação com um ou mais fármacos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) ou outros compostos farmacêuticos para tratar artrite ou outras doenças inflamatórias. Compostos preferidos incluem, mas não estão limitados, a celecoxib;  
25 rofecoxib; AINEs, por exemplo, aspirina, celecoxib, trissalicilato de magnésio colina, diclofenaco de potássio, diclofenaco de sódio, diflunisal, etodolac, fenoprofeno,

flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, ácido melenâmico, nabumetona, naproxeno, naproxeno de sódio, oxaprozina, piroxicam, rofecoxib, salsalato, sulindac e tolmetina; e corticosteróides, por exemplo, 5 cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona, betametesona, dipropionato de beclometasona, budesonida, fosfato de sódio de dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, triamcinolona acetona, betametasona, fluocinolona, fluocinonida, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, desonida, desoximetasona, 10 fluocinolona, triamcinolona, triamcinolona acetona, proprionato de clobetasol e dexametasona.

Em modalidades particularmente preferidas, um ou mais compostos inibidores do MIF estão presentes em combinação com um ou mais beta-estimulantes, corticosteróides 15 inalatórios, antiistaminas, hormônios ou outros compostos farmacêuticos para tratar asma, angústia respiratória aguda ou outras doenças respiratórias. Compostos preferidos incluem, mas não estão limitados, a beta estimulantes, por exemplo, broncodilatadores comumente prescritos; corticosteróides inalatórios, por exemplo, beclometasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona e formas de prednisona tais como prednisona, prednisolona e metilprednisolona; antiistaminas, 20 por exemplo, azatadina, carbinoxamina/pseudoefedrina, cetirizina, ciproheptadina, dexclorfeniramina, fexofenadina, loratadina, prometazina, tripelenamina, bromfeniramina, colofeniramina, clemastina, difenidramina; e hormônios, por exemplo, epinefrina. 25

Em modalidades particularmente preferidas, um ou mais compostos inibidores do MIF estão presentes juntamente com compostos farmacêuticos para tratar IBD, tais como azatioprina ou corticosteróides, numa composição farmacêutica.

Em modalidades particularmente preferidas, um ou mais compostos inibidores do MIF estão presentes em combinação com compostos farmacêuticos para tratar câncer, tais como paclitaxel, numa composição farmacêutica.

Em modalidades particularmente preferidas, um ou mais compostos inibidores do MIF estão presentes em combinação com compostos imunossupressores numa composição farmacêutica. Em modalidades particularmente preferidas, um ou mais compostos inibidores do MIF estão presentes em combinação com um ou mais fármacos para tratar um distúrbio auto-imune, por exemplo, doença de Lyme, Lupos (por exemplo, Lupos Eritematoso Sistêmico (SLE)), ou síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Tais fármacos podem incluir inibidores de protease, por exemplo, indinavir, amprenavir, saquinavir, lopinavir, ritonavir e nelfinavir; inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos, por exemplo, zidovudina, abacavir, lamivudina, idanosina, zalcitabina e estavudina; inibidores da transcriptase reversa nucleotídicos, por exemplo, tenofovir disoproxil fumarato; inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos, por exemplo, delavirdina, efavirenz e nevirapina; modificadores da resposta biológica, por exemplo, etanercept, infliximab e outros compostos que inibem ou

interferem com o fator necrosante tumoral; antivirais, por exemplo, amivudina e zidovudina.

Em modalidades particularmente preferidas, um ou mais compostos inibidores do MIF estão presentes em combinação com compostos farmacêuticos para tratar sepsia, tais como esteróides ou agentes anti-infectivos. Exemplos de esteróides incluem corticosteróides, por exemplo, cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona, betametesona, dipropionato de beclometasona, budesonida, fosfato sódico de dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, triamcinolona acetonide, betametasona, fluocinolona, fluocinonida, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, desonida, desoximetasona, fluocinolona, triamcinolona, triamcinolona acetona, propionato de clobetasol e dexametasona. Exemplos de agentes antiinfectivos incluem, antielmínticos (mebendazol), antibióticos incluindo aminoglicosídeos (gentamicina, neomicina, tobramicina), antibióticos antifúngicos (anfotericina b, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, cetoconazol, nistatina, micatina, tolinaftato), cefalosporinas (cefaclor, cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina), antibióticos beta-lactâmicos (cefotenan, meropenem), cloranfenicol, macrolídeos (azitromicina, claritromicina, eritromicina), penicilinas (sal sódico de penicilina G, amoxicilina, ampicilina, dicloxacilina, nafcilina, piperacilina, ticarcilina), tetraciclinas (doxiciclina, minociclina, tetraciclina), bacitracina; clindamicina; colistimetato sódico; sulfato de polimixina b; vancomicina;

antivirais incluindo aciclovir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, ganciclovir, indinavir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, estavudina, valaciclovir, valganciclovir, zidovudina; quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina); sulfonamidas (sulfadiazina, sulfisoxazol); sulfonas (dapsona); furazolidona; metronidazol; pentamidina; sulfanilamida cristalina, gatifloxacina e sulfametoxazol/trimetoprima.

No tratamento de certas doenças, pode ser benéfico tratar o paciente com um inibidor do MIF juntamente com um anestésico, por exemplo, etanol, bupicavina, cloroprocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, procaína, ropivacaína, tetracaína, desflurano, isoflurano, cetamina, propofol, sevoflurano, codeína, fentanil, hidromorfona, marcaína, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, remifentanil, sufentanil, butorfanol, nalbufina, tramadol, benzocaína, dibucaína, cloreto de etila, xilocaína e fenazopiridina.

Os compostos das modalidades preferidas podem ser geralmente empregados como o ácido livre ou como a base livre. Alternativamente, os compostos das modalidades preferidas podem estar preferivelmente na forma de sais de adição de ácido ou base. O termo "sal farmacologicamente aceitável" das estruturas (I), (II) ou (III) pretende englobar qualquer e todas as formas de sal aceitáveis. Enquanto as formas de sal das modalidades preferidas sejam preferivelmente sais farmacologicamente aceitáveis, em certas modalidades sais farmacologicamente não-aceitáveis podem ser

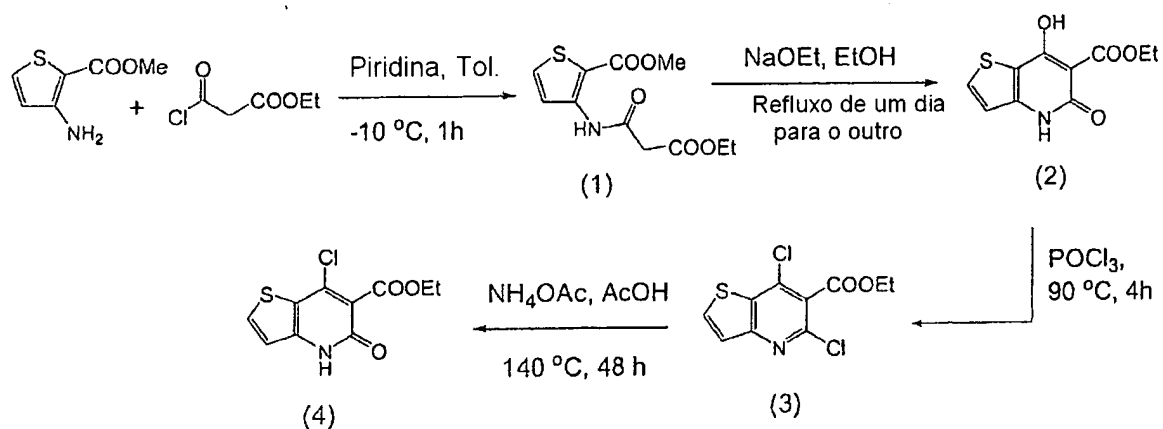
empregados (por exemplo, para propósitos de preparo, isolamento e/ou purificação).

Os compostos de estrutura (I), (II) e (III) podem ser feitos de acordo com as técnicas de síntese orgânica conhecidas pelos indivíduos versados nesse campo, assim como por métodos representativos estabelecidos nos seguintes exemplos.

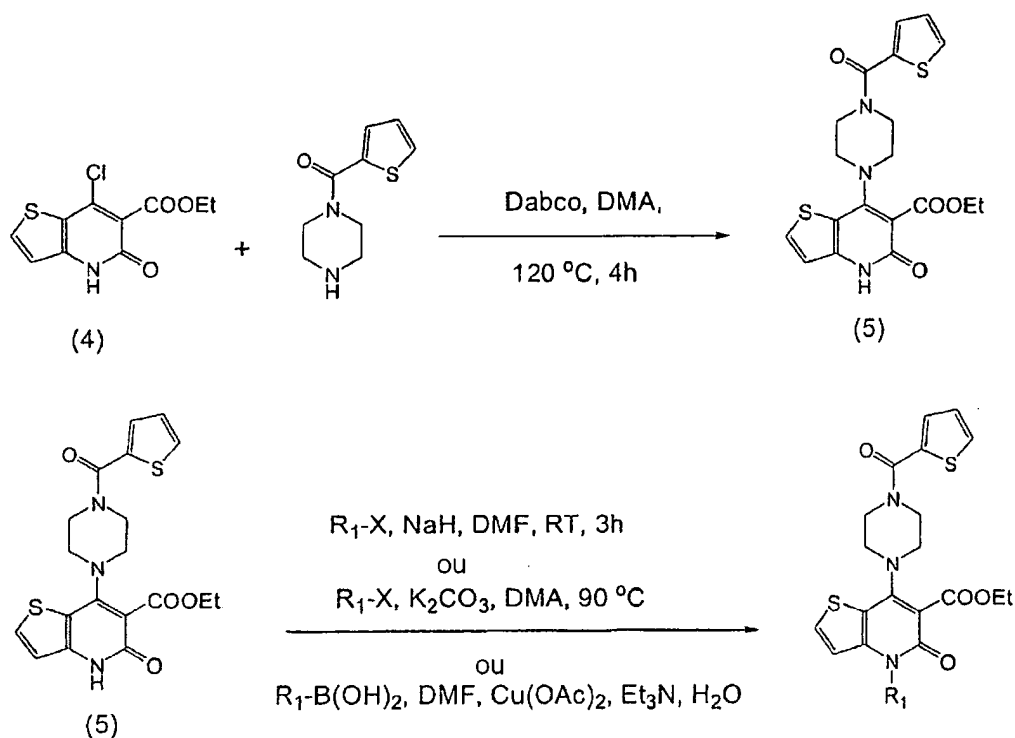
Preparação dos compostos de estrutura (I)

Um intermediário preferido na preparação do composto de estrutura (I) é éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (4) abaixo. Para preparar esse intermediário, metil-3-aminotiofeno-2-carboxilato reagiu com cloreto de etilmalonil para produzir o intermediário éster metílico do ácido 3-(2-etoxicarbonilacetilamino)-tiofeno-2-carboxílico, representado pela fórmula (I). Esse intermediário foi convertido ao éster etílico do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (2), pela reação com etóxido de sódio, e foi a seguir convertido em éster etílico do ácido 5,7-dihlorotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (3). A hidrólise do éster etílico do ácido 5,7-dihlorotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico, representada pela fórmula (3), produziu o éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (4) conforme mostrado no Esquema 1.

## Esquema 1

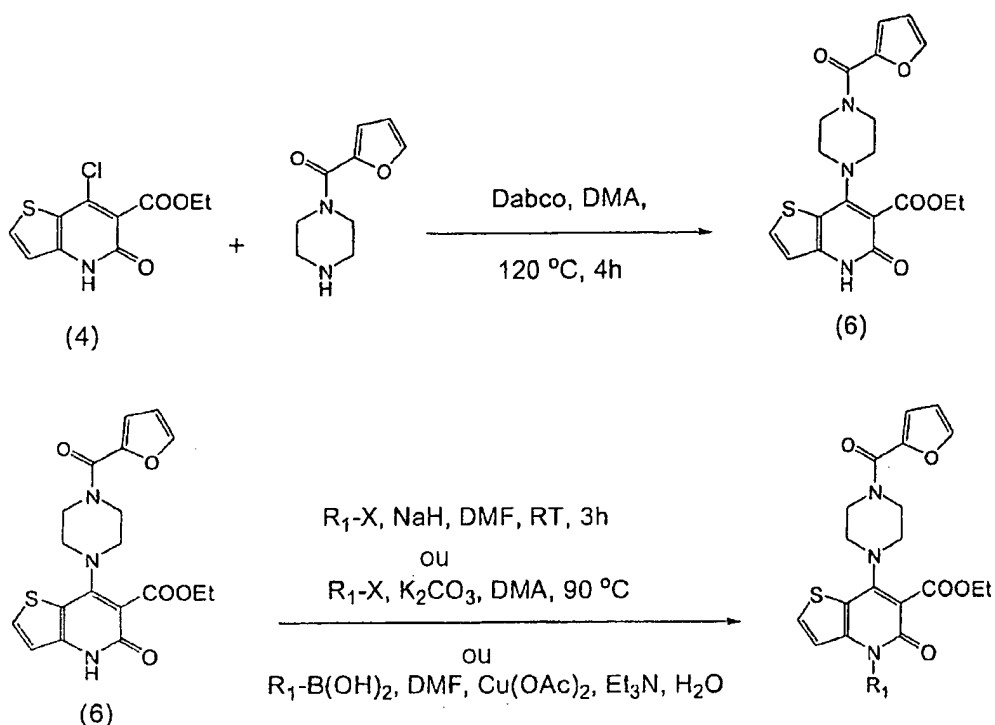


Num método, o intermediário éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (4), reagiu com piperazin-1-il-tiofeno-2-ilmetanona para produzir éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[2,3-b]-piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (5). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1\text{-X}$ ) ou ácido borônico ( $R_1\text{-B(OH)}_2$ ) para resultar nos compostos alvos de estrutura (I) com  $R_2$  como carboxilato de etila,  $R_3$  como tiofeno e  $R_1$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 2.

Esquema 2

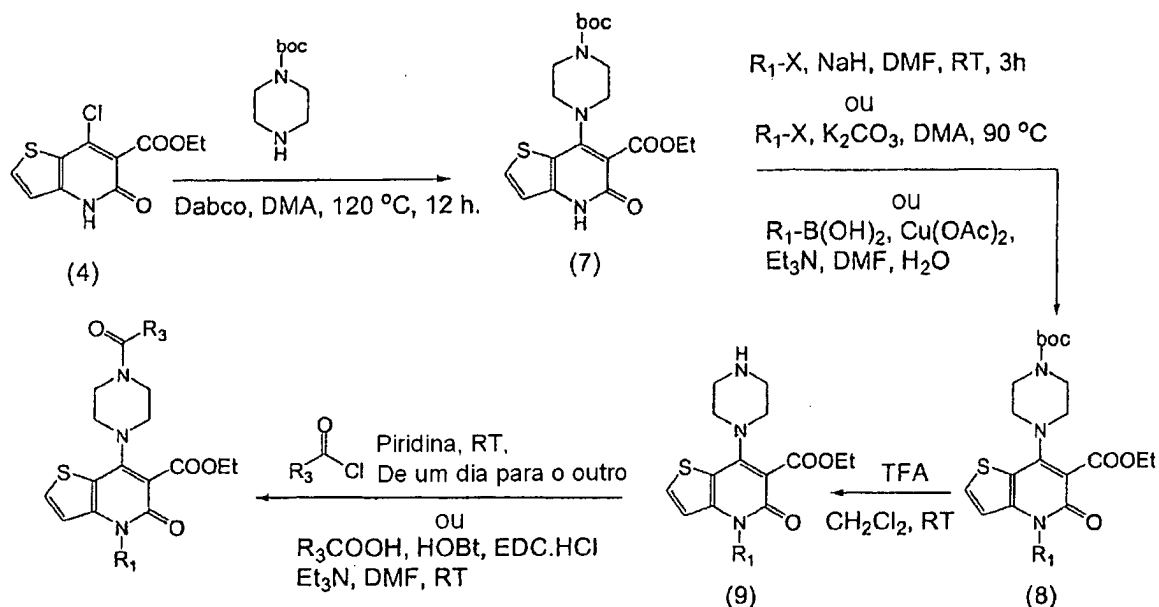
Para produzir compostos de estrutura (I), em que R<sub>2</sub> é carboxilato de etila, R<sub>3</sub> é furano e R<sub>1</sub> é conforme definido acima, éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (4), reagiu com 1-(2-furil)-piperazina para produzir éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[2,3-b]-piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (6). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado (R<sub>1</sub>-X) ou com ácido borônico (R<sub>1</sub>-B(OH)<sub>2</sub>) para produzir os compostos alvo de estrutura (I), com R<sub>3</sub> como furano e R<sub>1</sub> conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 3.

## Esquema 3



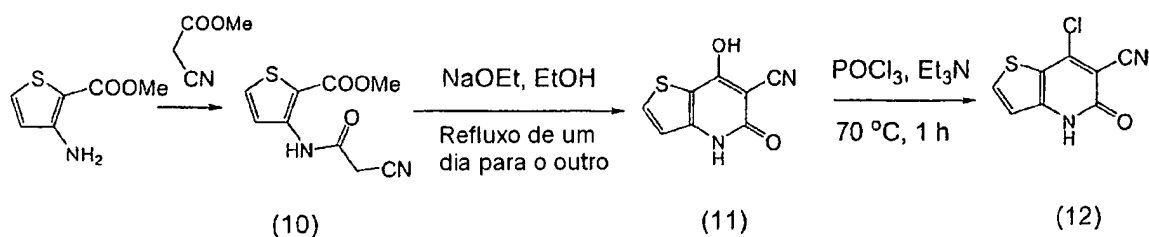
Em outro método, o intermediário éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (4), reagiu com carboxilato de terc-butil-1-piperazina para produzir éster etílico do ácido 7-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-5-oxo-4,5-diidrotieno[2,3-b]piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (7). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1-X$ ) ou ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ ) para produzir o intermediário de estrutura (8), o qual foi desprotegido e reagiu com um cloreto de ácido apropriado ( $R_3-COCl$ ) ou ácido ( $R_3-COOH$ ) para produzir compostos alvos de estrutura (I) com  $R_2$  como carboxilato de etila, e  $R_1$  e  $R_3$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 4.

## Esquema 4



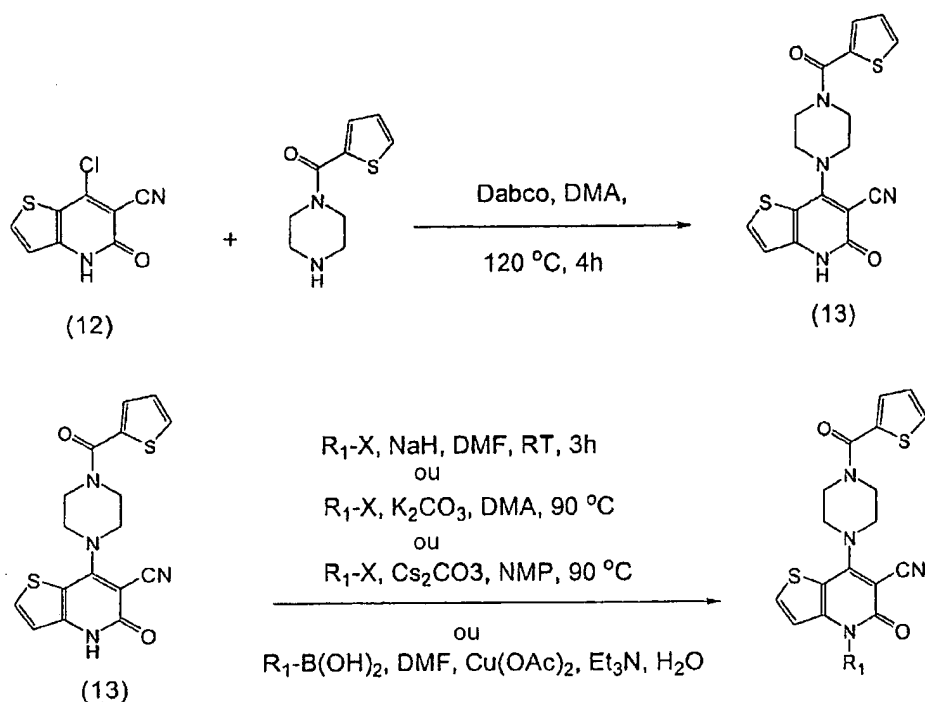
Para preparar compostos de estrutura (I), com  $R_2$  como carbonitrila, e  $R_1$  e  $R_3$  conforme definido acima, 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila, representado pela fórmula (12), foi usado como um intermediário chave. Para preparar esse intermediário, metil-3-aminotiofeno-2-carboxilato reagiu com metilcianoacetato para produzir o intermediário éster metílico do ácido 3-(2-cianoacetilamino)-tiofeno-2-carboxílico, representado pela fórmula (10). Esse intermediário foi convertido a 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila, representado pela fórmula (11), pela reação com etóxido de sódio, e foi a seguir convertido em 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila, representado pela fórmula (12), conforme mostrado no Esquema 5.

## Esquema 5



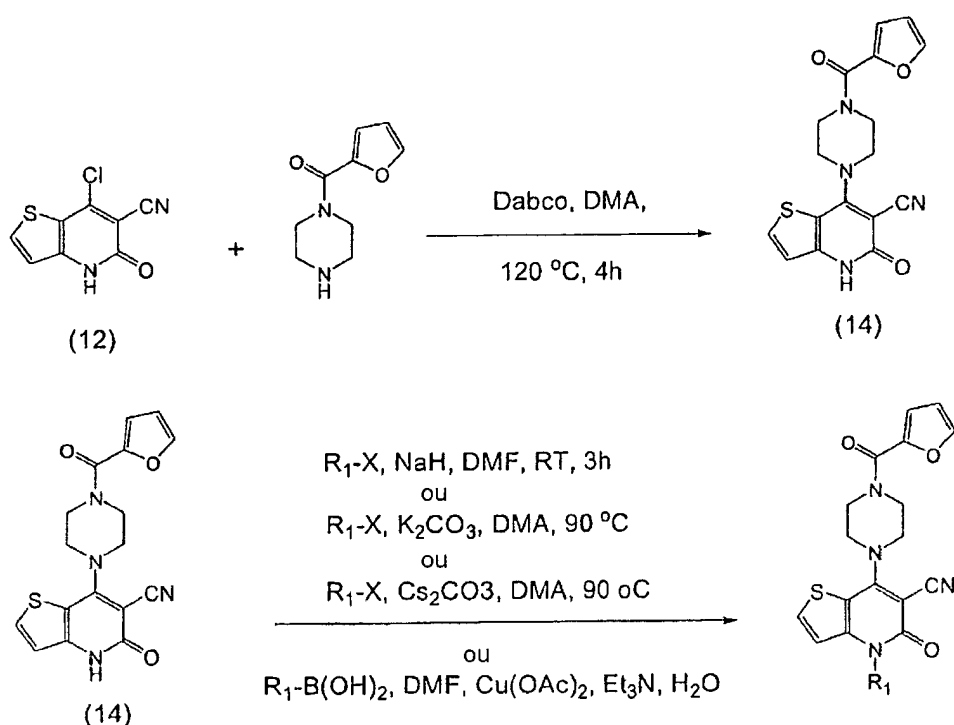
Para produzir um composto de estrutura (I) com  $R_2$  como carbonitrila,  $R_3$  como tiofeno e  $R_1$  conforme definido acima, o intermediário 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila representado pela fórmula (12) reagi com piperazin-1-iltiofeno-2-ilmetanona para produzir 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-tieno[2,3-b]-piridina-6-carbonitrila, representado pela fórmula (13), o qual ou reagi com um haletoapropriado ( $R_1-X$ ) ou com ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ ) para produzir os compostos alvo da estrutura (I) com  $R_2$  como carbonitrila,  $R_3$  como tiofeno e  $R_1$  conforme definido acima conforme mostrado no Esquema 6.

## Esquema 6



Para produzir compostos de estrutura (I), em que  $R_2$  é carbonitrila,  $R_3$  é furano e  $R_1$  é conforme definido acima, o intermediário éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (12), reagiu com 1-(2-furil)-piperazina para produzir 5-oxo-7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[2,3-b]-piridina-6-carbonitrila, representado pela fórmula (14). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1-X$ ) ou ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ ) para produzir compostos alvo de estrutura (I) com  $R_2$  como carbonitrila,  $R_3$  como furano e  $R_1$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 7.

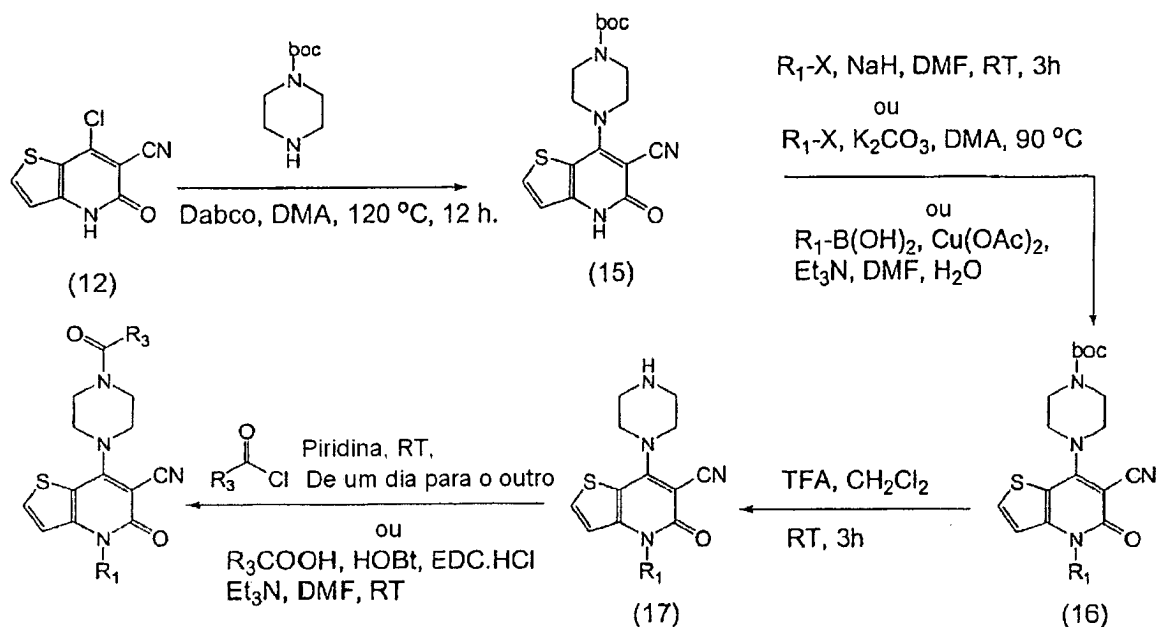
## Esquema 7



compostos de estrutura (I) com R<sub>2</sub> como carbonitrila, e R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub> conforme definido acima também foram preparados a partir do intermediário 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila, representado pela fórmula (12). O intermediário 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila, representado pela fórmula (12), reagiu com carboxilato de terc-butil-1-piperazina para produzir 7-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-5-oxo-4,5-diidrotieno[2,3-b]-piridina-6-carbonitrila, representado pela fórmula (15). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado (R<sub>1</sub>-X) ou com ácido borônico (R<sub>1</sub>-B(OH)<sub>2</sub>) para produzir um intermediário de estrutura (16), o qual foi desprotegido e reagiu com um cloreto de ácido apropriado (R<sub>3</sub>-COCl) ou com um ácido (R<sub>3</sub>-COOH) para produzir compostos

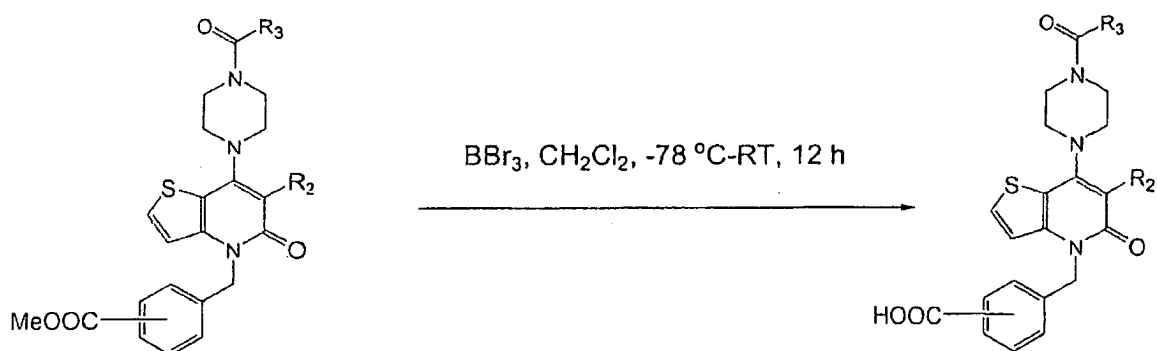
alvos de estrutura (I) com  $R_2$  como carbonitrila, e  $R_1$  e  $R_3$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 8.

Esquema 8



Para produzir compostos de estrutura (I), com  $R_1$  como ácido alquilbenzóico, e  $R_2$  e  $R_3$  conforme definido acima, os ésteres de metil ou etil correspondentes foram preparados conforme mostrado no Esquema 4 e no Esquema 8 acima e hidrolisados nos correspondentes ácidos por  $\text{BBr}_3$ , conforme mostrado no Esquema 9.

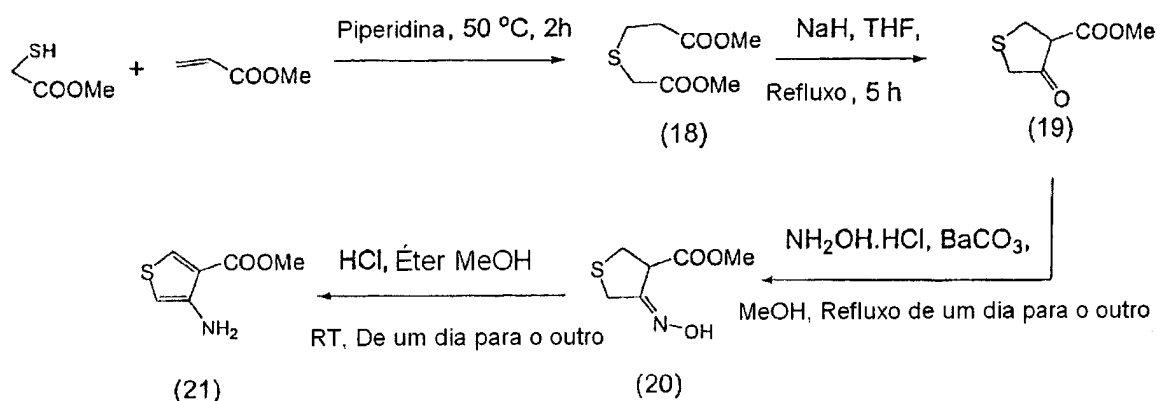
Esquema 9



### Preparação dos compostos de estrutura (II)

Compostos de estrutura (II) foram preparados pelo uso de éster metílico do ácido 4-aminotiofeno-3-carboxílico, conforme representado pela fórmula (21), como um material de partida. Para fazer esse composto, metiltioglicolato reagiu com acrilato de metila para produzir o intermediário éster metílico do ácido 3-metoxycarbonilmetilsulfanilpropionico, representado pela fórmula (18), o qual foi ciclizado a éster metílico do ácido 4-oxo-tetraidrotiofeno-3-carboxílico, representado pela fórmula (19). Esse intermediário reagiu com cloridrato de hidroxilamina para produzir éster metílico do ácido 4-hidroxiiminotetraidrotiofeno-3-carboxílico, representado pela fórmula (20), o qual produziu cloridrato do éster metílico do ácido 4-aminotiofeno-3-carboxílico, representado pela fórmula (21), conforme mostrado no Esquema 10.

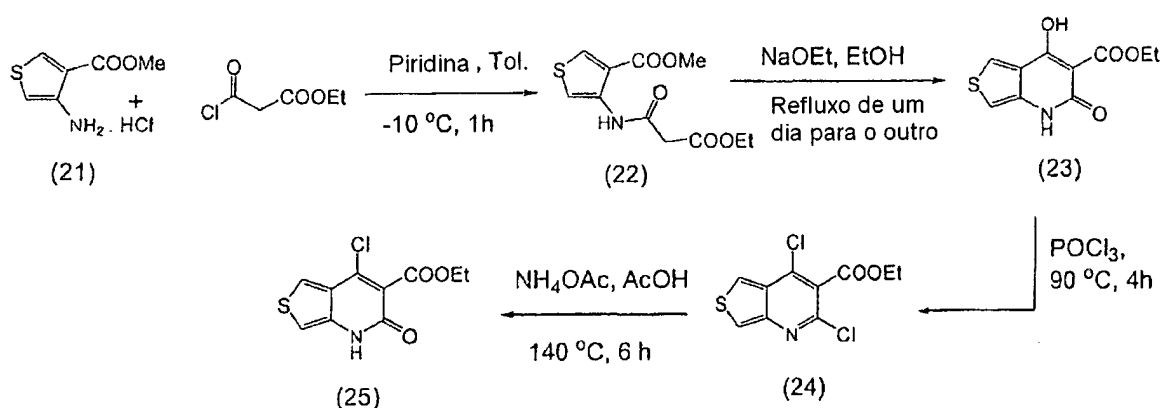
#### Esquema 10



Um intermediário preferido na preparação de um composto de fórmula (II) é éster etílico do ácido 4-cloro-1,2-diidro-2-oxotieno[3,4-b]piridina-3-carboxílico, representado pela fórmula (25) abaixo. Para preparar esse inter-

mediário, cloridrato do éster metílico do ácido 4-aminotiofeno-3-carboxílico, representado pela fórmula (21), reagiu com cloreto de etilmalonil para produzir o intermediário éster metílico do ácido 4-(2-etoxicarbonilacetilamino)-tiofeno-3-carboxílico, representado pela fórmula (22). Esse intermediário foi convertido a éster etílico do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico, representado pela fórmula (23), pela reação com etóxido de sódio, e foi a seguir convertido em éster etílico do ácido 5,7-dihloro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico, representado pela fórmula (24). A hidrólise do éster etílico do ácido 5,7-dihloro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico, representada pela fórmula (24), produziu éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-3-carboxílico, representado pela fórmula (25), conforme mostrado no Esquema 11.

Esquema 11

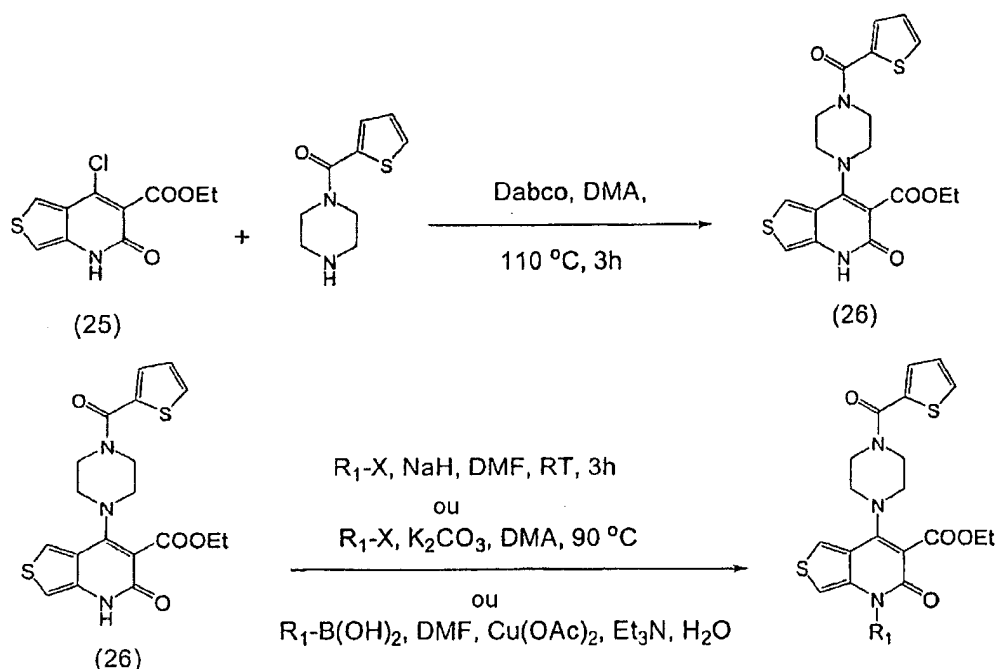


Num método, éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-3-carboxílico, representado pela fórmula (25), reagiu com piperazin-1-iltiofeno-2-ilmetanona para produzir éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-

carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaíndeno-6-carboxílico, representado pela fórmula (26). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1-X$ ) ou com ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ ) para produzir compostos alvos de

5 estrutura (II) com  $R_2$  como carboxilato de etila,  $R_3$  como tiofeno e  $R_1$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 12.

Esquema 12



Para produzir compostos de estrutura (II) onde  $R_2$  é carboxilato de etila,  $R_3$  é furano e  $R_1$  é conforme definido

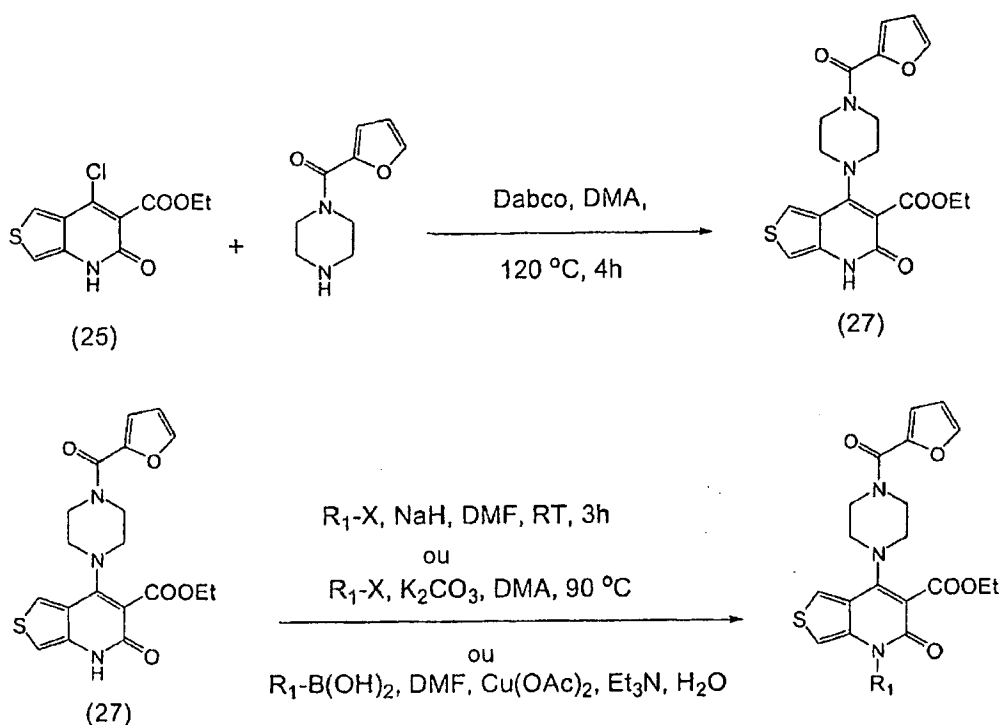
10 acima, o intermediário éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaíndeno-3-carboxílico, representado pela fórmula (25), reagiu com 1-(2-furil)-piperazina para produ-

zir éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaíndeno-6-carboxílico,

15 representado pela fórmula (27), o qual ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1-X$ ) ou com ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ )

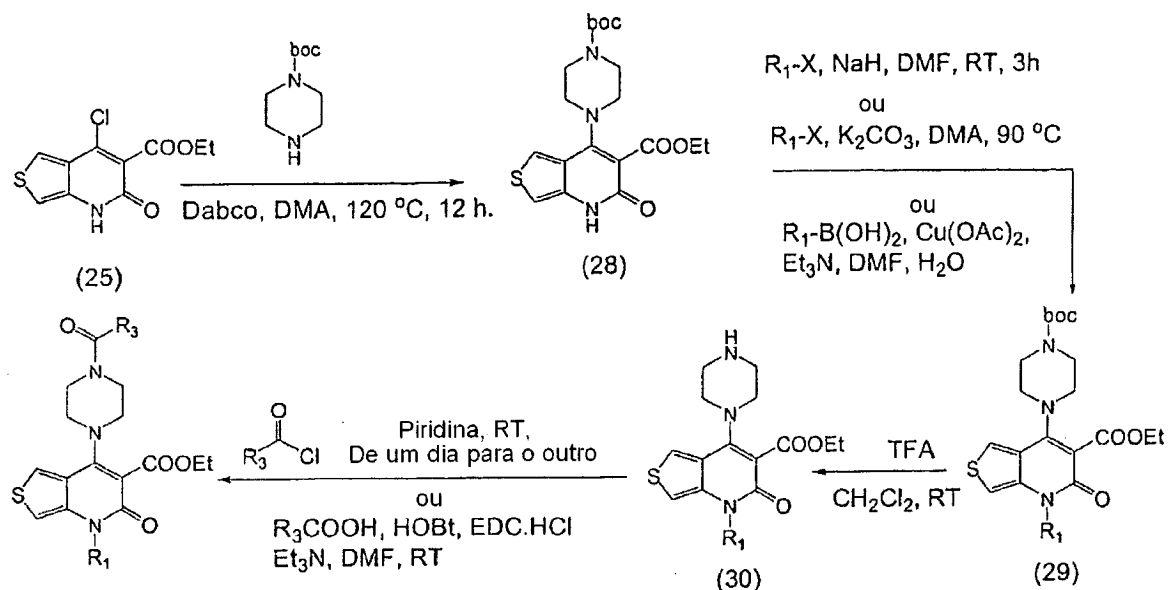
para produzir compostos de estrutura (I) com  $R_3$  como furano e  $R_1$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 13.

Esquema 13



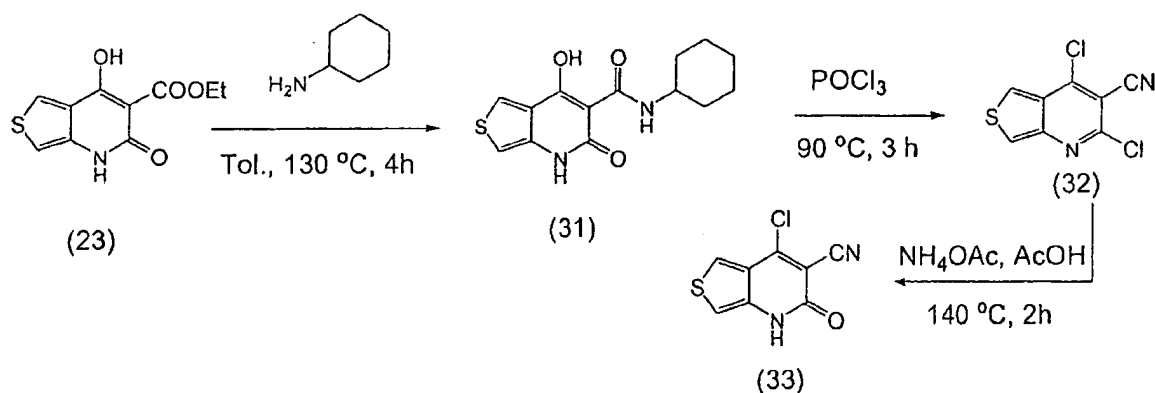
5                    Em outro método, o intermediário éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-3-carboxílico, representado pela fórmula (25), reagiu com carboxilato de terc-butil-1-piperazina para produzir éster etílico do ácido 7-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-5-oxo-4,5-  
10                    diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico, representado pela fórmula (28). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1-X$ ) ou com ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ ) para resultar num intermediário de estrutura (29), o qual foi desprotegido e reagiu com um cloreto de ácido apropriado  
15                    (II), com  $R_2$  como carboxilato de etila, e  $R_1$  e  $R_3$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 14.

Esquema 14



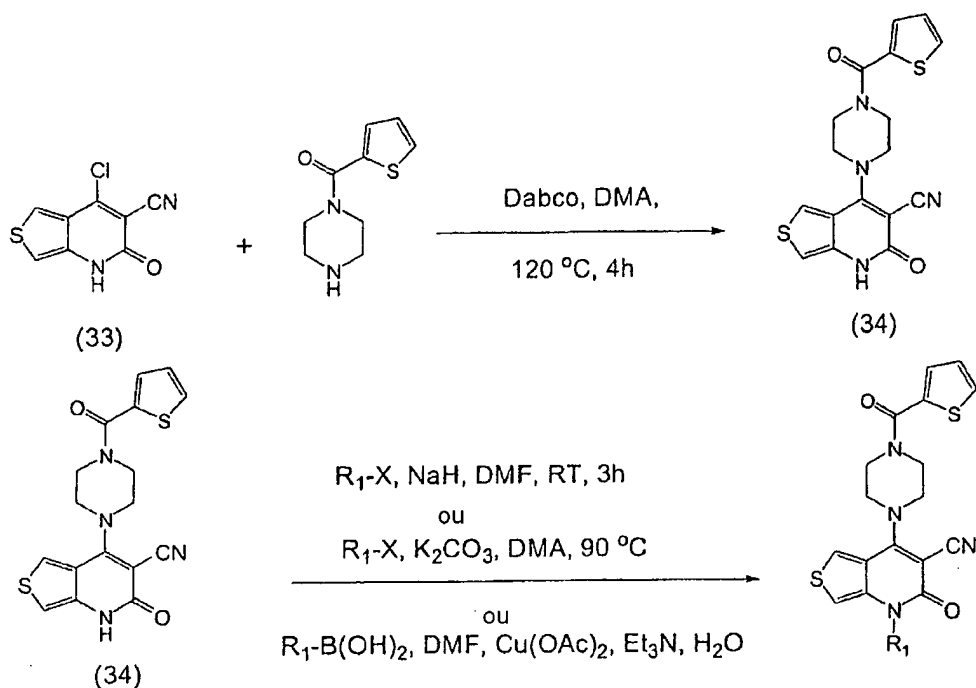
Para preparar compostos de estrutura (II) com  $R_2$  como carbonitrila, e  $R_1$  e  $R_3$  conforme definido acima, 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaíndeno-6-carbonitrila, representado pela fórmula (33), foi usado como um intermediário chave. Para preparar esse intermediário, éster etílico do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaíndeno-6-carboxílico, representado pela fórmula (23), reagiu com cicloexilamina para produzir o intermediário cicloexilamida do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaíndeno-6-carboxílico, representado pela fórmula (31). Esse intermediário foi convertido em 5,7-dicloro-2-tia-4-azaíndeno-6-carbonitrila, representado pela fórmula (32), pela reação com oxicloreto de fósforo, e foi a seguir convertido em 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-aza-6-carbonitrila, representado pela fórmula (33), conforme mostrado no Esquema 15.

## Esquema 15



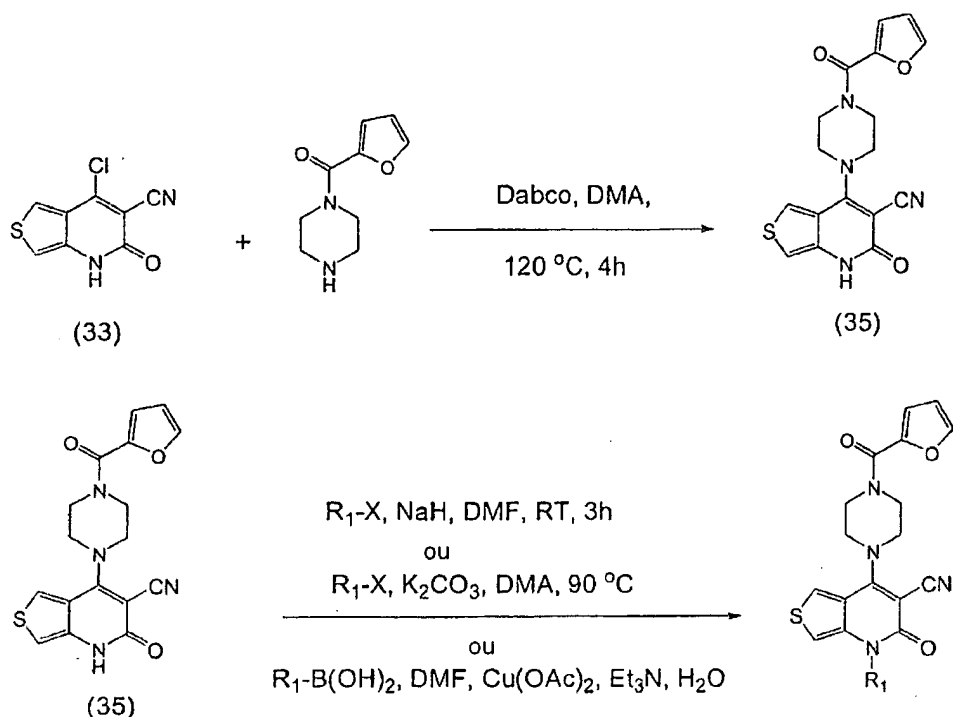
Para produzir um composto de estrutura (II) com  $\text{R}_2$  como carbonitrila,  $\text{R}_3$  como tiofeno e  $\text{R}_1$  conforme definido acima, o intermediário 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila, representado pela fórmula (33), reagi com piperazin-1-il-tiofeno-2-ilmetanona para produzir 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila, representado pela fórmula (34), o qual ou reagi com um haleto apropriado ( $\text{R}_1\text{-X}$ ) ou com ácido borônico ( $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ ) para produzir compostos alvos de estrutura (II) com  $\text{R}_2$  como carbonitrila,  $\text{R}_3$  como tiofeno e  $\text{R}_1$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 16.

## Esquema 16



Para produzir compostos de estrutura (II) em que  $R_2$  é carbonitrila,  $R_3$  é furano, e  $R_1$  é conforme definido acima, intermediário 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila, representado pela fórmula (33), reagiu com 1-(2-furil)-piperazina para produzir 5-oxo-7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila, representado pela fórmula (35). Esse intermediário reagiu com um haleto apropriado ( $R_1-X$ ) ou com ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ ) para produzir os compostos alvos de estrutura (II) com  $R_2$  como carbonitrila,  $R_3$  como furano e  $R_1$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 17.

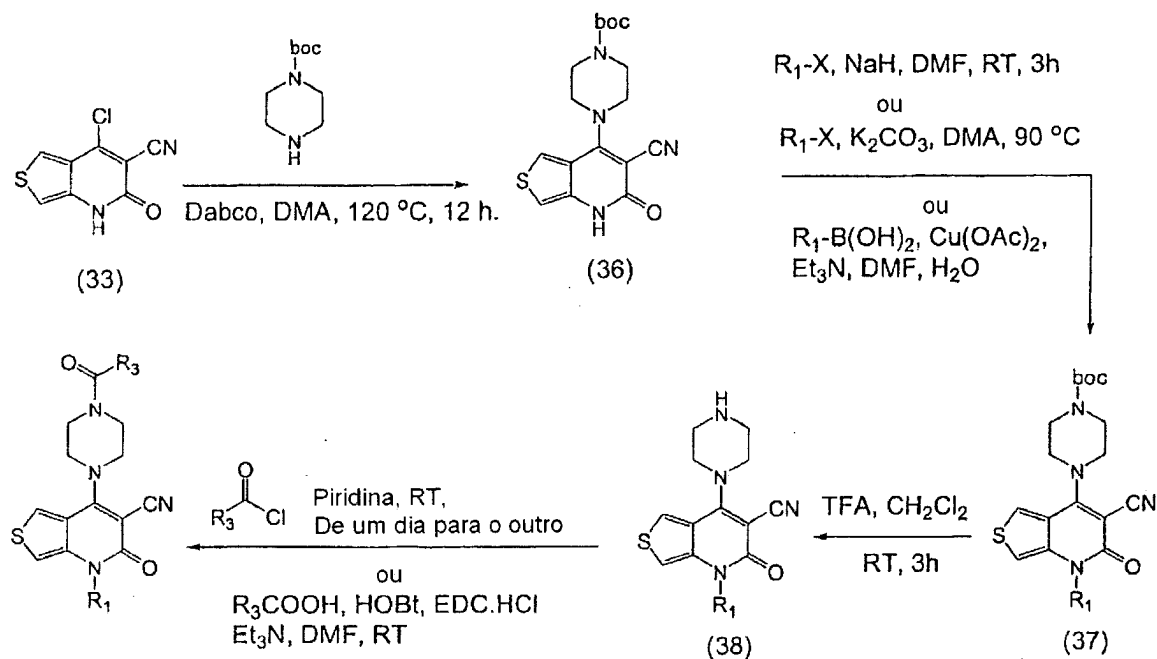
## Esquema 17



Compostos de estrutura (II) com  $R_2$  como carbonitrila, e  $R_1$  e  $R_3$  conforme definido acima também foram preparados a partir do intermediário 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila, representado pela fórmula (33). O intermediário 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila, representado pela fórmula (33), reagiu com carboxilato de terc-butil-1-piperazina para produzir 7-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila, representado pela fórmula (36). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1-X$ ) ou com ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ ) para produzir o intermediário de estrutura (37), o qual foi desprotegido e reagiu com um cloreto de ácido apropriado ( $R_3-COCl$ ) ou ácido ( $R_3-COOH$ ) para resultar em compostos

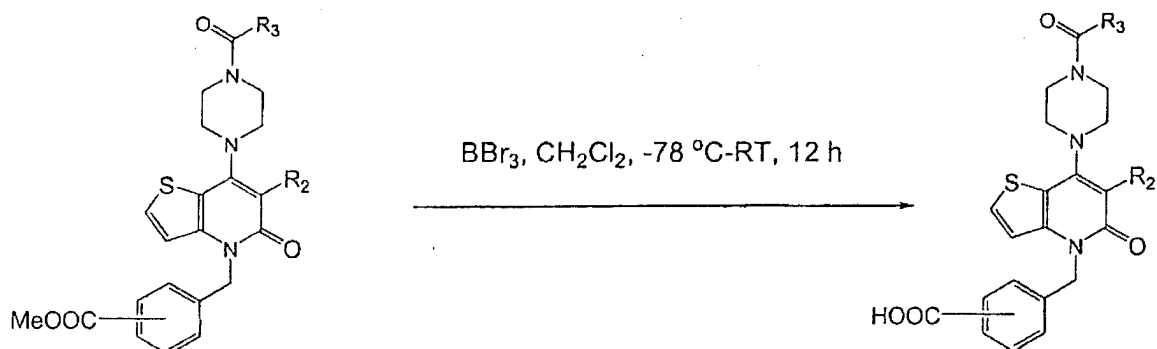
alvos de estrutura (II) com  $R_2$  como carbonitrila, e  $R_1$  e  $R_3$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 18.

Esquema 18



Para produzir compostos de estrutura (II) com  $R_1$  como ácido alquilbenzóico, e  $R_2$  e  $R_3$  conforme definido acima, os metil ou etil ésteres correspondentes foram preparados conforme mostrado no Esquema 14 ou no Esquema 18, e hidrolisados aos ácidos correspondentes por  $BBr_3$ , conforme mostrado no Esquema 19.

Esquema 19

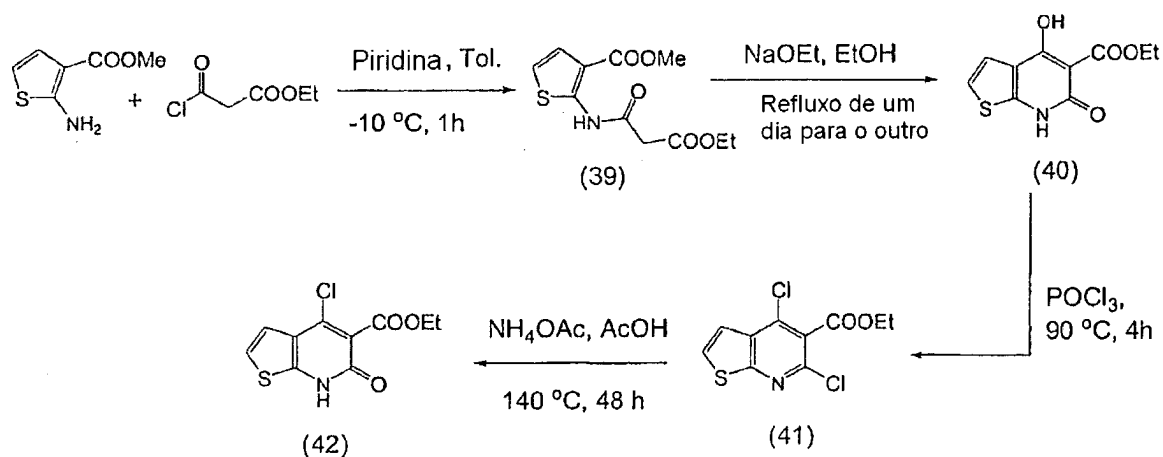


### Preparação dos compostos de estrutura (III)

Um intermediário preferido no preparo dos compostos de estrutura (III) é éster etílico do ácido 4-cloro-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico, representado pela fórmula (42) abaixo. Para preparar esse intermediário, metil-2-aminotiofeno-3-carboxilato reagiu com cloreto de etilmalonil para produzir o intermediário éster metílico do ácido 2-(2-etoxycarbonilacetilamino)-tiofeno-3-carboxílico, representado pela fórmula (39). Esse intermediário foi convertido a éster etílico do ácido 4-hidróxi-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico, representado pela fórmula (40), pela reação deste com etóxido de sódio, e a seguir pela sua conversão em éster etílico do ácido 4,6-diclorotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico, representado pela fórmula (41). A hidrólise do éster etílico do ácido 4,6-diclorotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico, produziu éster etílico do ácido 4-cloro-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico, representado pela fórmula (42), conforme mostrado no Esquema 20.

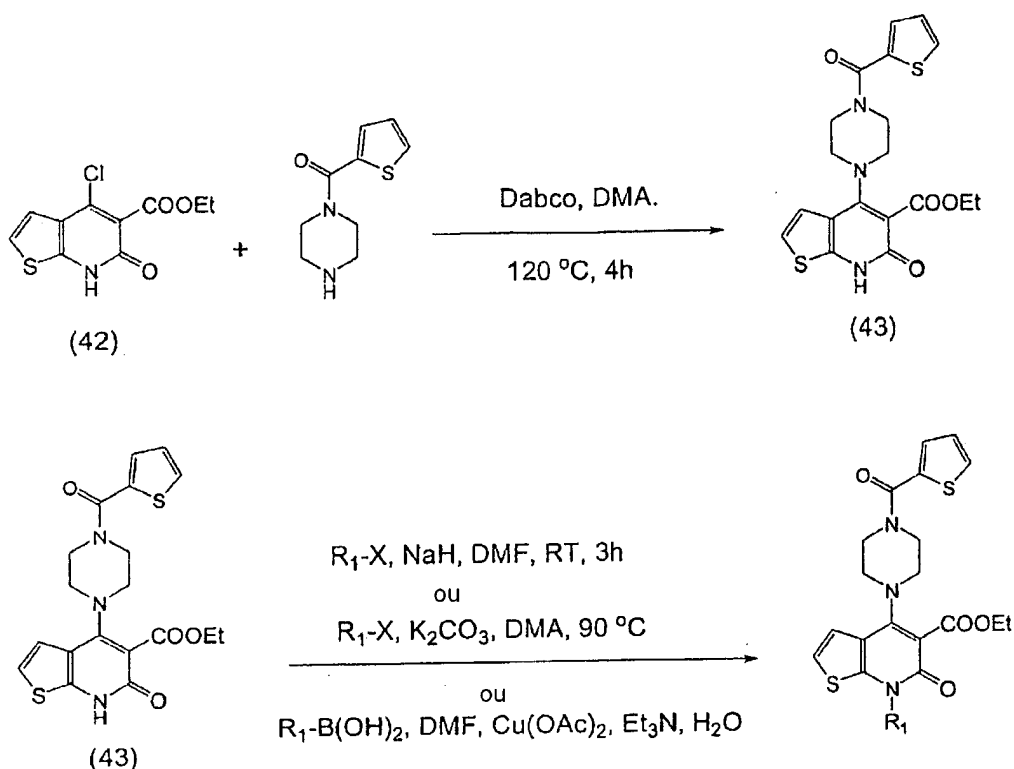
20

### Esquema 20



Num método, o intermediário éster etílico do ácido 4-cloro-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico, representado pela fórmula (42), reagiu com piperazin-1-iltiofeno-2-ilmetanona para produzir éster etílico do ácido 6-oxo-4-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-  
 5 tieno[3,2-b]piridina-5-carboxílico, representado pela fórmula (43). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1-X$ ) ou com ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ ) para produzir os compostos alvos de estrutura (III) com  $R_2$  como carboxilato de etila,  $R_3$  como tiofeno e  $R_1$  conforme definido acima,  
 10 conforme mostrado no esquema 21.

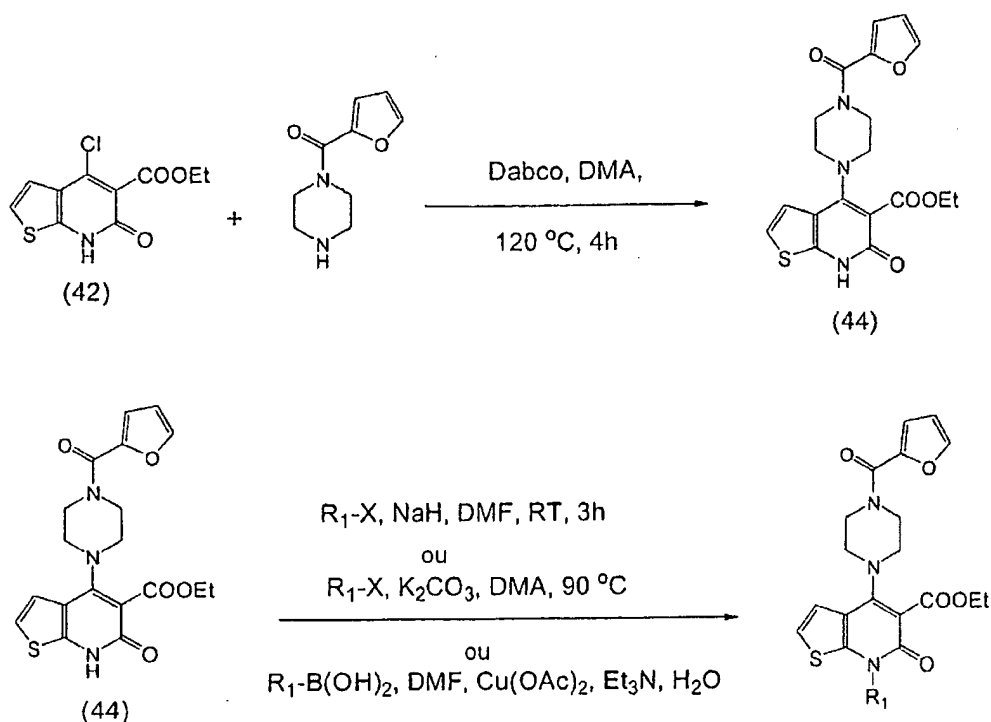
### Esquema 21



Para produzir os compostos de estrutura (III) em que  $R_2$  é carboxilato de etila,  $R_3$  é furano e  $R_1$  é conforme  
 15 definido acima, o intermediário éster etílico do ácido 4-

cloro-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico, representado pela fórmula (42), reagiu com 1-(2-furil)-piperazina para produzir éster etílico do ácido 4-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-6-oxo-6,7-diidrotieno[3,2-b]-piridina-5-carboxílico, representado pela fórmula (44). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1-X$ ) ou com ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ ) para produzir os compostos alvos de estrutura (III) com  $R_2$  como ácido carboxílico,  $R_3$  como furano e  $R_1$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 23.

Esquema 23



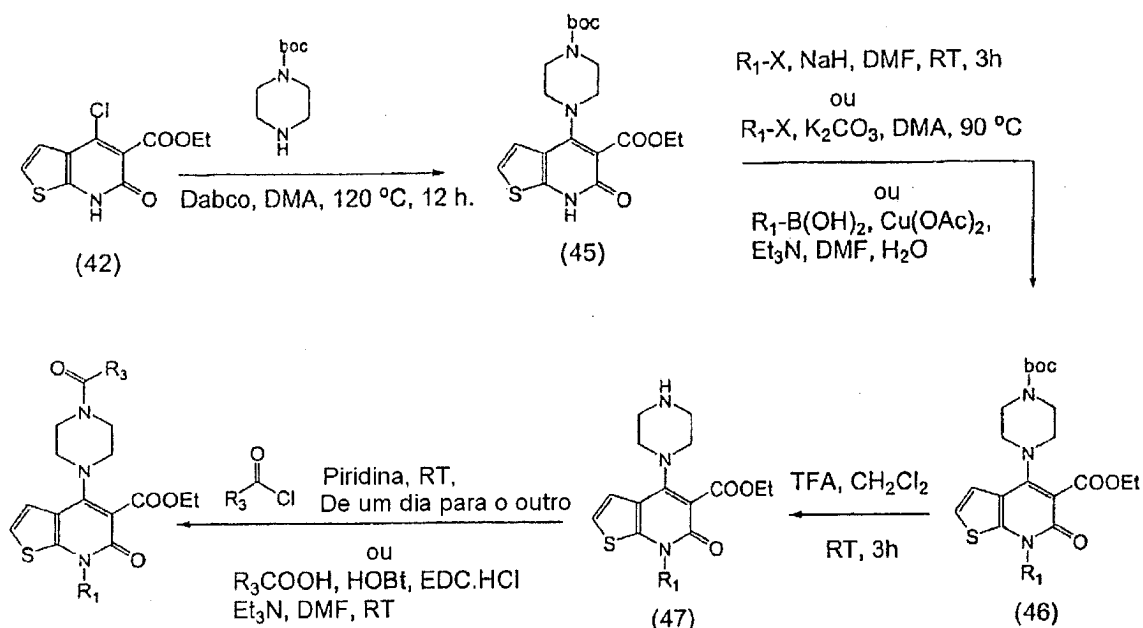
Em outro método, o intermediário éster etílico do ácido 4-cloro-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico, representado pela fórmula (42), reagiu com carboxilato de terc-butil-1-piperazina para produzir éster etílico do ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-

oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico, representado pela fórmula (45). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1-X$ ) ou com ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ ) para produzir o intermediário de estrutura (46), o qual foi

5 desprotegido e reagiu com um cloreto de ácido apropriado ( $R_3-COCl$ ), ou ácido ( $R_3-COOH$ ) para produzir os compostos alvos de estrutura (III) com  $R_2$  como carboxilato de etila, e  $R_1$  e  $R_3$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 24.

10

Esquema 24

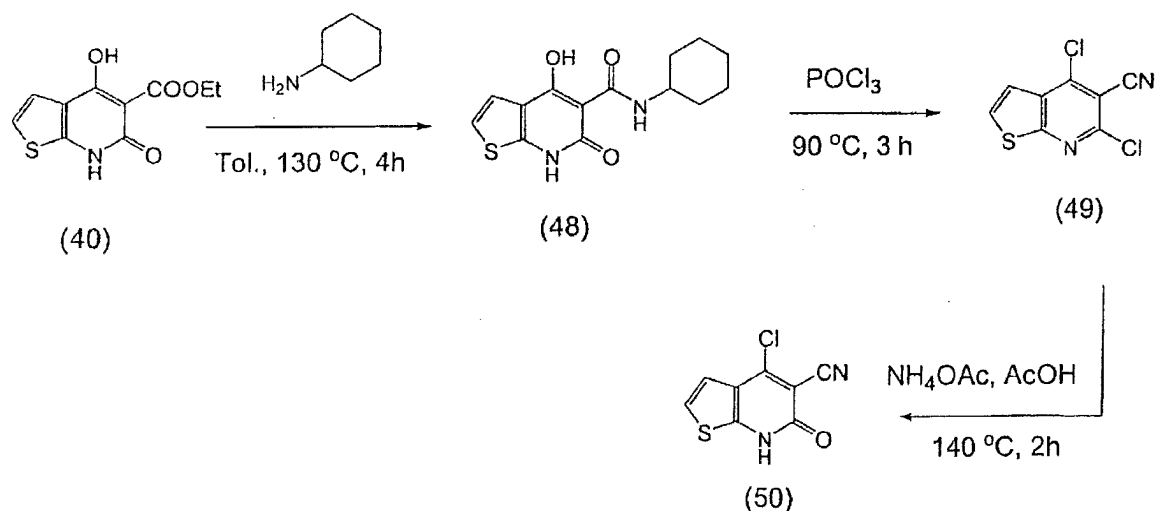


Para produzir compostos de estrutura (III) com  $R_2$  como carbonitrila, e  $R_1$  e  $R_3$  conforme definido acima, 4-cloro-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila, representado pela fórmula (50), foi usado como um interme-

15 diário chave. Para preparar esse intermediário, éster etílico do ácido 4-hidróxi-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico, representado pela fórmula (40), reagiu

com cicloexilamina para produzir o intermediário cicloexilamida 4-hidróxi-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico, representado pela fórmula (48). Esse intermediário foi convertido em 4,6-diclorotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila, representado pela fórmula (49), pela reação com oxicloreto de fósforo, o qual foi a seguir convertido em 4-cloro-6-oxo-6,7-diidro-2-tieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila, representado pela fórmula (50), conforme mostrado no Esquema 25.

10

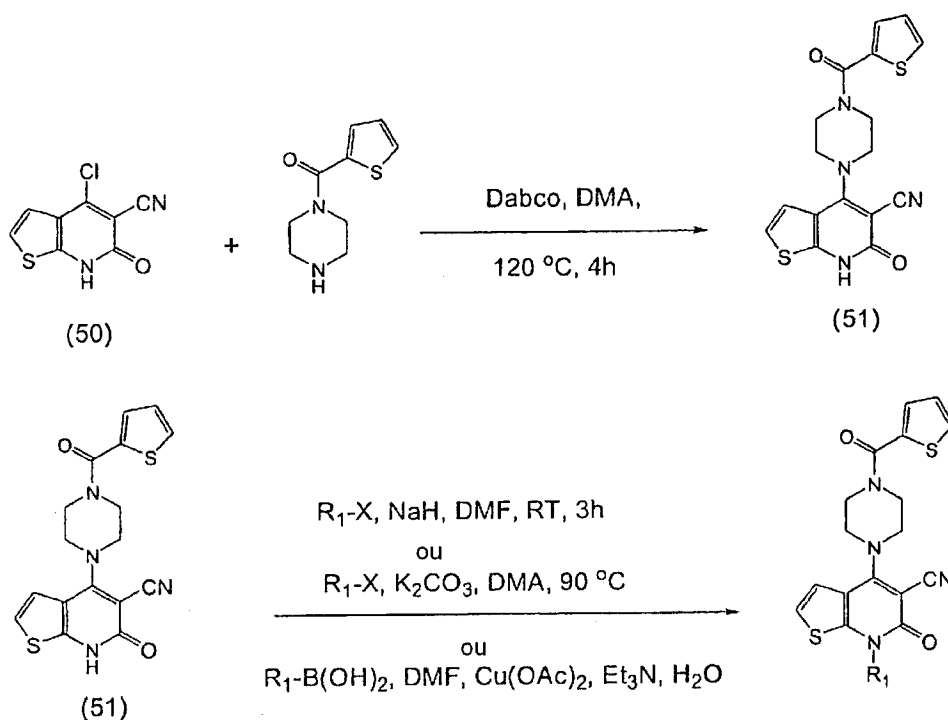
Esquema 25

15

Para produzir compostos de estrutura (III) com  $R_2$  como carbonitrila,  $R_3$  como tiofeno e  $R_1$  conforme definido acima, o intermediário 4-cloro-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila, representado pela fórmula (50), reagiu com piperazin-1-iltiofeno-2-ilmetanona para produzir 6-oxo-4-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila, representado pela fórmula (51). O composto de fórmula (51) ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1\text{-X}$ ) ou com ácido borônico ( $R_1\text{B(OH)}_2$ )

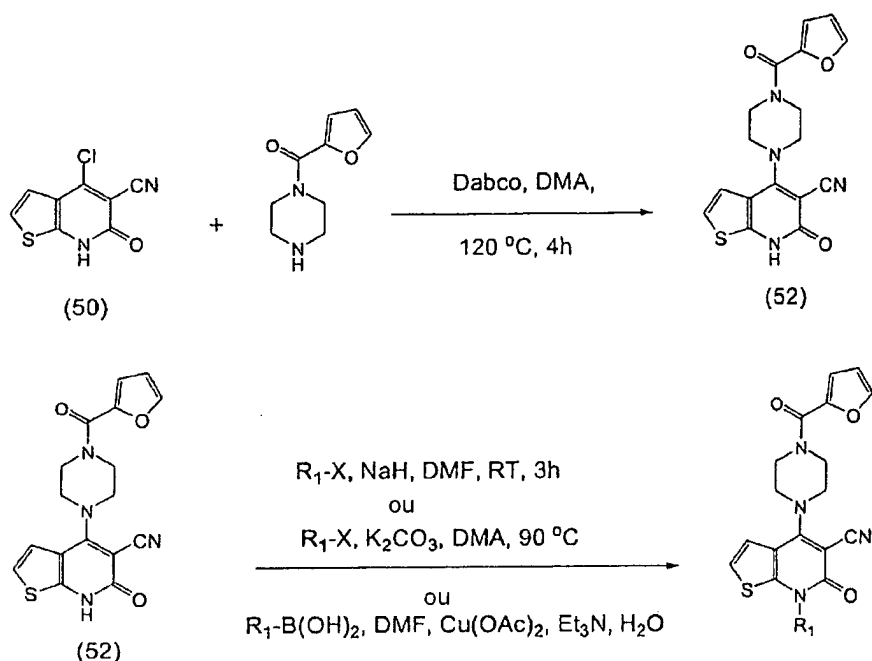
para produzir os compostos alvos de estrutura (III) com  $R_2$  como carbonitrila,  $R_3$  como tiofeno e  $R_1$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 26.

Esquema 26



5                    Para produzir compostos de estrutura (III) em que  $R_2$  é carbonitrila,  $R_3$  é furano e  $R_1$  é conforme definido acima, o intermediário 4-cloro-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila, representado pela fórmula (50), reagiu com 1-(2-furil)-piperazina para produzir 4-[4-(furan-  
10    2-carbonil)-piperazin-1-il]-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]-pi-  
ridina-5-carbonitrila, representado pela fórmula (52). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1-X$ ) ou com ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ ) para produzir compostos alvejados de estrutura (III) com  $R_2$  como carbonitrila,  $R_3$   
15    como furano e  $R_1$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 27.

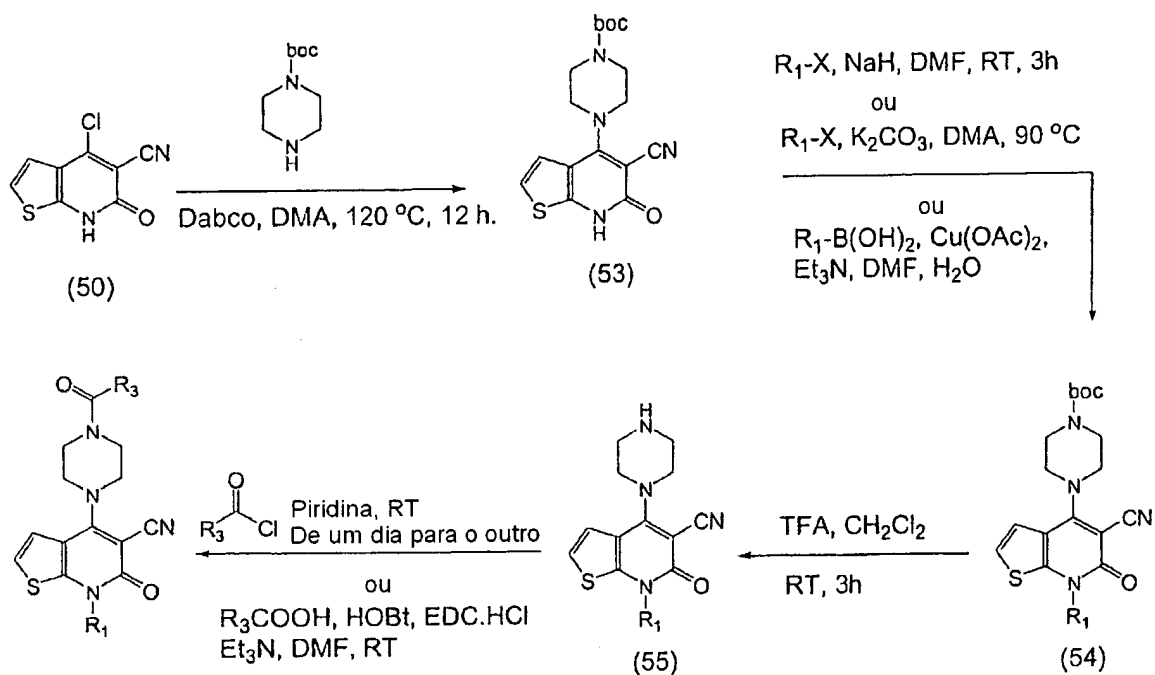
## Esquema 27



Compostos de estrutura (III) com  $R_2$  como carbonitrila, e  $R_1$  e  $R_3$  conforme definido acima também foram preparados a partir do intermediário 4-cloro-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila, representado pela fórmula (50). O intermediário 4-cloro-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila, representado pela fórmula (50), reagiu com carboxilato de terc-butil-1-piperazina para produzir éster terc-butílico do ácido 4-(5-ciano-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]-piridina-4-il)-piperazina-1-carboxílico, representado pela fórmula (53). Esse intermediário ou reagiu com um haleto apropriado ( $R_1-X$ ) ou com ácido borônico ( $R_1-B(OH)_2$ ) para produzir um intermediário de estrutura (54), o qual foi desprotegido e reagiu com um cloreto de ácido apropriado ( $R_3-COCl$ ) ou ácido ( $R_3-COOH$ ) para produzir compostos alvos de estrutura (III) com  $R_2$  como

carbonitrila, e  $R_1$  e  $R_3$  conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 28.

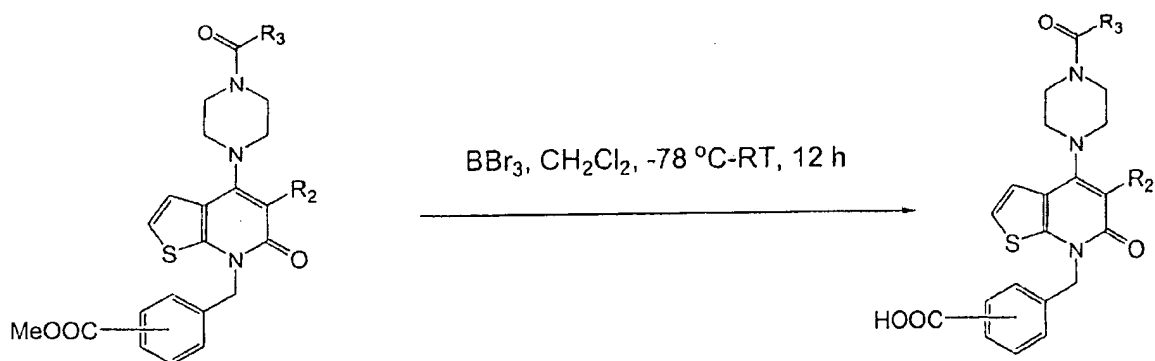
Esquema 28



Para produzir compostos de estrutura (III) com  $R_1$  como ácido alquilbenzóico, e  $R_2$  e  $R_3$  conforme definido acima, metil ou etil ésteres correspondentes foram preparados conforme mostrado no Esquema 24 ou no Esquema 28 acima e hidrolisados nos correspondentes ácidos por  $\text{BBr}_3$ , conforme mostrado no Esquema 29.

10

Esquema 29



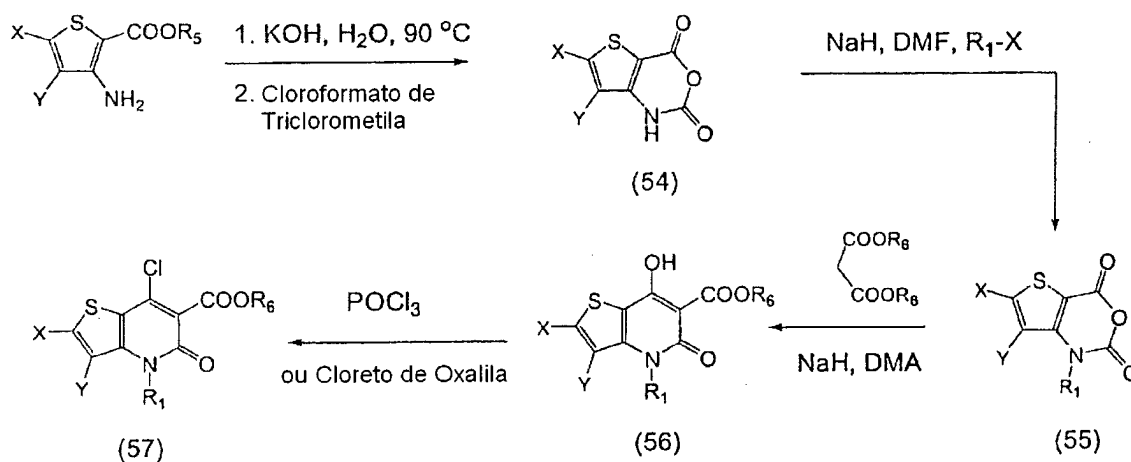
Método alternativo para o preparo de  
compostos de estrutura (I)

Num método alternativo para o preparo de compostos de estrutura (I) com  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X e Y conforme definido acima, 1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazina-2,4-diona apropriadamente substituída, representada pela fórmula (54) no Esquema 30, foi usada como um intermediário. Para preparar esse intermediário, éster do ácido 3-aminotiofeno-2-carboxílico substituído foi hidrolisado ao correspondente ácido 3-amino-  
10 tiofeno-2-carboxílico, o qual reagiu com cloroformato de triclorometila conforme mostrado no Esquema 30.

Uma N-substituição apropriada foi introduzida pela reação da 1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazina-2,4-diona substituída, representada pela fórmula (54), com o correspondente haleto  
15 ( $R_1$ -X). O intermediário N-substituído, representado pela fórmula (55), então reagiu com dialquilmalonato para produzir o intermediário de fórmula geral (56), o qual foi clorado ou com oxicloreto de fósforo ou com cloreto de oxalila, conforme representado pelo Esquema 30.

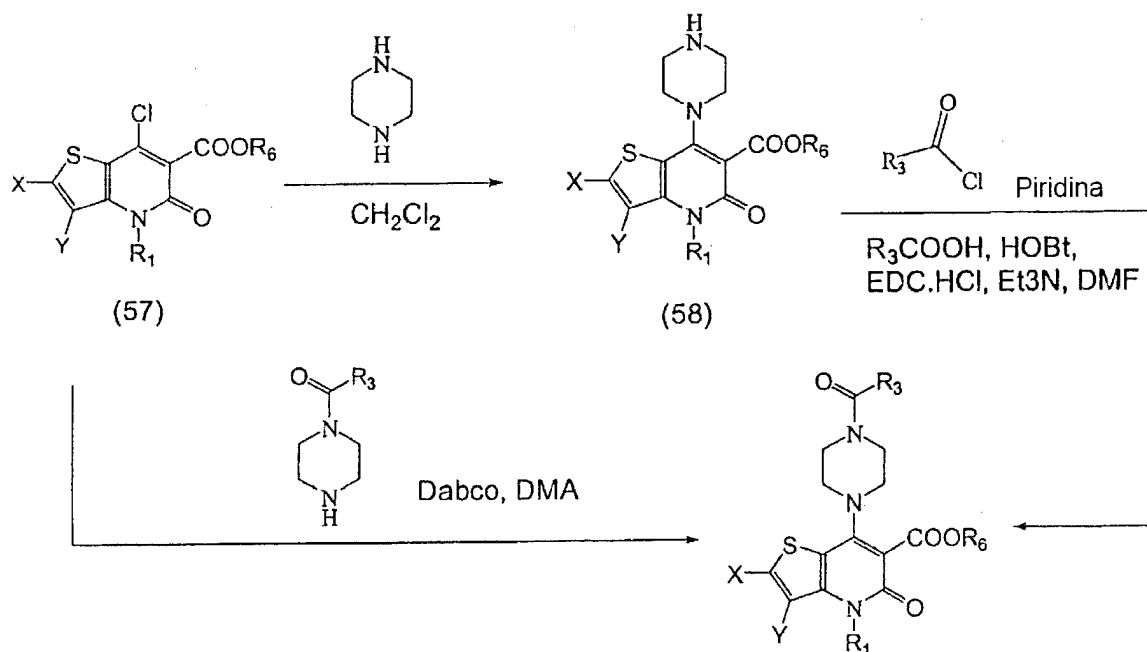
20

Esquema 30



O intermediário cloro, representado pela fórmula (57), reagiu com piperazina para produzir um intermediário de piperazina, representado pela fórmula (58), conforme mostrado no Esquema 31. A acilação do intermediário piperazina, representado pela fórmula (58), por um acil haleto apropriado ( $R_3\text{-CO-Cl}$ ) ou pelo acoplamento com um ácido apropriado ( $R_3\text{-COOH}$ ) produziu um composto de fórmula geral (I) conforme mostrado no Esquema 31. Alternativamente, o intermediário de cloro reagiu com uma acilpiperazina para produzir um composto de fórmula geral (I) com  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X e Y conforme definido acima, conforme mostrado no Esquema 31.

Esquema 31



Método alternativo para o preparo de  
compostos de estrutura (III)

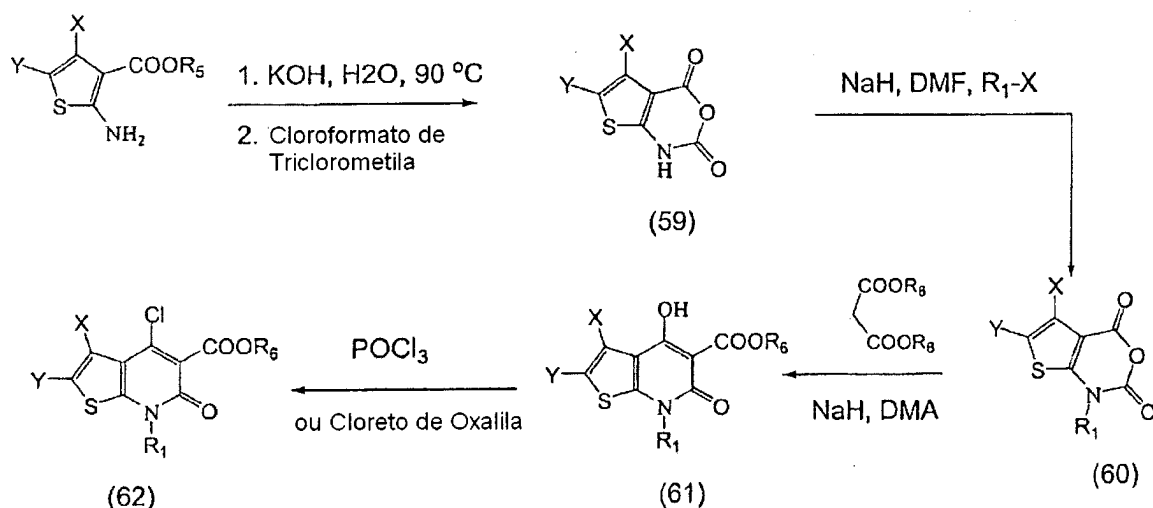
Num método alternativo para o preparo dos compostos de estrutura (III) com  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X e Y conforme definidos acima, um 1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona

apropriadamente substituído, representado pela fórmula (59) no Esquema 32, foi usado como um intermediário. Para preparar esse intermediário, um éster do ácido 2-aminotiofeno-3-carboxílico substituído foi hidrolisado ao correspondente

5 ácido 2-aminotiofeno-3-carboxílico, o qual então reagiu com cloroformato de triclorometila conforme mostrado no Esquema 32. Uma N-substituição apropriada foi introduzida pela reação de uma 1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona substituída, representada pela fórmula (59), com um haleto

10 correspondente ( $R_1$ -X). O intermediário N-substituído, representado pela fórmula (60), reagiu a seguir com dialquilmalonato para produzir um intermediário de fórmula geral (61), o qual foi clorado ou por oxicloreto de fósforo ou por cloreto de oxalila.

15

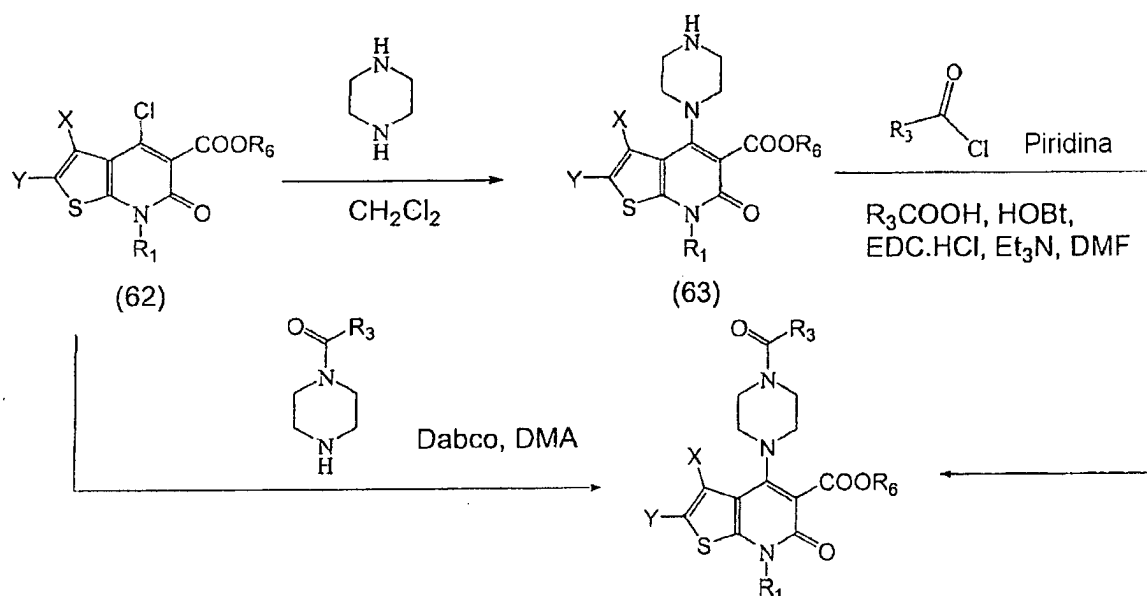
Esquema 32

O intermediário cloro, representado pela fórmula (62), reagiu com piperazina para produzir um intermediário de piperazina, representado pela fórmula (63), conforme mostrado no Esquema 33. A acilação do intermediário de

piperazina (63) por um haleto de acila apropriado ( $R_3\text{-CO-Cl}$ ) ou pelo acoplamento com um ácido apropriado ( $R_3\text{-COOH}$ ) produziu um composto de fórmula geral (III) conforme mostrado no Esquema 33. Alternativamente, o intermediário de

5 cloro reagiu com acil piperazina para produzir um composto de fórmula geral (III), com  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X e Y conforme definidos acima, conforme mostrado no Esquema 33.

Esquema 33



#### Método alternativo para o preparo do intermediário éster

10 etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-  
b]piridina-6-carboxílico (4)

O intermediário preferido no preparo dos compostos de estrutura (I), éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico representado pela

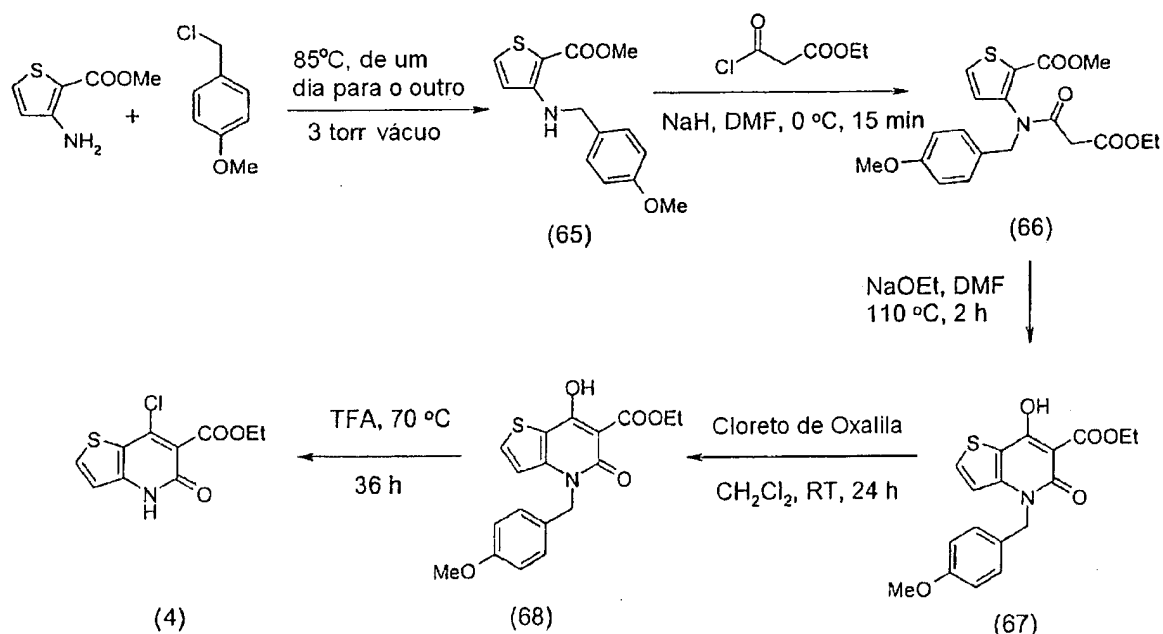
15 fórmula (4) abaixo, também foi preparado por uma via alternativa conforme mostrada no Esquema 34. Nesse método, metil-3-aminotiofeno-2-carboxilato reagiu com 4-metoxibenzilcloreto para produzir 3-(4-metoxibenzilamino)tiofeno-2-

carboxilato de metila, representado pela fórmula (65). Esse intermediário reagiu com cloreto de etilmalonil seguido por uma reação de ciclização para produzir éster etílico do ácido 7-hidróxi-4-(4-metoxibenzil)-5-oxo-4,5-diidrotieno

5 [3,2-b]piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (67). A cloração do éster etílico do ácido 7-hidróxi-4-(4-metoxibenzil)-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico, representada pela fórmula (67) pela reação com cloreto de oxalila seguido pela desproteção produziu o

10 intermediário éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico, representado pela fórmula (4), conforme mostrado no Esquema 34.

Esquema 34

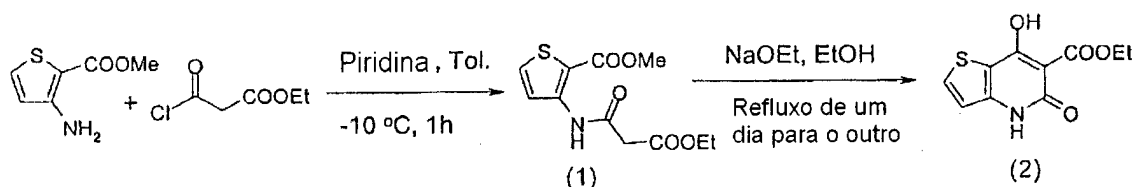


### Experimentos

15 Inibidores do fator inibitório de migração de macrófagos das modalidades preferidas foram preparados pelos métodos descritos nos seguintes exemplos.

Síntese do éster metílico do ácido 3-(2-etoxicarbonilacetilamino)-tiofeno-2-carboxílico (1)

Cloreto de etilmalonil (1,93 mL, 15,22 mmol) foi adicionado a uma solução de metil-3-aminotiofeno-2-carboxilato (2 g, 12,70 mmol) em tolueno seco (20 mL) e piridina (1,23 mL, 15,22 mmol) a  $-10^{\circ}\text{C}$ . A solução foi agitada a  $-10^{\circ}\text{C}$  por 1 h e vertida em água gelada. O produto foi extraído por acetato de etila. A fase orgânica combinada foi lavada sequencialmente com solução de HCl, solução de  $\text{NaHCO}_3$  saturada, água e salmoura. A fase orgânica foi seca em  $\text{MgSO}_4$  e concentrada para produzir um resíduo oleoso. O resíduo foi dissolvido em etanol quente e mantido de um dia para o outro a  $-4^{\circ}\text{C}$ . Os cristais formados foram retirados por filtrados e o filtrado foi concentrado para produzir 2,2 g (63%) de éster metílico do ácido 3-(2-etoxicarbonilacetilamino)-tiofeno-2-carboxílico como um óleo amarelo viscoso.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,21 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,15 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,91 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 10,52 (s, 1H) ppm; MS  $m/z = 272$  amu ( $M^+ + 1$ ).



Síntese de éster etílico do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridino-6-carboxílico (2)

Etóxido de sódio (0,67 g, 9,29 mmol) foi adicionado a uma solução de éster metílico do ácido 3-(2-etoxi-

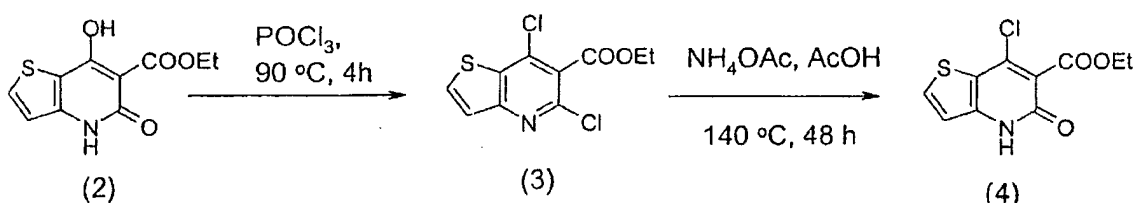
carbonilacetilamino)-tiofeno-2-carboxílico (1) (2,18 g, 7,74 mmol) em etanol anidro e submetido a refluxo de um dia para o outro. A solução foi esfriada e excesso de solvente foi retirado por destilação. O resíduo foi dissolvido em água e acidificado por solução de HCl diluída fria. Os sólidos formados foram filtrados, lavados por água e secos sob vácuo em temperatura ambiente para produzir 1,0 g (55%) de éster etílico o ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico como um sólido branco. PF 218°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1 H) ppm; MS m/z = 240 amu ( $M^+ + 1$ ).

Síntese do éster etílico do ácido 5,7-diclorotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (3)

Uma solução de éster etílico do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (2) (1 g, 4,18 mmol) em oxicloreto de fósforo puro foi aquecida a 90°C por 4 h. A solução foi esfriada e excesso de oxicloreto de fósforo foi destilado sob vácuo. O resíduo foi ressuspenso em água, basificado por  $\text{NaHCO}_3$  sólido e extraído por acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução de  $\text{NaHCO}_3$  saturado, água e salmoura. A fase orgânica foi seca em  $\text{MgSO}_4$  e concentrada para produzir éster etílico do ácido 5,7-diclorotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (3) como sólidos brancos. Rendimento 0,56 g (52%); PF 73°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,48 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H) ppm; MS m/z = 259 amu ( $M^+$ ).

Síntese do éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico

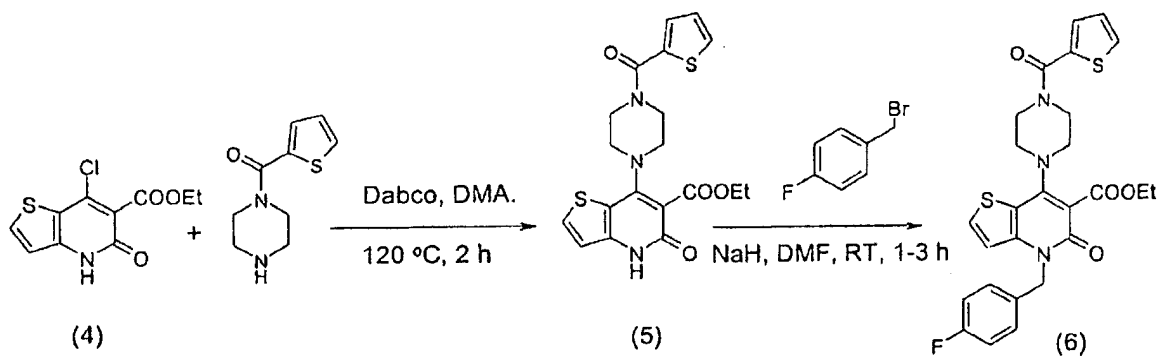
Acetato de amônio (161 mg, 2,1 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de éster etílico do ácido 5,7-diclorotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (3) (530 mg, 1,9 mmol) em ácido acético glacial em temperatura ambiente. A solução foi aquecida a 140°C por 48 h. A solução quente foi vertida em água gelada. Os sólidos formados foram filtrados, lavados com água e secos. O produto bruto foi recristalizado por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para produzir 273 mg (60%) de éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico como sólidos brancos. PF 206°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H) ppm; MS m/z = 240 amu (M<sup>+</sup>+1).



Síntese do éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (5)

1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (224 mg, 2 mmol) foi adicionado a uma solução de éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (4) (240 mg, 1 mmol) e piperazin-1-iltiofeno-2-ilmetanona (215 mg, 1,1 mmol) em DMA seco. A solução foi aquecida a 120°C por 2 h. A solução foi esfriada e vertida em água gelada. Os

sólidos formados foram filtrados, lavados com água e secos para produzir éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (400 mg, 96%) como sólidos brancos. PF 252°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,31 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 4,24 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 3,6, 4,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 12,10 (s, 1H) ppm; MS m/z = 418 amu (M<sup>+</sup>+1).



10 Síntese do éster etílico do ácido 4-(4-fluorbenzil)-5-oxo-7-[4-tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (6)

Uma solução de éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (5) (232 mg, 0,55 mmol) em DMF seco foi adicionada a uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 24 mg, 0,61 mmol) em temperatura ambiente. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 15 min. 4-fluorbenzilbrometo (76 µL, 0,61 mmol) foi adicionado à solução através de uma seringa e agitado adicionalmente em temperatura ambiente por 1 h. A solução foi vertida em água

gelada e os sólidos formados foram filtrados, lavados com água gelada e secos. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo com 0-2% de metanol em gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para produzir 207 mg (90%) de éster etílico do ácido 4-(4-fluorbenzil)-5-oxo-7-[4-tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico como sólidos brancos. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,34 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H) ppm; MS m/z = 526 amu (M<sup>+</sup>+1). Anál. (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) C,H,N.

Síntese do éster etílico do ácido 5-oxo-4-(2-oxo-2-feniletil)-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (7)

Uma solução de éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (5) (750 mg, 1,79 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,76 g, 5,40 mmol), 2-cloroacetofenona (0,333 g, 2,15 mmol) em NMP seco foi aquecida de um dia para o outro a 90°C. A solução foi vertida em água gelada e os sólidos formados foram filtrados, lavados com água gelada e secos. O produto bruto foi purificado por recristalização com acetona. PF 240°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,39 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,75 (s, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6

Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,80 (dd,  $J = 1,2, 5,2$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 8,10 (m, 2H); EIMS  $m/z$  536 ( $M+1$ ).

Síntese do éster etílico do ácido 5-oxo-4-piridin-3-ilmetil-

7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-

5 diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (8)

Uma solução de éster etílico o ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (5) (856 mg, 2,05 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,75 g, 8,4 mmol), cloridrato de 3-clorometilpiridina (0,370 g, 2,25 mmol) e KI (1 g) em NMP seco foi aquecida de um dia para o outro a  $90^\circ\text{C}$ . A solução foi vertida em água gelada e os sólidos formados foram filtrados, lavados com água gelada e secos. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash em fase reversa em *combiflash* eluindo com gradiente de  
10 água/acetonitrila.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,13 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,80 (m, 4H), 4,27 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 1,2, 3,6$  Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,79 (dd,  $J = 0,8, 4,8$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,47 (dd,  $J = 1,6, 4,8$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H); EIMS  $m/z$  509 ( $M+1$ ).  
20

Síntese do éster etílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-

[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-

b]piridina-6-carboxílico (9)

Uma solução de éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (5) (2 g, 4,79 mmol) em DMF seco foi adicionada a uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 230 mg, 5,74 mmol) em temperatura ambiente. A solução foi  
25

agitada em temperatura ambiente por 30 min. 3-fluor-benzilbrometo (0,705 mL, 5,74 mmol) foi adicionado à solução através de uma seringa e a solução foi adicionalmente agitada em temperatura ambiente por 3 h. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi suspenso em água, rapidamente submetido ao ultra-som e filtrado. Os sólidos foram lavados por água gelada e secos ao ar. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo com gradiente de metanol 0 - 2% em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para produzir 1,2 g (48%) de éster etílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico como sólidos brancos. PF 95-113°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,05-7,16 (m, 4H), 7,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H); EIMS m/z 526 (M+1). Anál. (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) C, H, N.

Síntese de éster etílico do ácido 7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (10)

1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (3,08 g, 27,45 mmol) foi adicionado a uma solução de éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (4) (3,54 mg, 13,77 mmol) e 1-(2-furanil)-piperazina (3,22 g, 17,87 mmol) em DMA seco. A solução foi aquecida a 120°C por 2 h. A solução foi esfriada e vertida em água gelada. Os sólidos formados foram filtrados, lavados com água e secos

para produzir éster etílico do ácido 7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico como um sólido marrom. Rendimento de 5,86 g (99%).  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,26 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3), 3,34 (m, 4H), 3,80 (br, 4H), 4,23 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,97 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J$  = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J$  = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 12,09 (br, 1H); EIMS  $m/z$  402 ( $M+1$ ).

10      Síntese do éster etílico do ácido 4-(4-fluorbenzil)-7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (11)

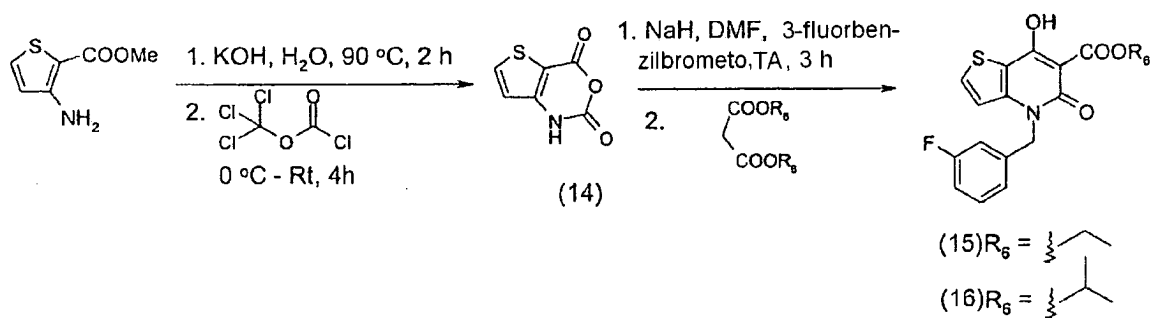
Uma solução do éster etílico do ácido 7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (10) (750 mg, 1,87 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,83 g, 5,63 mmol), brometo de 4-fluorbenzila (0,276 mL, 2,24 mmol) em NMP seco foi aquecida de um dia para o outro a 90°C. A solução foi vertida em água gelada e os sólidos formados foram filtrados, lavados com água gelada e secos. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash em fase reversa em *combiflash* eluindo com gradiente de água/acetonitrila. Rendimento de 240 mg (25%).  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,27 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 3,36 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 4,26 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,06 (dd,  $J$  = 0,8, 3,6 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,87 (m, 1H), 8,03 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H); EIMS  $m/z$  510 ( $M+1$ ).

25      Síntese do éster etílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (12)

Esse composto foi preparado a partir do éster etílico do ácido 7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (10) e de brometo de 3-fluorbenzila pela aplicação de um método similar ao descrito para o éster etílico do ácido 4-(4-fluorbenzil)-7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (11). Rendimento de 210 mg, (22%).  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,28 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,82 (m, 4H), 4,26 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,07 (m, 4H), 7,34 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,03 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H); EIMS  $m/z$  510 (M+1).

Síntese do éster etílico do ácido 7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4-(2-oxo-2-feniletíl)-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (13)

Esse composto foi preparado a partir de éster etílico do ácido 7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (10) e de 2-cloroacetofenona pela aplicação de um método similar àquele descrito para o éster etílico do ácido 4-(4-fluorbenzil)-7-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (11). PF  $246^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,85 (m, 4H), 4,23 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,66 (m, 1H), 7,07 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,61 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,73 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H); EIMS  $m/z$  520 (M+1).



#### Síntese de 1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazina-2,4-diona (14)

3-aminotieno-2-carboxilato de metila (31,0 g, 0,20 mol) foi adicionado a uma solução de hidróxido de potássio (22,68 g, 0,40 mol) em 1 L de água. A solução foi aquecida a 90 °C por 2 horas. A solução foi, a seguir, esfriada até 0 °C e cloroformato de triclorometila (35,7 mL, 0,30 mol) foi lentamente adicionado, mantendo a temperatura entre 0 °C e 10 °C. A solução foi agitada a 0 °C por 4 horas, e a seguir deixada aquecer gradualmente até a temperatura ambiente e agitada por outras 3 horas. O produto sólido precipitado foi coletado por filtração a vácuo para produzir 28,5 g (85% de rendimento) de 1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazina-2,4-diona. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 12,26 (b, 1H) ppm; EIMS m/z 170 (M+1).

#### Síntese do éster etílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (15)

1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazina-2,4-diona (14) (40,0 g, 0,24 mol) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 21,75 g, 0,54 mol) em 300 mL de DMF anidro agitado sob argônio a -10 °C. Depois de agitar a -10 °C por 15 minutos, 3-fluorbenzilbrometo (29,73 mL, 0,24 mol) foi adicionado à solução. A solução foi deixada chegar até a temperatura ambiente e foi

adicionalmente agitada por 3 horas. A solução foi novamente  
 esfriada até  $-10^{\circ}\text{C}$  e dietilmalonato (36,62 mL, 0,24 mol) foi  
 adicionado lentamente. A solução foi, a seguir, aquecida a  
 $110^{\circ}\text{C}$  por 45 minutos. Uma grande quantidade de gás evoluiu  
 5 muito rapidamente uma vez que a solução foi aquecida, dessa  
 forma esse passo de aquecimento foi feito num frasco pelo  
 menos 5 vezes tão grande quanto o volume reacional, e um  
 condensador de refluxo foi usado o qual foi aberto para o  
 ar, e não fechado com um septo. A mistura reacional foi  
 10 esfriada até a temperatura ambiente e vertida em solução de  
 carbonato de potássio (32,68 g, 0,24 mol) em 2,5 L de água.  
 Essa solução aquosa foi agitada por 5 minutos, e a seguir  
 ela foi extraída 2 vezes com 600 mL de acetato de etila e 2  
 vezes com 600 mL de éter isopropílico. As fases orgânicas  
 15 foram descartadas. A solução aquosa foi, a seguir,  
 acidificada lentamente até pH 2 com HCl 4 M. O produto  
 sólido precipitado foi coletado por filtração a vácuo para  
 produzir 60,1 g (73% de rendimento) de éster etílico do  
 ácido 4-(3-fluorbenzil)-7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-  
 20 b]piridina-6-carboxílico.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,30 (t,  $J = 7,2$   
 Hz, 3H), 4,32 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,06 (m,  
 3H), 7,33 (m, 2H), 8,15 (m, 1H), 13,37 (s, 1H) ppm; EIMS  $m/z$   
 348 ( $M+1$ ).

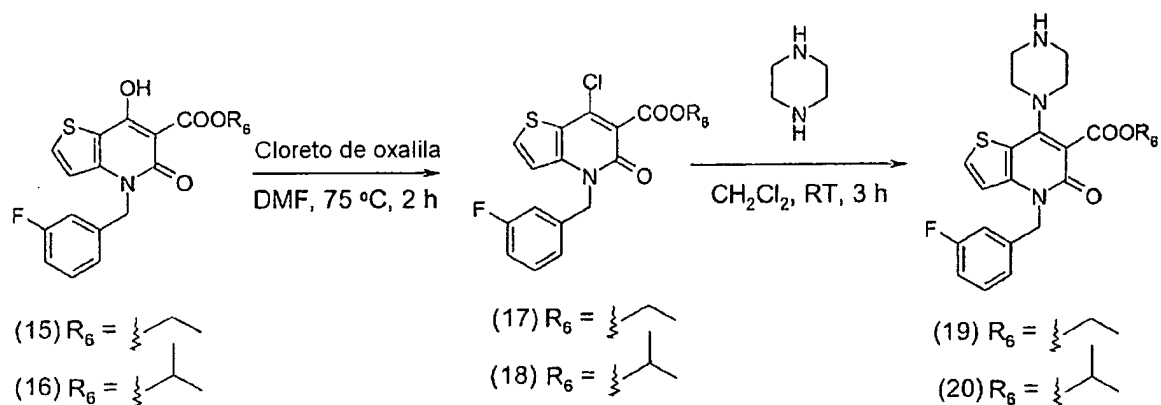
Síntese do éster isopropílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)  
 25 -7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-  
carboxílico (16)

Esse composto foi preparado pelo uso do mesmo  
 procedimento conforme descrito para o éster etílico do ácido

4-(3-fluorbenzil)-7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (15) pelo uso de malonato de diisopropila.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,30 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 6H), 5,17 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 7,08 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 8,15 (dd,  $J$  = 2,4, 5,2 Hz, 1H), 13,41 (b, 1H) ppm; EIMS  $m/z$  362 (M+1).

Síntese do éster etílico do ácido 7-cloro-4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (17)

Éster etílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (15) (60 g, 0,17 mol) foi dissolvido em 600 mL de DMF anidro sob uma camada cobertora de argônio e esfriado até  $-30^\circ\text{C}$ . Cloreto de oxalila (40,7 mL, 0,47 mmol) foi a seguir adicionado muito lentamente (produzindo um grande volume de gás), com o frasco reacional aberto para a atmosfera. A solução foi, a seguir, aquecida até  $75^\circ\text{C}$  por 2 horas. A solução foi esfriada até temperatura ambiente e vertida numa solução de 150 g de NaCl em 6 L de água gelada sem agitação. A mistura foi deixada assentar sem agitação por 15 minutos, a foi a seguir agitada vigorosamente por 1 minutos com uma espátula. O produto sólido precipitado foi coletado por filtração a vácuo para produzir 55 g (87% de rendimento) de éster etílico do ácido 7-cloro-4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,30 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 4,34 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,49 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H) ppm; EIMS  $m/z$  366 (M+1).



Síntese do éster isopropílico do ácido 7-cloro-4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (18)

Esse composto foi preparado a partir de éster isopropílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (16) pela aplicação do mesmo procedimento conforme descrito para o éster etílico do ácido 7-cloro-4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (17).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 5,16 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 7,05-7,16 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,49 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H) ppm; EIMS  $m/z$  380 ( $M+1$ ).

Síntese do éster etílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-piperazin-1-il-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (19)

Éster etílico do ácido 7-cloro-4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (17) (10 g, 27,39 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução de piperazina (9,42 g, 109 mmol) em diclorometano. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi suspenso em água,

agitado vigorosamente em temperatura ambiente e filtrado. Os sólidos foram novamente dissolvidos em diclorometano e lavados com água. A fase orgânica foi seca em  $\text{MgSO}_4$  e concentrada para produzir 9,63 g (84% de éster etílico do

5 ácido 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-piperazin-1-il-4,5-diidro-  
tieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,29 (m, 3H), 2,81 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,97 (m, 1H); EIMS  $m/z$  416 (M+1).

10 Síntese do éster isopropílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-piperazin-1-il-4,5-diidro-  
tieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (20)

Esse composto foi preparado a partir do éster isopropílico do ácido 7-cloro-4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-4,5-diidro-  
15 tieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (18) pela aplicação do mesmo procedimento conforme descrito para o éster etílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-piperazin-1-il-4,5-diidro-  
tieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (19).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,28 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H), 2,81 (m, 4H), 3,22 (m, 4H),  
20 5,07 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,98 (m, 1H); EIMS  $m/z$  430 (M+1).

Síntese do éster isopropílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-7-[4-(5-fluortiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidro-  
tieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (21)

25 Uma solução de éster isopropílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-piperazin-1-il-4,5-diidro-  
tieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (20) (2 g, 4,65 mmol), HOBt (0,692 g, 5,12 mmol), EDC.HCl (0,982 g, 5,12), trietilamina (0,971 mL,

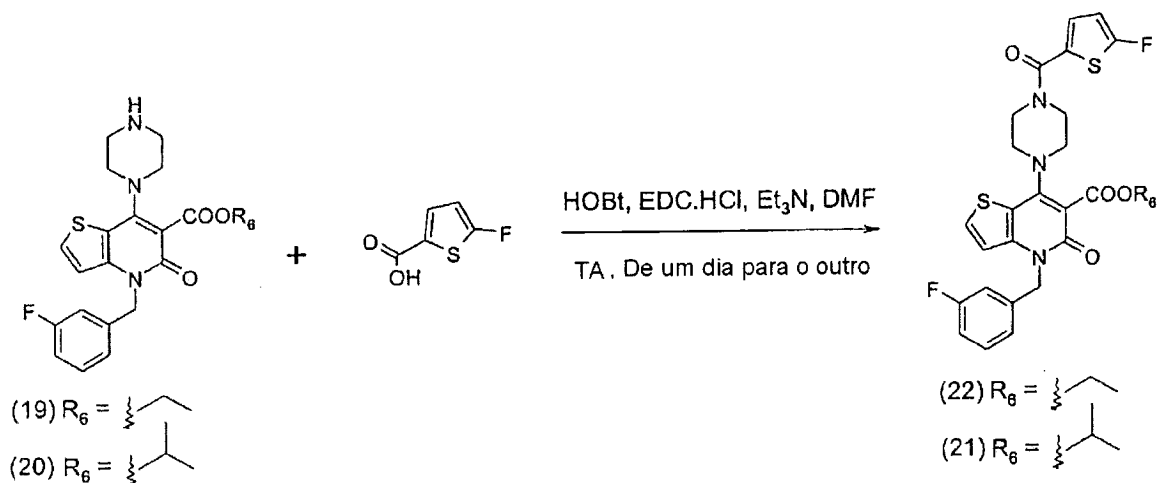
6,98 mmol) e ácido 5-fluortiofeno-2-carboxílico (0,749 g, 5,12 mmol) foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A solução foi vertida em solução de NaHCO<sub>3</sub> 2,5% e os sólidos formados foram filtrados, lavados com água gelada e secos ao ar. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo com gradiente e 0 - 10% de metanol em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para produzir 2,16 g (83%) de éster isopropílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-7-[4-(5-fluortiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 3,37 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 5,10 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 7,28 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 8,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H); EIMS m/z 558 (M+1).

15 Síntese do éster etílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-7-[4-(5-fluortiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (22)

Esse composto foi preparado a partir do éster etílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-piperazin-1-il-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (19) pela aplicação o mesmo procedimento conforme descrito para o éster isopropílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-7-[4-(5-fluortiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (21). Rendimento de 2,22 g (85%).

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,39 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,29 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J

= 5,6 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 8,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H); EIMS m/z 544 (M+1).



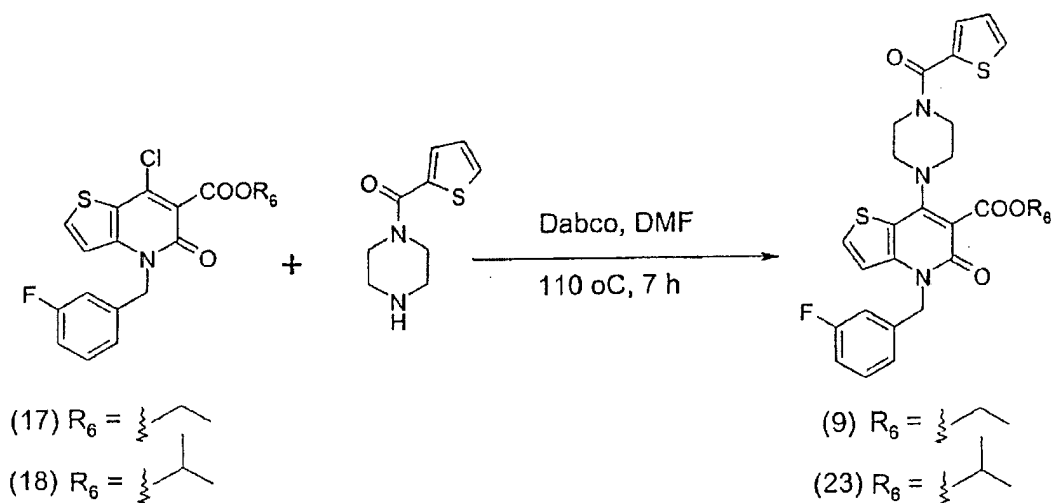
Método alternativo para a síntese do éster etílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (9)

Uma solução de éster etílico do ácido 7-cloro-4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (17) (45 g, 23 mmol), 1,4diazabicciclo[2,2,2]octano (15,9 g, 141 mmol) e piperazin-1-iltiofeno-2-ilmetanona (27,8 g, 141 mmol) em DMF seco foi aquecida a 110°C por 7 horas sob argônio. A solução foi esfriada e vertida em solução de cloreto de amônio a 2%. Os sólidos formados foram filtrados e lavados por água fria. Os sólidos foram dissolvidos em diclorometano e lavados com água. A fase orgânica foi seca em  $MgSO_4$  e concentrada sob vácuo para produzir 58,6 g (91%) de éster etílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico.  $^1H$ -RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,82 (m, 4H),

4,27 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,05-7,16 (m, 4H), 7,33 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,48 (dd,  $J = 1,2, 3,6$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J = 1,2, 5,2$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H); EIMS  $m/z$  526 ( $M+1$ ). Anal. ( $C_{26}H_{24}FN_3O_4S_2$ ) C, H, N.

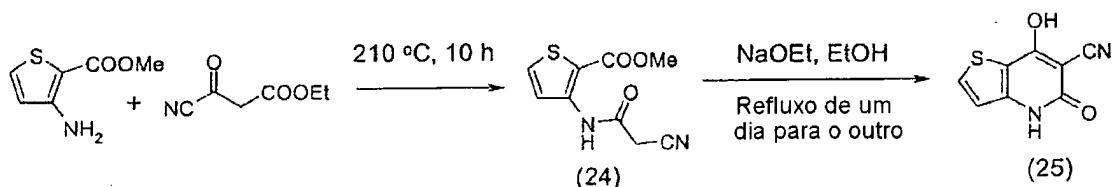
5 Síntese do éster isopropílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-[4-tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (23)

Esse composto foi preparado a partir de éster isopropílico do ácido 7-cloro-4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (18) pela aplicação do mesmo procedimento descrito para o éster etílico do ácido 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (9). Rendimento de (57%).  $^1H$ -RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,29 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 3,37 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 5,10 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,04-7,16 (m, 4H), 7,32 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,47 (dd,  $J = 1,2, 3,6$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J = 1,2, 5,2$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H); EIMS  $m/z$  540 ( $M+1$ ).



Síntese do éster metílico do ácido 3-(2-cianoacetilamino)-  
tiofeno-2-carboxílico (24)

Uma solução de metil-3-aminotiofeno-2-carboxilato (13 g, 82,70 mmol) em cianoacetato de metila (40 mL) foi aquecida a 210°C por 10 h. A solução foi esfriada e excesso de cianoacetato de metila foi retirado por destilação sob vácuo. O resíduo foi tomado em metanol, brevemente submetido ao ultra-som e filtrado. Os sólidos foram lavados por metanol frio e secos para produzir 9,3 g (50%) de éster metílico do ácido 3-(2-cianoacetilamino)-tiofeno-2-carboxílico como sólidos brancos. PF 146°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,18 (s, 2H), 7,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,25 (s, 1H) ppm; MS m/z = 225 amu (M<sup>+</sup>+1).



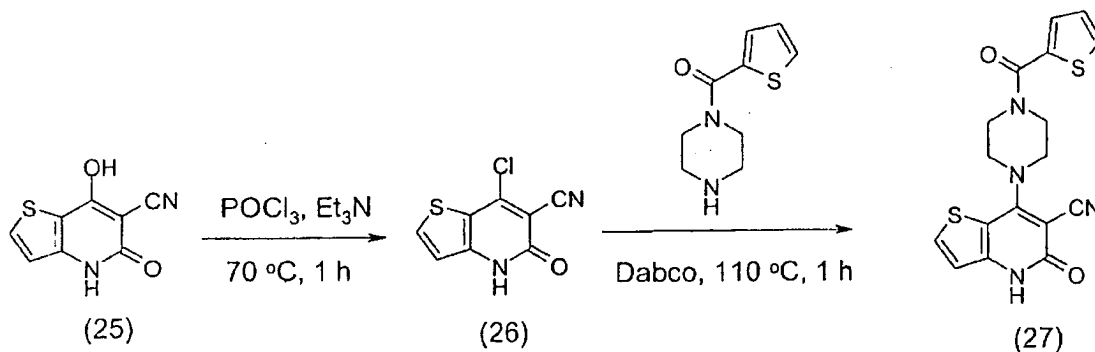
Síntese de 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-  
carbonitrila (25)

Etóxido de sódio (3,10 g, 45,62 mmol) foi adicionado a uma solução de éster metílico do ácido 3-(2-cianoacetilamino)-tiofeno-2-carboxílico (24) (3,10 g, 45,62 mmol) em etanol anidro e submetido a refluxo de um dia para o outro. A solução foi esfriada e excesso de solvente foi retirado por destilação. O resíduo foi dissolvido em água e acidificado até pH 2 por solução de HCl diluída gelada. Os sólidos formados foram filtrados, lavados em água gelada e secos sob vácuo em temperatura ambiente para produzir 6,7 g

(84%) de 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila como sólidos brancos. PF > 300°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 12,10 (s, 1H) ppm; MS m/z = 193 amu ( $M^+ + 1$ ).

5 Síntese de 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-  
carbonitrila (26)

Trietilamina (11,78 mL, 84,54 mmol) foi adicionado a uma solução de 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila (25) (6,5 g, 33,81 mmol) em  
 10 oxicloreto de fósforo puro em temperatura ambiente e aquecida a 70°C por 1 h. A solução foi esfriada e excesso de oxicloreto de fósforo foi destilado sob vácuo. O resíduo foi suspenso em água e basificado por  $\text{NaHCO}_3$  sólido. Os sólidos formados foram filtrados, lavados com água e secos. O  
 15 produto bruto foi suspenso em diclorometano, brevemente submetido ao ultra-som e filtrado para produzir 7-cloro-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila (9) como sólidos brancos. Rendimento de 5,3 g, (74%). PF 342°C; ;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H) ppm; MS m/z = 211 amu ( $M^+ + 1$ ).



Síntese de 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-  
4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila (27)

1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (3,19 g, 28,48 mmol) foi adicionado a uma solução de 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-  
5 tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila (26) (3,0 g, 14,24 mmol) e piperazin-1-iltiofeno-2-ilmetanona (3,07 g, 15,60 mmol) em DMA seco. A solução foi aquecida a 110°C por 1 h. A ,solução foi esfriada e vertida em água gelada. Os sólidos formados foram filtrados, lavados com água e secos para produzir 5-  
10 oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila (4,72 g, 89%) como sólidos brancos. PF 293°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,89 (m, 8H), 7,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 3,6, 5,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz,  
15 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H) ppm; MS m/z = 371 amu (M<sup>+</sup>+1).

Procedimentos gerais para a alquilação em nitrogênio da  
porção tienopiridinona

Os compostos referidos como compostos (28) até o (31) foram preparados pela aplicação ou do Procedimento  
20 Geral A ou do Procedimento Geral B.

Procedimento Geral A

Uma solução de 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila (27) (1,35 mmol) em DMF seco) foi adicionada a uma suspensão  
25 de NaH (60% em óleo mineral, 1,48 mmol) em temperatura ambiente. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 15 min sob argônio. Um haleto de alquila correspondente (1,48 mmol) foi adicionado à solução e ainda agitado em

temperatura ambiente até a reação ser completada (controlado por CCF e/ou CL/EM). A solução foi vertida em água gelada e os sólidos formados foram filtrados, lavados com água gelada e secos. O produto bruto foi purificado por cromatografia  
 5 flash eluindo com gradiente de 0-2% de metanol em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para produzir os compostos das modalidades preferidas.

#### Procedimento geral B

Uma solução de 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila  
 10 (27) (1,35 mmol), um haleto de alquila correspondente (2,70 mmol) e carbonato de potássio anidro ou carbonato de cézio (6,75 mmol) em DMF foi aquecida de um dia para o outro a 90°C. O resíduo foi suspenso em água, rapidamente submetido ao ultra-som e filtrado. O produto bruto foi purificado por  
 15 cromatografia flash, eluindo com gradiente de metanol 0 - 2% em diclorometano.

#### Síntese da 4-(4-fluorbenzil)-5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila (28)

20 O composto foi preparado pelo uso de brometo de 4-fluorbenzila de acordo com o procedimento geral A para produzir 260 mg (40% de sólidos brancos. PF 286°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,88 (m, 8H), 5,36 (s, 2H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,51 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1H),  
 25 7,81 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H) ppm; MS m/z = 479 amu (M<sup>+</sup>+1). Anál. (C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) C,H,N.

Síntese da 4-(3-fluorbenzil)-5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila (29)

O composto foi preparado pelo uso de brometo de 3-fluorbenzila de acordo com o procedimento geral A para produzir 372 mg (56%) de sólidos brancos. PF 271°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,89 (m, 8H), 5,39 (s, 2H), 7,05-7,13 (m, 3H), 7,16 (dd,  $J = 3,6, 4,8$  Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,51 (dd,  $J = 1,2, 3,6$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J = 1,2, 5,2$  Hz, 1H), 8,21 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H) ppm; MS  $m/z = 479$  amu ( $M^+ + 1$ ). Anál. ( $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ) C, H, N.

Síntese da 5-oxo-4-(2-oxo-2-feniletil)-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila (30)

O composto foi preparado pelo uso de 2-bromoacetofenona de acordo com o procedimento geral A para produzir 362 mg (55%) de sólidos brancos. PF 300°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,92 (m, 8H), 5,78 (s, 2H), 7,17 (dd,  $J = 3,6, 5,2$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 1,2, 3,6$  Hz, 1H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,81 (dd,  $J = 1,2, 5,2$  Hz, 1H), 8,09 (dd,  $J = 1,6, 7,2$  Hz, 2H), 8,21 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H) ppm/ MS  $m/z = 489$  amu ( $M^+ + 1$ ). Anál. ( $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ ) C, H, N.

Síntese da 5-oxo-4-piridina-3-ilmetil-7-[4-tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrila (31)

O composto foi preparado pelo uso de bromidrato de 3-bromometilpiridina de acordo com o procedimento geral B

para produzir 310 mg (49%) de sólidos brancos. PF 247°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,89 (m, 8H), 5,41 (s, 2H), 7,16 (dd,  $J = 4,0, 5,2$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J = 4,4, 6,5$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,23 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H) 8,47 (dd,  $J = 1,6, 5,6$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H) ppm; MS  $m/z = 462$  amu ( $M^+ + 1$ ). Anál. ( $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ ) C, H, N.

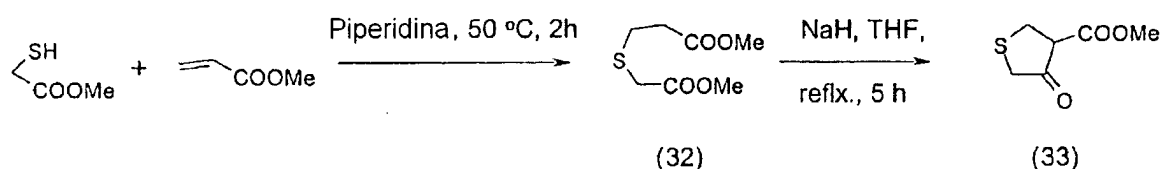
Síntese do éster metílico do ácido 3-  
metoxycarbonilmetilsulfanilpropionico (32)

10 Acrilato de metila (99,16 mL, 1,1 mol) foi adicionado lentamente a uma solução de metiltioglicolato (91 mL, 1 mol) e piperidina (2 mL) enquanto a temperatura da mistura reacional a 50°C. A mistura reacional foi agitada a 50°C por 2 h. Excesso de acrilato de metila e piperidina  
15 foram retirados por destilação sob alto vácuo para produzir 192 g (99%) de éster metílico do ácido 3-metoxycarbonilmetilsulfanilpropionico como um óleo viscoso incolor.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,63 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm.

20 Síntese de éster metílico do ácido 4-oxotetraidrotiofeno-3-  
carboxílico (33)

Uma solução de éster metílico do ácido 3-metoxycarbonilmetilsulfanilpropionico (32) (58 g, 300 mmol) em THF seco (800 mL) foi adicionada lentamente em 4 h a uma  
25 solução em refluxo de NaH lavado com hexano (60% em óleo mineral, 13,24 g, 331 mmol) em THF. A solução foi ainda submetida a refluxo por 5 h. A solução foi esfriada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi tomado em água,

acidificado até pH ~ 1 por solução de HCl a frio e extraído por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica combinada foi seca em MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo para obter um resíduo viscoso. O resíduo foi purificado por cromatografia flash eluindo com hexano para produzir 17 g (35%) de éster metílico do ácido 4-oxotetraidrotiofeno-3-carboxílico como um óleo viscoso incolor o qual solidificou mantendo-o de um dia para o outro sob vácuo. PF 51°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,17-3,82 (m, 6,5 H), 10,94 (s, 0,5H) ppm. A mistura isomérica foi usada no próximo passo sem purificação adicional.



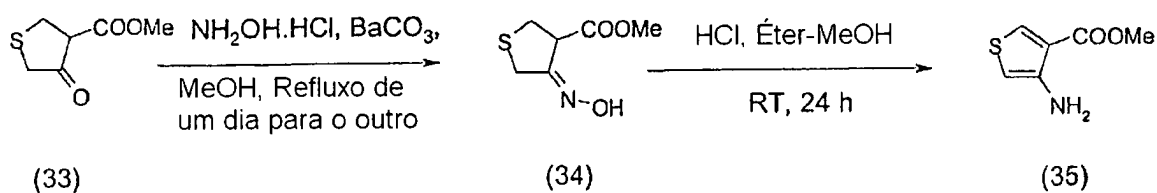
Síntese do éster metílico do ácido 4-hidroxiiminotetraidrotiofeno-3-carboxílico (34)

Uma suspensão de éster metílico do ácido 4-oxotetraidrotiofeno-3-carboxílico (33) v(16,96 g, 106 mmol), cloridrato de hidroxilamina (16,96 mg 244 mmol) e carbonato de bário (48,16 g, 244 mmol) em metanol (800 mL) foi submetida a refluxo de um dia para o outro. A solução foi esfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi suspenso em água e extraído por acetato de etila. A fase orgânica combinada foi seca em MgSO<sub>4</sub> e concentrada para produzir 18,30 g (98%) de uma mistura isomérica de éster metílico do ácido 4-hidroxiiminotetraidrotiofeno-3-carboxílico como um óleo viscoso. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,14-4,11 (m, 7H), 8,17 (m, 1H) ppm. A

mistura isomérica foi usada no passo seguinte sem purificação adicional.

Síntese do éster metílico do ácido 4-aminotiofeno-3-carboxílico (35)

5 HCl (solução 1 M em éter, 125 mL) foi adicionado lentamente a uma solução de éster metílico do ácido 4-hidroxiiminotetraidrotiofeno-3-carboxílico (34) (18,30 g, 104 mmol) em éter seco (200 mL) e metanol seco (50 mL) agitada em temperatura ambiente. A solução foi ainda agitada  
10 em temperatura ambiente sob argônio por 24 h. Os sólidos formados foram filtrados, lavados com éter gelado e secos para produzir 18,20 g (91%) de éster metílico do ácido 4-aminotiofeno-3-carboxílico como o sal de cloridrato. PF 198°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,86 (s, 3H), 7,22 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (d,  $J$  = 3,2 Hz, 1H) ppm; MS  $m/z$  = 158 amu ( $M^+ + 1$ ).



Síntese do éster metílico do ácido 4-(2-etoxicarbonilacetilamino)-tiofeno-3-carboxílico (36)

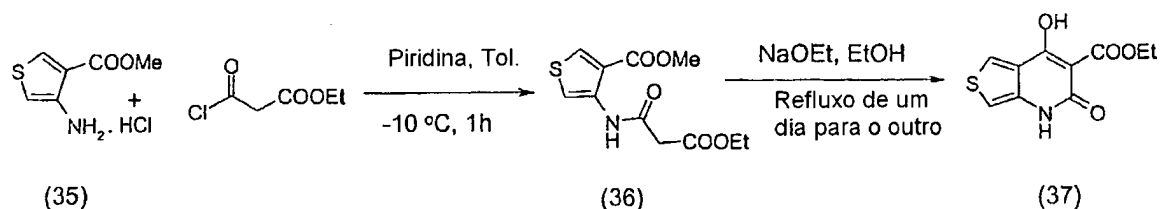
20 Piridina (6,45 mL, 79,79 mmol) foi adicionada a uma suspensão agitada de cloridrato de éster metílico do ácido 4-aminotiofeno-3-carboxílico (35) (7 g, 36,27 mmol) em tolueno seco em temperatura ambiente. A solução foi ainda agitada em temperatura ambiente por 5 min e, a seguir, esfriada a -10°C. Cloreto de etilmalonil (4,59 mL, 36,27

mmol) foi adicionado a essa solução e adicionalmente agitada a  $-10^{\circ}\text{C}$  por 1 h. A solução foi deixada chegar à temperatura ambiente e foi vertida em água gelada. O produto foi extraído por acetato de etila. A fase orgânica combinada foi  
 5 seqüencialmente lavada por solução de HCl diluída, solução de  $\text{NaHCO}_3$  saturada, água e salmoura. A fase orgânica foi seca em  $\text{MgSO}_4$  e concentrada para produzir 8,57 g (63%) de éster metílico do ácido 4-(2-etoxicarbonilacetilamino)-tiofeno-3-carboxílico como um óleo amarelo viscoso.  $^1\text{H}$ -RMN  
 10 (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,19 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,15 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,96 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 10,37 (s, 1H) ppm; MS  $m/z = 240$  amu ( $M^+ + 1$ ).

15 Síntese de éster etílico do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico (37)

Etóxido de sódio (4,75 g, 66,34 mmol) foi adicionado a uma solução de éster metílico do ácido 4-(2-etoxicarbonilacetilamino)-tiofeno-3-carboxílico (19) (8,57 g, 31,59 mmol) em etanol anidro e foi submetido a refluxo de  
 20 um dia para o outro. A solução foi esfriada e o excesso de solvente foi retirado por destilação. O resíduo foi dissolvido em água e acidificado por solução de HCl diluído fria. Os sólidos formados foram filtrados, lavados com água e secos sob vácuo em temperatura ambiente para obter 4,3 g  
 25 (57%) de éster etílico do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico como um sólido branco. PF  $193^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,27 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 4,28 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 6,83 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 8,24 (d,

$J = 3,6 \text{ Hz, 1H}$ ),  $11,10 \text{ (s, 1H)}$ ,  $12,90 \text{ (s, 1H)}$  ppm; MS  $m/z = 240 \text{ amu (M}^+ + 1)$ .



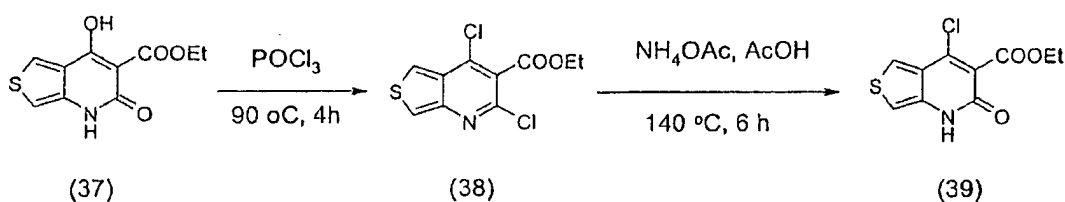
Síntese do éster etílico do ácido 5,7-dicloro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico (38)

5 Uma solução de éster etílico do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico (37) (3,9 g, 16,30 mmol) em oxicloreto de fósforo puro (40 mL) foi aquecida a  $90^\circ\text{C}$  por 4 h. A solução foi esfriada e excesso de oxicloreto de fósforo foi destilado sob vácuo. O resíduo foi

10 suspenso em água, brevemente submetido a ultra-som e filtrado. Os sólidos foram dissolvidos em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavados seqüencialmente por solução de  $\text{NaHCO}_3$  saturada, água e salmoura. A fase orgânica foi seca em  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash,

15 eluindo com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para produzir éster etílico do ácido 5,7-dicloro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico como sólidos brancos. Rendimento de 2,1 g (46%). PF  $79^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,35 (t,  $J = 7,2 \text{ Hz, 3H}$ ), 4,46 (q,  $J = 7,2 \text{ Hz, 2H}$ ), 8,47 (d,  $J = 3,6 \text{ Hz, 1H}$ ), 8,53 (d,  $J = 3,2 \text{ Hz, 1H}$ ) ppm; MS

20  $m/z = 276 \text{ amu (M}^+)$ .



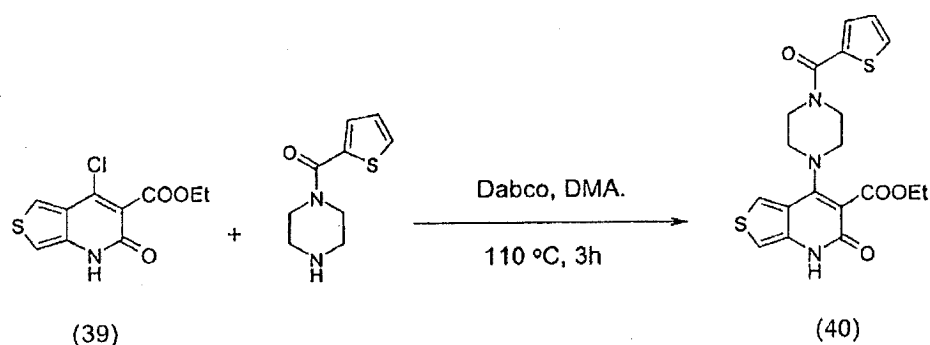
Síntese do éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-  
2-tia-4-azaíndeno-6-carboxílico (39)

Acetato de amônio (0,644 mg, 8,3 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de éster etílico do ácido 5,7-dicloro-2-tia-4-azaíndeno-6-carboxílico (38) (2,1 g, 7,6 mmol) em ácido acético glacial em temperatura ambiente. A solução foi aquecida a 140°C por 6 h. A solução quente foi vertida em gelo. Os sólidos formados foram filtrados, lavados com água e secos para produzir 1,9 g (97%) de éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaíndeno-6-carboxílico como sólidos brancos. PF 157°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 3,2 Hz, 1H) ppm; MS m/z = 258 amu (M<sup>+</sup>+1).

15 Síntese o éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaíndeno-6-carboxílico (40)

1,4-diazabicciclo[2,2,2]octano (2,07 g, 10,16 mmol) foi adicionado a uma solução de éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaíndeno-6-carboxílico (39) (2,4 g, 9,24 mmol) e piperazin-1-iltiofeno-2-ilmetanona (1,99 g, 10,16 mmol) em DMA seco. A solução foi aquecida a 110°C por 3 h. A solução foi esfriada e o solvente foi destilado. O resíduo foi suspenso em água, rapidamente submetido ao ultra-som e filtrado. Os sólidos foram lavados com excesso de água e secos para produzir éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaíndeno-6-carboxílico (3,47 g, 90%) como

sólidos brancos. PF 282°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,27 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,27 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 4,24 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 6,86 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J = 3,6, 5,2$  Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J = 1,2, 3,6$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J = 1,2, 4,8$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 11,30 (s, 1H) ppm; MS  $m/z = 418$  amu ( $M^+ + 1$ ).



Síntese do éster etílico do ácido 5-oxo-4-(2-oxo-2-feniletil)-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico (41)

10 O composto foi preparado a partir de éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico (40) e 2-bromoacetofenona pela aplicação do procedimento geral A. Rendimento de 66%;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,34 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 4,24 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 7,15 (dd,  $J = 3,6, 4,6$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 1,2, 3,6$  Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,80 (dd,  $J = 1,2, 4,8$  Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,16 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H) ppm; MS  $m/z = 535$  amu ( $M^+ + 1$ ).

20 Anál. ( $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ ) C, H, N.

Síntese do éster etílico do ácido 4-(4-fluorbenzil)-5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico (42)

O composto foi preparado a partir de éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico (40) e 4-fluorbenzilbrometo pela aplicação do procedimento geral A. Rendimento de 54%; PF 227°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,14 - 7,17 (m, 3H), 7,20 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 3,2 Hz, 1H) ppm; MS m/z = 526 amu ( $M^+ + 1$ ). Anál. ( $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ) C, H, N.

Síntese do éster etílico do ácido 4-(4-metoxycarbonilbenzil)-5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico (43)

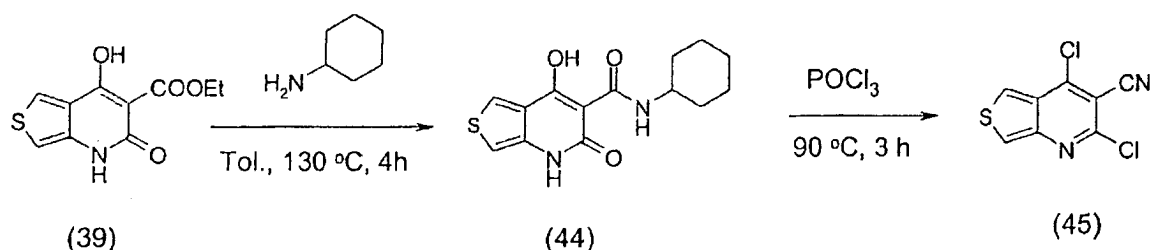
O composto foi preparado a partir do éster etílico do ácido 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico (40) e metil-4-bromometilbenzoato pela aplicação do procedimento geral A. Rendimento de 51%.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,82 (m, 7H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,12 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 5,2, 3,2 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,13 (d, J = 3,2 Hz, 1H) ppm; MS m/z = 565 amu ( $M^+ + 1$ ). Anál. ( $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ ) C, H, N.

Síntese da cicloexamida do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidro-  
2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico (44)

Cicloexilamina (4,6 mL, 40,12 mmol) foi adicionada a uma solução de éster etílico do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico (39) (3,2 g, 82,70 mmol) em tolueno e aquecida a 130°C por 4 h. A solução foi esfriada e o excesso de solvente foi retirado por destilação sob vácuo. O resíduo foi tomado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, brevemente submetido ao ultra-som e filtrado para produzir 3,5 g (89%) de cicloexamida do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico como sólidos brancos. PF 244°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,26-1,41 (m, 5H), 1,53 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H) ppm; MS m/z = 293 amu (M<sup>+</sup>+1).

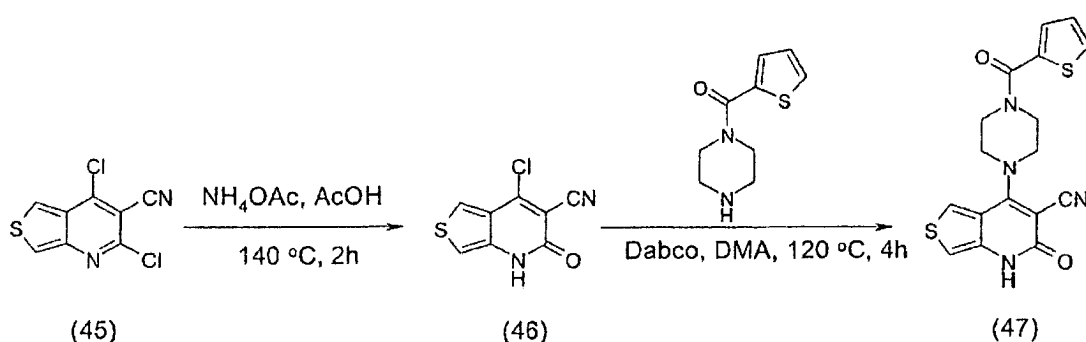
Síntese de 5,7-dicloro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila (45)

Uma solução de cicloexamida do ácido 7-hidróxi-5-oxo-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carboxílico (44) (3,5 g, 11,97 mmol) em oxicloreto de fósforo puro em temperatura ambiente foi aquecida a 90°C por 3 h. A solução foi esfriada e excesso de oxicloreto de fósforo foi destilado sob vácuo. O resíduo foi suspenso em água e basificado por NaHCO<sub>3</sub> sólido. Os sólidos formados foram filtrados lavados com água e secos para produzir 5,7-dicloro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila como sólidos brancos. Rendimento de 2,5 g (91%). PF 228°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (m, 1H), 8,75 (m, 1H) ppm; MS m/z = 229 amu (M<sup>+</sup>).



Síntese de 7-cloro-4,5-diidro-5-oxo-2-tia-5-azaíndeno-6-carbonitrila (46)

Acetato de amônio (0,92 g, 12,0 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 5,7-dicloro-2-tia-4-  
 5 azaíndeno-6-carbonitrila (45) (2,5 g, 10,91 mmol) em ácido acético glacial em temperatura ambiente. A solução foi aquecida a 140°C por 2 h. A solução quente foi vertida em  
 10 gelo. Os sólidos formados foram filtrados, lavados com água e secos para produzir 2,0 g (87%) de 7-cloro-4,5-diidro-5-oxo-2-tia-5-azaíndeno-6-carbonitrila como sólidos brancos.  
 PF 310°C;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,11 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H) ppm; MS  $m/z = 211$  amu ( $M^+$ ).



Síntese da 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaíndeno-6-carbonitrila (47)

15 1,4-diazabicciclo[2,2,2]octano (2,13 g, 19,0 mmol) foi adicionado a uma solução de 7-cloro-4,5-diidro-5-oxo-2-tia-5-azaíndeno-6-carbonitrila (46) (2,0 g, 9,5 mmol) e

piperazin-1-iltiofeno-2-ilmetanona (,23 g, 11,4 mmol) em DMA seco. A solução foi aquecida a 110°C por 4 h. A solução foi esfriada e o excesso de solvente foi destilado sob vácuo. O resíduo foi suspenso em água, brevemente submetido ao ultra-  
 5 som, filtrado, lavado com água e seco para produzir 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila (3,2 g, 91%) como sólidos brancos. PF 263°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  3,89 (m, 8H), 6,90 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J = 3,6, 5,2$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J = 1,2, 3,6$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J = 1,2, 5,2$  Hz, 1H), 8,28 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H) ppm; MS  $m/z = 371$  amu ( $M^+ + 1$ ).

Os compostos referidos como compostos (48) até o (51) foram preparados a partir de 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila (47) pela aplicação ou do procedimento geral A ou  
 15 do procedimento geral B descritos acima.

Síntese da 5-oxo-4-(2-oxo-2-feniletil)-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila (48)

20 O composto foi preparado pelo uso de 2-bromoacetofenona de acordo com o procedimento geral A. Rendimento de 56%. PF 308°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  3,95 (m, 8H), 5,60 (s, 2H), 7,17 (dd,  $J = 3,6, 4,8$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 1,2, 3,6$  Hz, 1H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,82 (dd,  $J = 1,2, 4,8$  Hz, 1H), 8,09 (dd,  $J = 1,2, 7,2$  Hz, 2H), 8,43 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H) ppm; MS  $m/z = 489$  amu ( $M^+ + 1$ ). Anál. ( $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ ) C, H, N.

Síntese da 4-(4-fluorbenzil)-5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila (49)

O composto foi preparado pelo uso de brometo de 4-fluorbenzila de acordo com o procedimento A. Rendimento de 40%; PF 238°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,92 (m, 8H), 5,19 (s, 2H), 7,15-7,19 (m, 4H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,50 (dd,  $J$  = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J$  = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 8,40 (d,  $J$  = 3,2 Hz, 1H) ppm; MS  $m/z$  = 479 amu ( $M^+ + 1$ ). Anál. (C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) C, H, N.

Síntese do éster metílico do ácido 4-{6-ciano-5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5H-2-tia-4-azaindeno-4-ilmetil}-benzóico (50)

O composto foi preparado pelo uso de 4-bromometilbenzoato de metila de acordo com o procedimento geral A. Rendimento de 56%. PF 263°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,82 (s, 3H), 3,93 (m, 8H), 5,29 (s, 2H), 7,12 (d,  $J$  = 3,2 Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J$  = 3,6, 4,8 Hz, 1H), 7,38 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J$  = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 7,92 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 8,40 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 1H) ppm; MS  $m/z$  = 519 amu ( $M^+ + 1$ ). Anál. (C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) C, H, N.

Síntese de 5-oxo-4-piridina-3-ilmetil-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila (51)

O composto foi preparado pelo uso de cloridrato de 3-clorometilpiridina de acordo com o procedimento geral B. Rendimento de 49%; PF 263°C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,92 (m, 8H), 5,25 (s, 2H), 7,17 (dd,  $J$  = 4,0, 5,2 Hz, 1H), 7,28

(d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J = 4,8, 8,0$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H) ppm; MS  $m/z = 462$  amu ( $M^+ + 1$ ). Anál.

5 (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) C, H, N.

Síntese de 5-oxo-4-piridina-3-il-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila (52)

Cu(OAc)<sub>2</sub> (363 mg, 2 mmol), ácido piridino-3-borônico (614 mg, 5 mmol) e trietilamina (560  $\mu$ L, 4 mmol) foram adicionados a uma solução de 5-oxo-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila (47) (370 mg, 1 mmol) em DMF úmido (DMF:H<sub>2</sub>O::9:1) agitada em temperatura ambiente. A solução foi ainda agitada em temperatura ambiente por 24 h. A solução foi passada através de um leito de celite e o solvente foi evaporado. O resíduo foi suspenso em água e extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica combinada foi dividida com solução de HCl aquosa a 10%. A fase aquosa foi separada e o pH foi ajustado até 5 com solução de NaOH 4 N. A seguir, uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> foi adicionada até o pH ter alcançado 8. Os sólidos formados foram filtrados, lavados com água e secos sob vácuo a 70°C para obter 5-oxo-4-piridina-3-il-7-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-4,5-diidro-2-tia-4-azaindeno-6-carbonitrila como sólidos brancos. Rendimento de 243 mg (54%); PF 282°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3,99 (m, 8H), 6,42 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,18 (dd,  $J = 4,0, 4,8$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J = 4,8, 8,0$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J =$

4,8 Hz, 1H), 7,88 (dm, 1H), 8,47 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,71 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H) ppm; MS  $m/z = 448$  amu ( $M^+ + 1$ ). Anál. ( $C_{22}H_{17}N_5O_2S_2$ ) C, H, N.

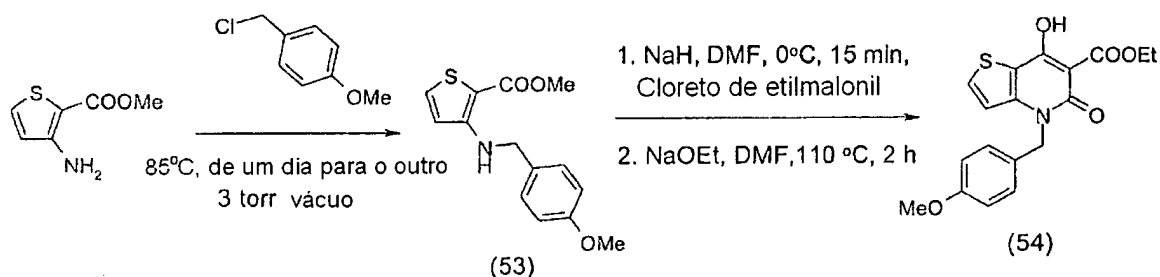
Síntese do éster metílico do ácido metil 3-(4-metoxibenzilamino)-tiofeno-2-carboxílico (53)

Cloreto de 4-metoxibenzila (22,8 mL, 167,42 mmol) foi adicionado a uma solução de metil-3-aminotiofeno-2-carboxilato (17,55 g, 111 mmol) em  $CH_2Cl_2$  seco (20 mL). A solução foi bem misturada. Excesso de  $CH_2Cl_2$  foi evaporado e a mistura foi aquecida de um dia para o outro a  $85^\circ C$  sob vácuo (3 torr). A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente. Hexano foi adicionado à mistura, a qual foi submetida a refluxo por 30 min, e esfriada até  $0^\circ C$ . Os sólidos formados foram filtrados, lavados com hexano e secos para produzir 28,19 g (91%) de éster metílico do ácido 3-(4-metoxibenzilamino)-tiofeno-2-carboxílico como sólidos vermelhos.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3,71 (s, 6H), 4,42 (s, 2H), 6,77 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 6,88 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,63 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), ppm; MS  $m/z = 278$  amu ( $M^+ + 1$ ).

Síntese do éster etílico do ácido 7-hidróxi-4-(4-metoxibenzil)-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (54)

NaH sólido (60% em óleo mineral, 4,62 g, 135 mmol) foi adicionado em porções a uma solução agitada de éster metílico do ácido 3-(4-metoxibenzilamino)-tiofeno-2-carboxílico (53) (26,69 g, 96 mmol) em DMF seco. A solução foi agitada por 10 min em temperatura ambiente e esfriada a  $0^\circ C$ .

Cloreto de etilmalonil foi adicionado lentamente e a solução foi adicionalmente agitada em temperatura ambiente por 15 min. Etóxido de sódio (13,1 g, 192 mmol) foi adicionado à solução e a solução foi aquecida a 110°C por 2 h. A solução  
 5 foi esfriada e o excesso de solvente foi retirado por destilação. O resíduo foi dissolvido numa mistura de água (350 mL) e NaOH 4 M (50 mL), e as impurezas insolúveis foram retiradas por filtração. O filtrado foi lavado por éter diisopropílico e, a seguir, acidificado até pH 4 por solução  
 10 de HCl diluída gelada. Os sólidos formados foram filtrados e secos sob vácuo em temperatura ambiente para produzir 27 g (79%) de éster etílico do ácido 7-hidróxi-4-(4-metoxibenzil)-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico como sólidos branco-sujos. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 13,31 (br, 1H) ppm; MS m/z = 360 amu (M<sup>+</sup>+1).



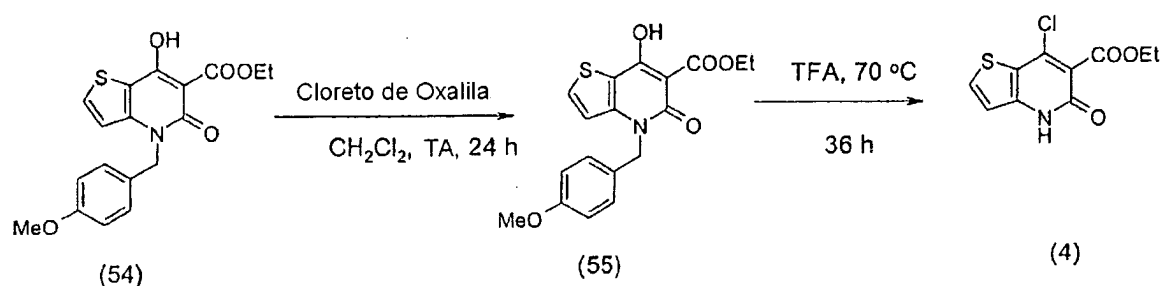
Síntese do éster etílico do ácido 7-cloro-4-(4-metoxibenzil)-5-oxo-4,5-diidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (55)

Cloreto de oxalila (4,8 mL, 55 mmol) foi adicionado a uma solução de éster etílico do ácido 7-hidróxi-4-(4-

metoxibenzil)-5-oxo-4,5-diidroteno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (54) (9,87 g, 27 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco a  $0^\circ\text{C}$ . Depois de adicionar DMF anidro (0,5 mL) a solução foi deixada chegar até a temperatura ambiente e foi adicionalmente  
 5 agitada em temperatura ambiente por 24 h. Excesso de solvente foi evaporado para produzir éster etílico do ácido 7-cloro-4-(4-metoxibenzil)-5-oxo-4,5-diidroteno[3,2-b]piridina-6-carboxílico como sólidos branco-sujos. Rendimento de 85%.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,30 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H),  
 10 3,70 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,88 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,24 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H) ppm; MS  $m/z = 378$  amu ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

Síntese de éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidroteno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (4)

15 Uma solução de éster etílico do ácido 7-cloro-4-(4-metoxibenzil)-5-oxo-4,5-diidroteno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (55) (10,40 g, 27,5 mmol) em TFA puro foi aquecida a  $70^\circ\text{C}$  sob argônio por 36 h. A solução foi esfriada e vertida em água gelada. Os sólidos formados foram filtrados  
 20 e secos para produzir 7,08 g (99%) de éster etílico do ácido 7-cloro-5-oxo-4,5-diidroteno[3,2-b]piridina-6-carboxílico como sólidos brancos. PF  $206^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,28 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 4,29 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,10 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,13 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H) ppm; MS  $m/z =$   
 25 240 amu ( $\text{M}^+ + 1$ ).



### Síntese da 1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (56)

2-aminotiofeno-3-carboxilato de metila (5 g, 31,72 mmol) foi adicionado a uma solução de hidróxido de potássio (3,55 g, 63,45 mmol) em 10 mL de água. A solução foi aquecida a 90°C até obter uma solução límpida. A solução foi, a seguir, esfriada até 0°C e cloroformato de triclorometila (5,74 mL, 47,57 mmol) foi adicionado lentamente. A solução foi deixada chegar até a temperatura ambiente e foi adicionalmente agitada por 30 min. O sólido precipitado foi coletado por filtração a vácuo para produzir 4,7 g (88%) de 1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona. PF 233°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ppm.

### Síntese de 5-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (57)

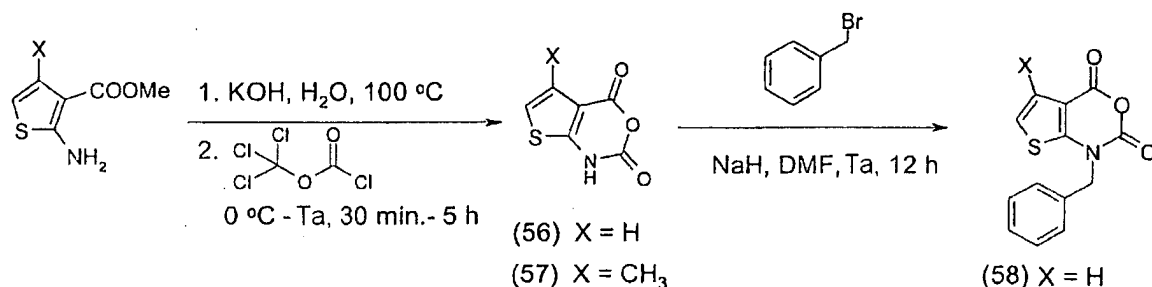
Hidróxido de potássio (14,77 g, 0,26 mmol) foi dissolvido em 500 mL de água. A essa solução foi adicionado 2-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato de etila (24,38 g, 0,13 mol). A solução foi aquecida a 100°C por 16 horas. A solução foi, a seguir, esfriada até 0°C e cloroformato de triclorometila (23,9 mL, 0,20 mol) foi adicionado lentamente. A solução foi deixada chegar até a temperatura ambiente e foi ainda agitada por 5 horas. O sólido precipitado foi coletado

por filtração a vácuo para produzir 16,0 g (66%) de 5-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3-oxazina-2,4-diona. PF 220°C.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,30 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 3H), 6,78 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 12,55 (b, 1H) ppm; EIMS  $m/z$  184 (M+1).

5 Síntese de 1-benzil-1H-tieno[2,3-d]

[1,3-oxazina-2,4-diona (58)]

NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 1,0 g, 0,025 mol) foi adicionado a uma solução de 1H-tieno[2,3-d][1,3-oxazina-2,4-diona (56) (3,53 g, 0,021 mol) em DMF anidro  
10 agitado a 0°C sob argônio. A solução foi agitada por 15 minutos antes da adição de brometo de benzila (2,97 mL, 0,025 mol). A solução foi deixada chegar até a temperatura ambiente e foi adicionalmente agitada por 12 horas. A solução foi vertida em água gelada e o precipitado sólido  
15 foi coletado através de filtração a vácuo para produzir 4,0 g (74%) de 1-benzil-1H-tieno[2,3-d][1,3-oxazina-2,4-diona.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5,13 (s, 2H), 7,22 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H) ppm; EIMS  $m/z$  260 (M+1).



20 Síntese de 1-benzil-5-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-  
diona (59)

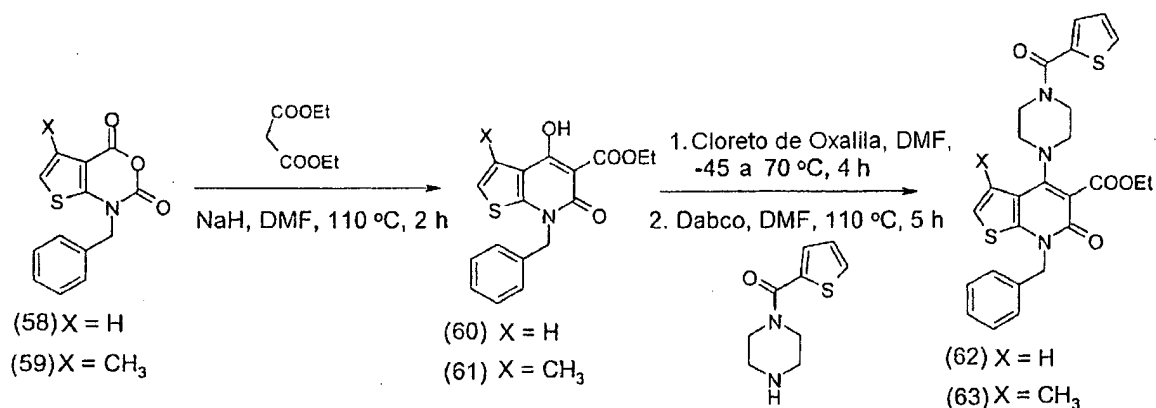
Esse composto foi preparado a partir de 5-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (57) pela aplicação do mesmo método conforme descrito para o preparo de 1-benzil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (58). Rendimento de 4,2 g (56%); PF 183°C.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,31 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,37 (m, 5H) ppm; EIMS m/z 274 (M+1).

Síntese do éster etílico do ácido 7-benzil-4-hidróxi-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (60)

Dietilmalonato (2,14 mL, 0,014 mol) foi adicionado lentamente a uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão de 60% em óleo mineral, 0,66 g, 0,017 mol) em 50 mL de DMF anidro agitado a 0°C sob argônio. A solução foi agitada por 15 minutos. 1-benzil-1H-tieno[2,3-d][1,3-oxazina-2,4-diona (58) sólida (3,58 g, 0,014 mol) foi adicionada, e a solução foi aquecida a 110°C por 2 horas. O solvente foi, a seguir, removido sob vácuo, e o resíduo foi dissolvido em água e lavado com acetato de etila. A camada aquosa foi acidificada com HCl dil. Para precipitar o produto, o qual foi coletado por filtração a vácuo para produzir 3,09 g (68%) de éster etílico do ácido 7-benzil-4-hidróxi-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico. PF 146°C.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,24-7,36 (m, 7H), 13,21 (b, 1H) ppm; EIMS m/z 330 (M+1).

Síntese do éster etílico do ácido 7-benzil-4-hidróxi-3-metil-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (61)

Esse composto foi preparado a partir de 1-benzil-5-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (59) pela aplicação do mesmo método descrito para o preparo do éster etílico do ácido 7-benzil-4-hidróxi-6-oxo-6,7-diidrotieno [2,3-b]piridina-5-carboxílico (60). Rendimento de 80%; PF 166°C.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,32 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 2,40 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 3H), 4,36 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,84 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 14,04 (b, 1H) ppm; EIMS  $m/z$  344 ( $M+1$ ).



10      Síntese do éster etílico do ácido 7-benzil-6-oxo-4-[4-  
           (tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-6,7-diidrotieno[2,3-  
           b]piridina-5-carboxílico (62)

Cloreto de oxalila (0,66 mL, 0,008 mol) foi adicionado lentamente a uma solução de éster etílico do ácido 7-benzil-4-hidróxi-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (60) (1,0 g, 0,003 mol) em 25 mL de DMF anidro agitado a 45°C sob argônio. A solução foi aquecida a 70°C por 4 horas, e a seguir vertida em água. Uma pequena quantidade de salmoura foi adicionada, e o precipitado sólido foi coletado por filtração a vácuo. O sólido oleoso

foi dissolvido em diclorometano, seco em sulfato de magnésio e a seguir concentrado sob vácuo para produzir um óleo. O óleo foi dissolvido em DMF. Piperazin-1-iltiofen-2-ilmetanona (1,2 g, 0,004 mol) e DABCO (0,68 g, 0,006 mol) foram adicionados à solução sob argônio. A solução foi aquecida a 110°C por 5 horas, e a seguir vertida numa solução aquosa de cloreto de amônio a 5%. O precipitado sólido foi coletado por filtração a vácuo, e a seguir purificado por cromatografia em fase reversa (MeCN/água) para produzir 0,320 g (21%) de éster etílico do ácido 7-benzil-6-oxo-4-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,28 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 3,40 (b, 4H), 3,81 (b, 4H), 4,26 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,35 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,79 (m, 1H) ppm; EIMS  $m/z$  508 ( $M+1$ ).

Síntese do éster etílico do ácido 7-benzil-3-metil-6-oxo-4-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (63)

Esse composto foi preparado a partir do éster etílico do ácido 7-benzil-4-hidróxi-3-metil-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (61) pela aplicação do método descrito para o preparo do éster etílico do ácido 7-benzil-6-oxo-4-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (62). Rendimento de 16%; PF 195°C.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,29 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 2,53 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 3H), 4,29 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,94 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,28

(m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,43 (dd,  $J = 0,8, 3,6$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J = 0,8, 4,8$  Hz, 1H) ppm; EIMS  $m/z$  522 (M+1).

Síntese da 7-benzil-4-cloro-6,7-diidro-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila (64)

5                   Cicloexilamina (1,44 mL, 0,013 mol) foi adicionada a uma solução de éster etílico do ácido 7-benzil-4-hidróxi-6-oxo-6,7-diidotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (60) (2,07 g, 0,006 mol) em tolueno agitado sob argônio. A solução foi submetida a refluxo por 4 horas, e a seguir o tolueno foi

10 removido sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução de bissulfato de sódio. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio e concentrada sob vácuo para obter um óleo. O óleo foi dissolvido em 25 mL de oxicloreto de fósforo e esfriado a 0°C, e trietilamina (2,18

15 mL, 0,016 mol) foi adicionada. A reação foi aquecida até 100°C por 4 dias. A solução foi esfriada e o excesso desoxicloreto de fósforo foi removido sob vácuo. O resíduo foi suspenso em água e o sólido foi coletado por filtração a vácuo. O sólido foi dissolvido em diclorometano, lavado com

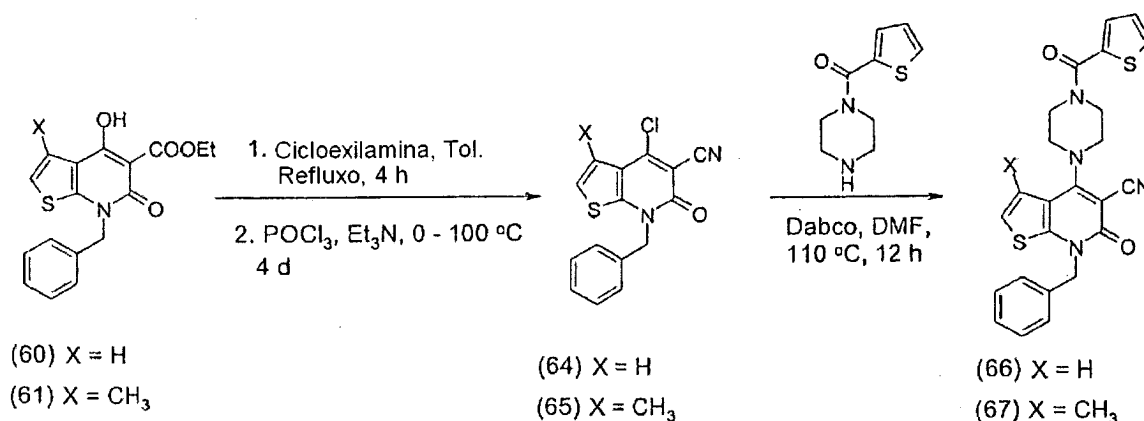
20 solução saturada de bicarbonato de sódio, água e salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio e concentrada sob vácuo para produzir 1,56 g de 7-benzil-4-cloro-6,7-diidro-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila.

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5,37 (s, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,49 (m, 1H)

25 ppm; EIMS  $m/z$  301 (M+1).

Síntese de 7-benzil-4-cloro-6,7-diidro-3-metil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila (65)

Esse composto foi preparado a partir de éster etílico do ácido 7-benzil-4-hidróxi-3-metil-6-oxo-6,7-diidro-tieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (61) pela aplicação de um procedimento similar ao descrito para o preparo da 7-benzil-4-cloro-6,7-diidro-6-oxo-tieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila (64). Rendimento de 87%.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,48 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,32 (m, 5H) ppm; EIMS  $m/z$  315 ( $M+1$ ).



Síntese da 7-benzil-6-oxo-4-[4-(tiofeno-2-carbonil)-  
piperazin-1-il]-6,7-diidro-tieno[2,3-b]piridina-5-  
carbonitrila (66)

Uma solução de 7-benzil-4-cloro-6,7-diidro-6-oxo-tieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila (64) (0,750 g, 0,0025 mol), piperazin-1-iltiofen-2-ilmetanona (0,69 g, 0,0035 mol) e DABCO (0,56 g, 0,005 mol) em DMF anidro foi aquecida a 110°C por 12 h. A solução foi esfriada e vertida numa solução aquosa de cloreto de amônio 5% e o precipitado sólido foi coletado por filtração a vácuo. O sólido foi purificado por cromatografia em fase reversa (MeCN/água) para produzir 0,330 g (29%) de 7-benzil-6-oxo-4-[4-(tiofeno-

2-carbonil)-piperazin-1-il]-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila. PF 257°C;  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,83 (m, 8H), 5,28 (s, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,33 (m, 7H), 7,51 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H) ppm; EIMS  $m/z$  461 (M+1).

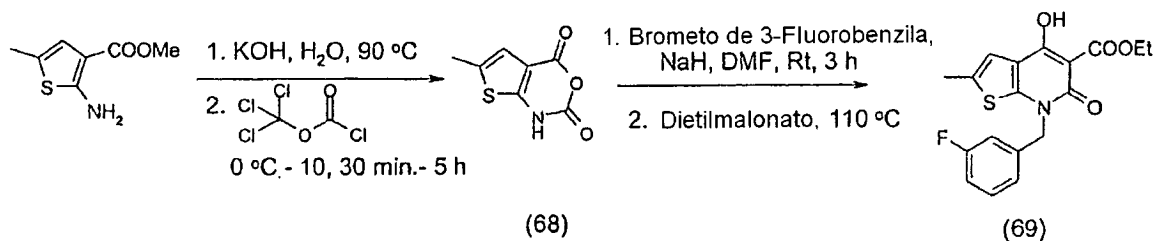
5 Síntese de 7-benzil-3-metil-6-oxo-4-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila (67)

Esse composto foi preparado a partir de 7-benzil-4-cloro-6,7-diidro-3-metil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila (65) pela aplicação do mesmo método que o descrito para o preparo de 7-benzil-6-oxo-4-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrila (66). Rendimento de 25%; PF 223°C.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,48 (d,  $J = 0,8$  Hz, 3H), 3,50 (m, 4H), 3,86 (b, 4H), 5,30 (s, 2H), 6,99 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,47 (dd,  $J = 0,8, 3,6$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J = 1,2, 5,2$  Hz, 1H) ppm; EIMS  $m/z$  475 (M+1).

Síntese de 6-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (68)

20 2-amino-5-metiltiofeno-3-carboxilato de metila (16,8 g, 299 mmol) foi adicionado a uma solução de hidróxido de potássio (25 g, 146 mmol) em 300 mL de água. A solução foi aquecida na mesma temperatura por mais 30 min e, a seguir, esfriada até 0°C. Cloroformato de triclorometila 25 (26,42 mL, 219 mmol) foi adicionado lentamente sem permitir que a temperatura se elevasse para além de 10°C. A solução foi ainda agitada por 2 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração a vácuo para produzir 21,6 g (83%) de 6-metil-

1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,38 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H), 6,90 (q,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 12,44 (b, 1H) ppm; EIMS  $m/z$  184 (M+1).



Síntese do éster etílico do ácido 7-(3-fluorbenzil)-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (69)

Hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 5,6 g, 0,140 mol) foi adicionado lentamente a uma solução de 6-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazina-2,4-diona (68) (11,07 g, 0,060 mol) em DMF anidro agitado sob argônio a 0°C. A solução foi agitada por 15 minutos antes da adição de 3-fluorbenzilbrometo (7,6 mL, 0,062 mol). A solução foi deixada chegar até a temperatura ambiente e foi ainda agitada por 3 horas. A solução foi esfriada até -10°C e dietilmalonato (9,36 mL, 0,061 mol) foi adicionado lentamente. A solução foi aquecida a 110°C (controle por CCF). A reação foi esfriada e vertida em solução de carbonato de sódio aquoso (7,7 g, 0,072 mol). A solução aquosa foi lavada com éter isopropílico e acidificada até pH 2 com HCl diluído. Os sólidos foram filtrados, lavados com água gelada e secos com ar para produzir 16,9 g (97%) de éster etílico do ácido 7-(3-fluorbenzil)-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (69).  $^1\text{H}$ -

RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,30 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 2,40 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H), 4,32 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 13,25 (s, 1H) ppm; EIMS  $m/z$  362 (M+1).

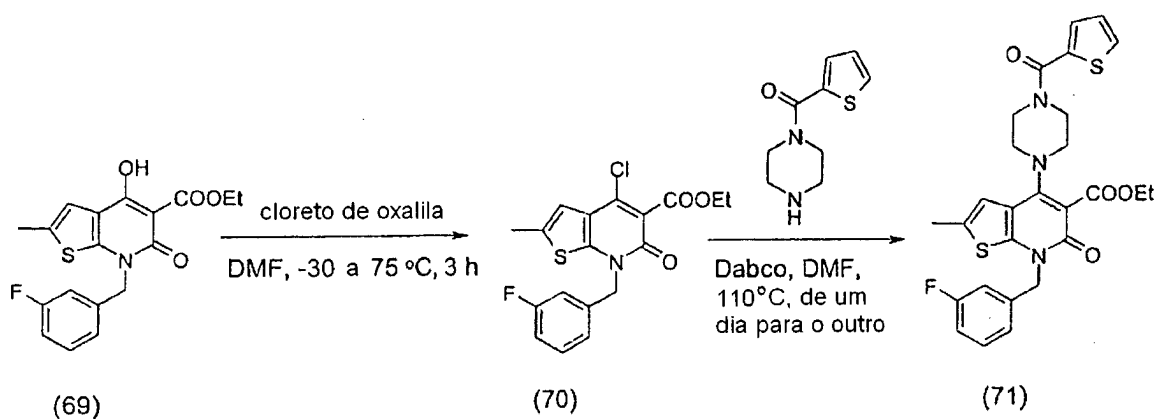
5 Síntese do éster etílico do ácido 4-cloro-7-(3-fluorbenzil)-  
2-metil-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-  
carboxílico (70)

Cloreto de oxalila (4,83 mL, 0,055 mol) foi adicionado a uma solução de éster etílico do ácido 7-(3-  
 10 fluorbenzil)-4-hidróxi-2-metil-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (69) (8 g, 0,022 mol) em DMF a -30°C sob argônio. A temperatura foi elevada gradualmente até 75°C e agitada por 3 horas. A solução foi esfriada e vertida em água gelada. Os sólidos formados foram filtrados, lavados  
 15 com água gelada e secos para produzir 6,8 g (82%) de éster etílico do ácido 4-cloro-7-(3-fluorbenzil)-2-metil-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,30 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 2,45 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H), 4,33 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,05 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,09-7,17 (m, 3H), 7,40 (m, 1H) ppm; EIMS  $m/z$  380 (M+1).

Síntese do éster etílico do ácido 7-(3-fluorbenzil)-2-metil-  
6-oxo-4-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-6,7-  
diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (71)

25 Uma solução de éster etílico do ácido 4-cloro-7-(3-fluorbenzil)-2-metil-6-oxo-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (70) (3,0 g, 7,89 mmol), piperazin-1-iltiofen-2-ilmetanona (1,78 g, 9,09 mmol) e DABCO (1,02 g,

9,09 mmol) em DMF anidro foi aquecida de um dia para o outro a 110°C. A solução foi esfriada e vertida em solução aquosa de cloreto de amônio 2%. O sólido precipitado foi coletado por filtração a vácuo. O sólido foi redissolvido em diclorometano e filtrado. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash eluindo com gradiente de MeOH 0-5% em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para produzir 2,8 g (65%) de éster etílico do ácido 7-(3-fluorbenzil)-2-metil-6-oxo-4-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-6,7-diidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,29 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 4,26 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,06-7,16 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 1,2, 4,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H); EIMS m/z 540 (M+1).

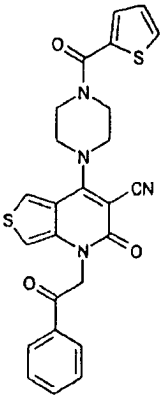
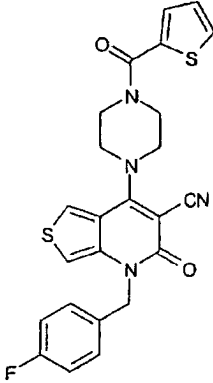
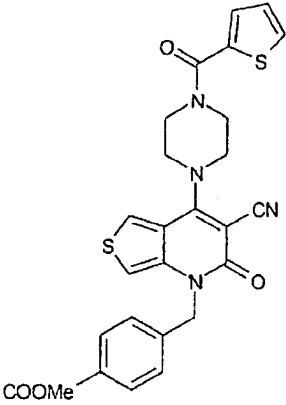
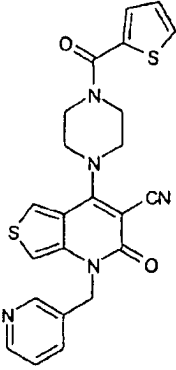


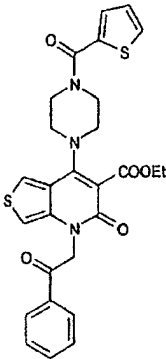
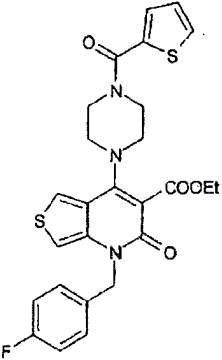
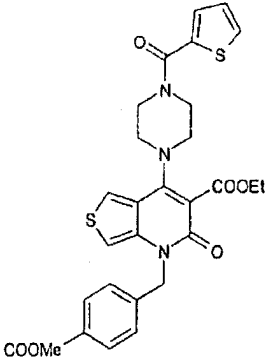
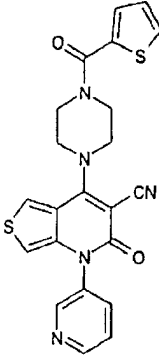
## 15      Ensaio de ligação a anticorpo dos inibidores do MIF

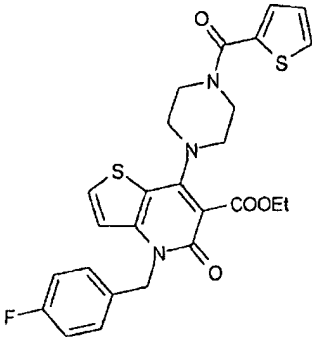
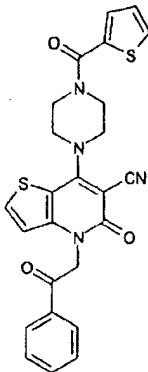
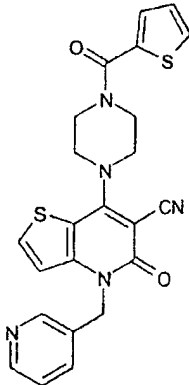
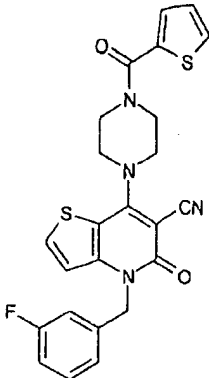
Um ensaio de ligação a anticorpo para os inibidores do MIF foi efetuado em compostos selecionados num formato de 96 poços usando MIF produzido por células THP-1. As células THP-1 foram lavadas uma vez com 250 µL de carbonato de sódio 0,1 M, pH 11,4, por 1 a 2 minutos e

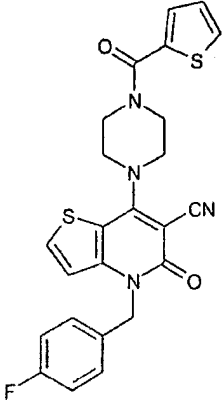
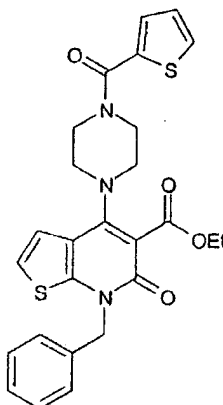
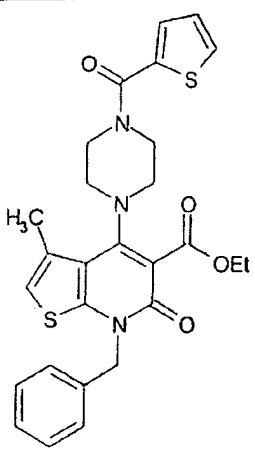
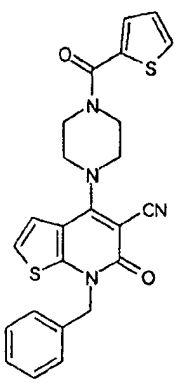
imediatamente aspiradas. As células THP-1 foram, a seguir, lavadas com meio contendo FBS 0,5% mais 25 µg/mL de heparina e, a seguir, incubadas nesse mesmo meio pelas extensões de tempo indicadas. As células THP-1 foram ressuspensas até  
5 aproximadamente  $5 \times 10^6$  células/mL em meio RPMI contendo 20 µg/mL de LPS bacteriano e incubadas por 18-20 horas, depois do que o sobrenadante de células THP-1 foi coletado e incubado com um composto candidato. Uma placa de ELIS de 96 poços (Costar Número 3590) foi revestida com um anticorpo  
10 monoclonal do MIF (R&D Systems Número de Catálogo MAB289) numa concentração de 4 µg/mL por 2 horas a 37°C. O sobrenadante da cultura celular de THP-1 não-diluído incubado com o composto candidato foi adicionado à placa de ELISA por uma incubação de duas horas em temperatura  
15 ambiente. Os poços foram a seguir lavados, um anticorpo policlonal do MIF biotinilado (R&D Systems, #AF-289-PB) foi adicionado, seguido por Estreptavidina-HRP e um substrato cromogênico. A quantidade do MIF foi calculada por interpolação a partir de uma curva padrão do MIF. A  $IC_{50}$  do  
20 MIF *in vitro* (nM) de compostos candidatos selecionados está fornecida na Tabela 1.

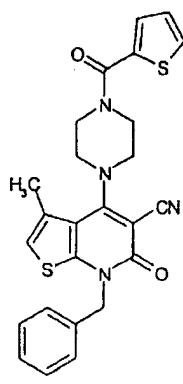
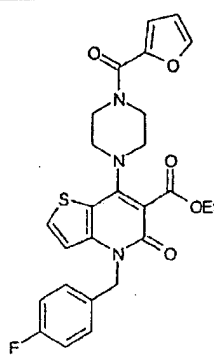
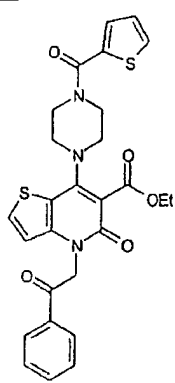
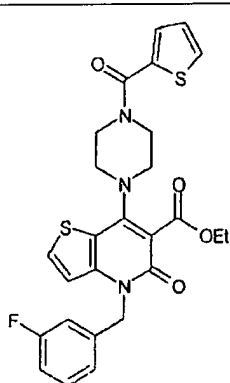
Cada um dos compostos testados exibiu uma atividade inibitória do MIF no ensaio, isto é, eles inibem a atividade do MIF e são, conseqüentemente, adequados para uso  
25 como composições farmacêuticas para o tratamento de doenças mediadas pelo MIF. Os resultados do teste do ensaio para os compostos preferidos são fornecidos na Tabela 1.

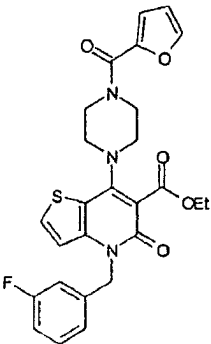
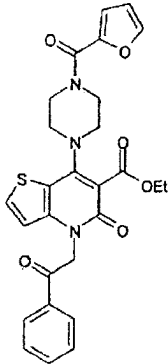
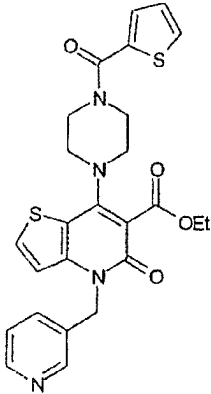
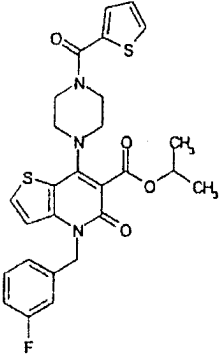
| Composto | Estrutura                                                                           | IC <sub>50</sub> do MIF <i>in vitro</i> (nM) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 101      |    | 70                                           |
| 102      |   | 82                                           |
| 103      |  | 437                                          |
| 104      |  | 59                                           |

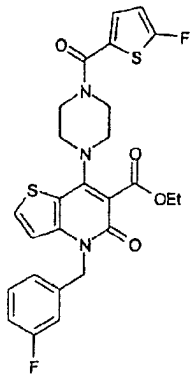
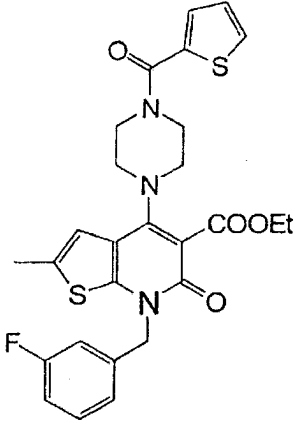
| Composto | Estrutura                                                                           | IC <sub>50</sub> do MIF <i>in vitro</i> (nM) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 105      |    | 53                                           |
| 106      |   | 40                                           |
| 107      |  | 35                                           |
| 108      |  | 171                                          |

| Composto | Estrutura                                                                           | IC <sub>50</sub> do MIF <i>in vitro</i> (nM) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 109      |    | 233                                          |
| 110      |   | 1.734                                        |
| 111      |  | 254                                          |
| 112      |  | 595                                          |

| Composto | Estrutura                                                                           | IC <sub>50</sub> do MIF <i>in vitro</i> (nM) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 113      |    | 419                                          |
| 114      |   | 70                                           |
| 115      |  | 11.800                                       |
| 116      |  | 139                                          |

| Composto | Estrutura                                                                           | IC <sub>50</sub> do MIF <i>in vitro</i> (nM) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 117      |    | 12.260                                       |
| 119      |   | 4.150                                        |
| 120      |  | 799                                          |
| 121      |  | 146                                          |

| Composto | Estrutura                                                                           | IC <sub>50</sub> do MIF <i>in vitro</i> (nM) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 122      |    | 5.840                                        |
| 123      |   | 8.770                                        |
| 124      |  | 269                                          |
| 125      |  | 387                                          |

| Composto | Estrutura                                                                          | IC <sub>50</sub> do MIF <i>in vitro</i> (nM) |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 126      |   | 648                                          |
| 127      |  | 32                                           |

Dentre outros usuários, os inibidores do MIF das modalidades preferidas, particularmente incluindo os compostos específicos na Tabela 1, são úteis para o tratamento de doenças mediadas pelo MIF, tais como doenças inflamatórias e auto-imunes incluindo, mas sem se limitar, a artrite, uveorinite, colite (incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa), nefrite, dermatite atópica, psoríase, doença vascular proliferativa, toxicidade mediada por citocina, sepsia, choque séptico, toxicidade da interleucina-2, síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS), asma, diabetes insulino-dependente, esclerose múltipla, arteriosclerose, doença de enxerto versus hospedeiro, síndrome do

lupos e outras condições caracterizadas pela liberação ou síntese do MIF local ou sistêmica. Os inibidores do MIF das modalidades preferidas podem, por exemplo, ser ainda usados para tratar o crescimento tumoral e a angiogênese, e para  
5 tratar malária. A concentração inibitória mínima (MIC) dos inibidores do MIF da Tabela 1, assim como outros inibidores do MIF das modalidades preferidas está aqui descrita, contra essas doenças ou condições é de cerca de 1,0 nM até cerca de 100  $\mu$ M. Para o tratamento dessas doenças ou condições, os  
10 inibidores do MIF das modalidades preferidas podem ser administrados a mamíferos superiores, por exemplo humanos, por administração oral, intravenosa ou intramuscular em doses desde menores do que cerca de 1,0 mg até dosagens de 100 mg/Kg ou mais, tais como são usadas com outras terapias  
15 convencionais.

Em doenças e condições as quais são mediadas pelo MIF, tais como aquelas descritas, o tratamento compreende a administração a um indivíduo necessitado de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um inibidor do MIF da Tabela 1,  
20 ou um ou mais outros inibidores do MIF das modalidades preferidas na forma de uma composição farmacêutica. O termo "tratamento", conforme aqui utilizado, é um termo amplo, e é para ser dado o seu significado normal ou costumeiro a uma pessoa normalmente versada na técnica (e não é para ser  
25 limitado a um significado especial ou personalizado), e se refere sem limitação tanto ao tratamento de uma doença ou condição existente quanto à profilaxia. Para tal tratamento, a dosagem apropriada depende, por exemplo, da natureza

química e dos dados farmacocinéticos do inibidor do MIF, do hospedeiro individual, do modo de administração e da natureza e severidade da doença ou condição a ser tratada. Entretanto, em geral, para resultados satisfatórios em mamíferos superiores, por exemplo humanos, uma dose diária indicada de cerca de 0,01 g até cerca de 1,0 g, de um inibidor do MIF das modalidades preferidas pode ser convenientemente administrada, por exemplo, numa única dose ou em doses divididas de até duas, três, quatro ou mais vezes ao dia.

Vários inibidores do MIF e métodos de preparar e usar o mesmo, assim como ensaios para uso na determinação da atividade inibitória do MIF de compostos candidatos, estão reveladas na Publicação Americana No. US-2003-0195194-A1; Publicação Americana N° US-2004-0204586-A1; e na Publicação Americana No. US-2005-0124604-A1.

Todas as referências aqui citadas, incluindo mas sem se limitar aos pedidos publicados e não-publicados, patentes e referências de literatura são aqui incorporados por referência na sua totalidade e são, por meio disto, tornados parte dessa especificação. Até a importância das publicações e patentes ou pedidos de patentes incorporados por referência contradizerem a descoberta contida na especificação, a especificação é tencionada para substituir e/ou tomar precedência sobre qualquer material contraditório.

O termo "compreendendo", conforme aqui utilizado, é sinônimo de "incluindo", "contendo" ou "caracterizado por"

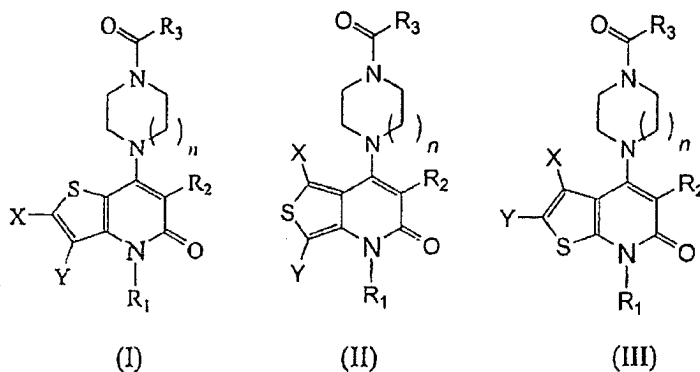
e é inclusivo ou ilimitado e não exclui elementos ou passos de métodos adicionais ou não-relatados.

Todos os números expressando quantidades de ingredientes, condições reacionais e assim por diante usados na especificação são para serem entendidos como sendo modificados em todos os exemplos pelo termo "cerca de". Concordantemente, a não ser que seja indicado ao contrário, os parâmetros numéricos aqui estabelecidos são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas que se procure obter. Por último, e não como uma tentativa de limitar o pedido da doutrina ou equivalentes ao escopo de quaisquer reivindicações em qualquer prioridade de reivindicação de pedido em relação ao presente pedido, cada parâmetro numérico deve ser construído à luz da quantidade de algarismos significativos e aproximações de arredondamento normais.

A descrição acima revela vários métodos e materiais da presente invenção. Essa invenção é suscetível a modificações nos métodos e materiais, assim como nas alterações nos métodos de fabricação e equipamentos. Tais modificações serão aparentes para os indivíduos versados na técnica a partir de uma consideração dessa descoberta ou prática da invenção aqui revelada. Conseqüentemente, é para ser tencionado que essa invenção seja limitada às modalidades específicas aqui reveladas, mas sim que ela cubra todas as modificações e alternativas que vêm dentro do verdadeiro escopo e espírito da invenção.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto com a estrutura (I), estrutura (II) ou estrutura (III):



ou um estereoisômero, ou um sal, éster ou solvato  
5 seu farmacêuticamente aceitável, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

$R_1$  é hidrogênio, alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_x-(\text{aril } C_{6-18})$ ,  
ou  $-(CH_2)_x-(\text{heterociclo de 5 a 7 membros})$ , em que  $x$  é de 0 a  
4, e em que  $R_1$  é não-substituído ou substituído com pelo  
10 menos um dentre halogênio, ceto, alquil  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ ,  
alquilamino  $C_{1-6}$  ou di-(alquil  $C_{1-6}$ ) amino;

$R_2$  é  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-C(=O)-NH(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  
 $-C(=O)-N(\text{alquil } C_{1-6})_2$ ,  $-C(=O)-NH-(\text{heterociclo de 5-7}$   
membros),  $-C(=O)-(\text{heterociclo de 5-7 membros})$ ,  $-C(=O)-$   
15  $N[(CH_2)_2]_2N-CH_3$ ,  $-C(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-(\text{alquil } C_{1-6})$   
ou  $-OC(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ;

$R_3$  é alquil  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_y-(\text{aril } C_{6-18})$  ou  $-(CH_2)_y-$   
(heterociclo de 5-7 membros), em que  $y$  é de 0 a 4, e em que  
 $R_3$  é não-substituído ou substituído com pelo menos um dentre  
20 halogênio, hidroxila,  $-C(=O)-(\text{alquil } C_{1-6})$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)O-$

(alquil C<sub>1-6</sub>), -OC(=O)-(alquil C<sub>1-6</sub>), ceto, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino;

X é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino;

5 Y é hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> ou di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; e

n é 0, 1 ou 2.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sub>3</sub> é tiofenil, furanil, 4-  
10 hidroxifenil, 4-metoxifenil ou 5-F-tiofenil.

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sub>2</sub> é -CN, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ou -C(=O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das  
15 reivindicações de 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de estar na forma de um sal.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para uso como um composto farmacêutico.

20 6. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um composto de qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 em associação com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

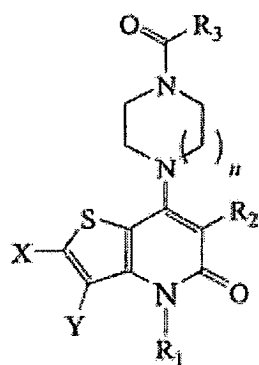
25 7. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um composto de qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, compreendendo ainda pelo menos um agente farmacêuticamente ativo adicional.

8. Uso, de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio mediado pelo fator inibitório de migração de macrófagos.

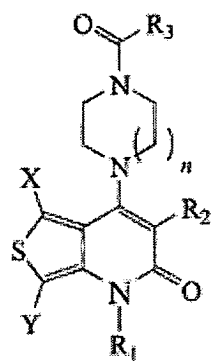
9. Método para o tratamento de uma doença ou distúrbio tais como inflamação, choque séptico, artrite, câncer, síndrome da angústia respiratório aguda, doença inflamatória, artrite reumatóide, osteoartrite, doença do intestino inflamatória, asma, doença auto-imune, doença de Lyme, Lupos, síndrome da imunodeficiência adquirida, diabetes, esclerose múltipla, falência cardíaca congestiva, restenose de doença cardiovascular ou aterosclerose, o método sendo **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração a um paciente necessitado disso de uma quantidade eficaz do composto de qualquer uma das reivindicações de 1 a 5.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que um composto de qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 é administrado juntamente com outro agente farmacologicamente ativo, seja simultaneamente ou em sequência.

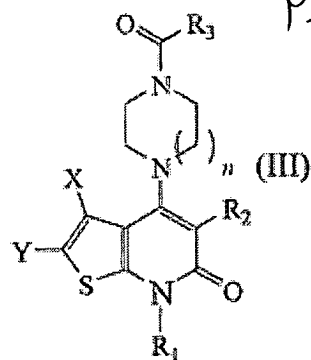
PI 0609382-5



(I)



(II)



(III)

RESUMO

"DERIVADOS DA TIENOPIRIDINONA COMO INIBIDORES DO FATOR INIBITÓRIO DE MIGRAÇÃO DE MACRÓFAGOS"

São fornecidos inibidores do fator inibitório da migração de macrófagos com uma estrutura de tienopiridinona os quais têm utilidade no tratamento de uma variedade de distúrbios, incluindo o tratamento de condições patológicas associadas com a atividade do fator inibitório de migração de macrófagos. Os inibidores do fator inibitório de migração de macrófagos têm as seguintes estruturas de fórmula (I), (II), (III), incluindo formas tais como estereoisômeros, formas livres, sais ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis seus, solvatos ou combinações de tais formas, em que n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X e Y são conforme aqui definidos. As composições compreendendo um inibidor do fator inibitório de migração de macrófagos juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável também são fornecidas, assim como métodos para uso do mesmo.