



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

(21) **PI0618610-6 A2**

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



(51) *Int.Cl.:*
C07D 409/14
A61K 31/4439
A61P 7/00

(54) **Título:** DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO INIBIDORES DE FATOR XA DE COAGULAÇÃO

(30) **Prioridade Unionista:** 16/11/2005 EP 05110818.1

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

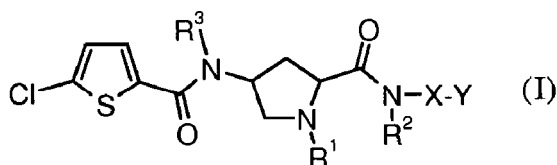
(72) **Inventor(es):** Bernd Kuhn, Fabienne Ricklin, Hans Hilpert, Jacques Himber, Katrin Groebke Zbinden, Lilli Anselm, Narendra Panday, Stefan Thomi, Wolfgang Haap

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006068138 de 06/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/057317 de 24/05/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO INIBIDORES DE FATOR XA DE COAGULAÇÃO. A presente invenção refere-se a novos derivados de pirrolidina de fórmula (I), em que X, Y, R¹, R² e R³ são como definidos na descrição e nas reivindicações, bem como sais fisiologicamente aceitáveis desses. Esses compostos inibem o fator de coagulação Xa e podem ser usados como medicamentos.

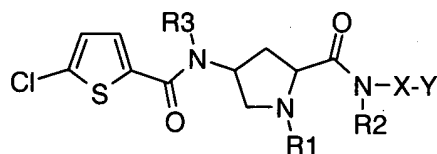




PI0618610-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO INIBIDORES DE FATOR XA DE COAGULAÇÃO**".

A presente invenção refere-se a novos derivados de pirrolidina
5 de fórmula (I),



onde R¹ é hidrogênio, C₁₋₆-alquila opcionalmente substituída, C₃₋₇-cicloalquila opcionalmente substituída, C₃₋₇-cicloalquil-C₁₋₆-alquila opcionalmente substituída, C₂₋₆-alquenila opcionalmente substituída, C₂₋₆-al-quinila opcionalmente substituída, R⁴C(O)-, R⁴OC(O)-, N(R⁵,R⁶)C(O)-, R⁴OC(O)-C₁₋₆-
10 alquila, N(R⁵,R⁶)C(O)-alquila C₁₋₆, R⁴-SO₂-, R⁴-SO₂-alquila C₁₋₆, N(R⁵,R⁶)-SO₂-, N(R⁵,R⁶)-SO₂-C₁₋₆-alquila, heteroarila, heteroaril-C₁₋₆-alquila, arila, aril-C₁₋₆-alquila;

R² é hidrogênio ou -C₁₋₆-alquila; ou

R¹ e R² formam -C₁₋₆-alquileno, C₂₋₇-alquenileno ou -C₂₋₇-
15 alquinileno, nos quais um ou dois -CH₂- podem ser independentemente substituídos com -O, -NH, carbonila ou -S(O)_n-, onde n é 0, 1 ou 2;

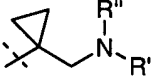
R³ é hidrogênio ou -C₁₋₆-alquila;

R⁴ é hidrogênio, C₁₋₆-alquila opcionalmente substituída, C₃₋₇-cicloalquila opcionalmente substituída, C₃₋₇-cicloalquil-C₁₋₆-alquila opcionalmente substituída, arila, aril-C₁₋₆-alquila, heteroarila ou heteroaril-C₁₋₆-
20 alquila;

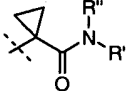
R⁵ e R⁶ independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, -C₁₋₆-alquila opcionalmente substituída, C₃₋₇-cicloalquila opcionalmente substituída, C₃₋₇-cicloalquil-C₁₋₆-alquila
25 opcionalmente substituída, arila, aril-C₁₋₆-alquila, heteroarila ou heteroaril-C₁₋₆-alquila; ou R⁵ e R⁶, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo consistindo em piperidinila, piperazinila, morfolinila, pirrolidinila, pirrolinila e azetidinila, o

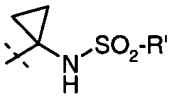
dito anel heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em -C₁₋₆-alquila, halogênio e hidróxi;

- 5 X é arileno, heteroarileno ou heterociclileno, o dito arileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em -C₁₋₆-alquila, C₃₋₇-cicloalquila, C₃₋₇-cicloalquil-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi, flúor C₁₋₆-alcóxi, carboxila, halogênio, ciano, nitro, amino, -N(R')-CO-C₁₋₆-alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), no qual
- 10 R' é hidrogênio, C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, -N(R')-CO-O-C₁₋₆-alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, no qual R' é hidrogênio, C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, -N(R')-CO-N(R'')(R'''), no qual R', R'', e R''' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, C(O)-N(R')(R''), no qual R' e R'' são independentemente hidrogênio,
- 15 C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, ou R' e R'', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterocicila, -NR'R'', no qual R' e R'' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam hete-

rocicila, , onde R' e R'' são independentemente -C₁₋₆-alquila ou

- 20 flúor C₁₋₆-alquila, ou R' e R'', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles

são ligados, formam heterociclila,  onde R' e R'' são independente-
mente -C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de

nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila,  na
qual R' é flúor C₁₋₆-alquila, e um ou mais átomos de carbono do dito arileno,
25 heteroarileno ou heterociclileno sendo opcionalmente substituído com um
grupo carbonila;

Y é hidrogênio, arila, heteroarila ou heterociclila, a dita arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo

em -C₁₋₆-alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, C₁₋₆-alcóxi opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor, halogênio, ciano, nitro, amino, mono ou di-C₁₋₆-alquila amino substituída, mono ou di-C₁₋₆-alquila amino substituído, no qual C₁₋₆-alquila é opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, mono ou di-C₁₋₆-alquila amino substituído C₁₋₆-alquila, no qual C₁₋₆-alquila é opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, -SO₂-C₁₋₆-alquila, na qual C₁₋₆-alquila é opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, -SO₂-NH₂, SO₂-NH-C₁₋₆-alquila, na qual C₁₋₆-alquila é opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, e -SO₂-N(C₁₋₆-alquila)₂, na qual C₁₋₆-alquila é opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, e um ou mais átomos de carbono da dita arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

e pró-fármacos e sais farmaceuticamente aceitáveis dessas.

Ademais, a invenção refere-se a um processo e um intermediário para a fabricação dos compostos acima, preparações farmacêuticas que contêm tais compostos, o uso desses compostos para a produção de preparações farmacêuticas bem como um processo para a fabricação do intermediário.

Os compostos de fórmula (I) são compostos ativos e inibem o fator de coagulação Xa. Esses compostos conseqüentemente influenciam a coagulação do sangue. Eles, portanto, inibem a formação de coágulos sanguíneos e podem ser usados para o tratamento e/ou impedimento de distúrbios trombóticos, tal como entre outras, trombose arterial e venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica (PAOD), angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença na artéria coronária, embolismo pulmonar, acidente vascular cerebral (trombose cerebral) devido a fibrilação, inflamação e arteriosclerose atrial. Eles têm potencialmente benefício no tratamento de fechamento de vaso agudo associado com terapia trombolítica e restenose, por exemplo, depois de angioplastia coronária transluminal (PTCA) ou enxerto de desvio da coronária ou artérias periféricas e na manutenção de desobstrução de acesso vascular em pacientes de hemodiálise em

longo prazo. Os inibidores de Fator Xa desta invenção podem formar parte de uma terapia de combinação com um anticoagulante com um diferente modo de ação ou com um inibidor de agregação de plaquetas ou com um agente trombolítico. Além disso, esses compostos têm um efeito em células de tumor e impedem metástase. Eles podem, portanto, também ser usados como agentes antitumor.

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

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

O termo "halogênio" ou "halo" significa flúor, cloro, bromo e iodo, com flúor, cloro e bromo sendo preferenciais.

O termo " C_{1-6} -alquila", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um grupo alquila monovalente de cadeia reta ou ramificada, tendo de um a seis átomos de carbono. Esse termo é adicionalmente exemplificado por tais grupos como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, s-butila, t-butila. C_{1-4} -alquila é mais preferencial.

O termo "flúor C_{1-6} -alquila" significa $-C_{1-6}$ -alquila substituída por um ou mais, preferencialmente um, dois ou três átomos de flúor.

O termo " C_{3-7} cicloalquila", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um grupo hidrocarboneto cíclico monovalente saturado de três a sete anéis carbono, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclohexila.

O termo " C_{1-6} -alcóxi", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa o grupo $R'-O-$, onde R' é um $-C_{1-6}$ -alquila.

O termo " C_{2-6} -alquenila", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um resíduo de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada compreendendo uma ligação olefínica, tendo de dois a seis átomos de car-

bono, tal como, por exemplo, etenila, 2-propenila.

O termo " C_{2-6} -alquinila", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um resíduo de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada compreendendo uma ligação tripla, tendo de dois a seis átomos de carbono, tal como, por exemplo, etinila, 2-propinila.

Os termos " C_{1-6} -alquila opcionalmente substituída", " C_{3-7} -cicloalquila opcionalmente substituída", " C_{2-6} -alquenila opcionalmente substituída", e " C_{2-6} -alquinila opcionalmente substituída", significam respectivamente, C_{1-6} -alquila, C_{3-7} -cicloalquila, C_{2-6} -alquenila e C_{2-6} -alquinila opcionalmente substituídas por um ou mais, preferencialmente um a três substituintes, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi e ciano, tal como 2,2,2-trifluoroetila, 2,2-difluoroetila, 3,3,3-trifluoropropila, 2-hidroxietila, cianometila. Para o halogênio, o flúor é preferencial.

O termo " C_{1-6} -alquileno" significa um grupo hidrocarboneto alifático saturado divalente de cadeia reta ou ramificada de 1 a 6 átomos de carbono.

O termo " C_{2-6} -alquenileno" significa um grupo hidrocarboneto alifático divalente de cadeia reta ou ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, compreendendo uma ligação olefínica.

O termo " C_{2-7} -alquenileno" significa um grupo hidrocarboneto alifático divalente de cadeia reta ou ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, compreendendo uma ligação tripla.

O termo "arila", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um grupo fenila ou naftila, preferencialmente um grupo fenila.

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

O termo "heteroarila" significa um radical monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos de anel tendo pelo menos um anel aromático contendo

um, dois, ou três heteroátomos de anel selecionados dentre N, O e S, os átomos de anel restantes sendo C. Preferencialmente, o ponto de conexão do radical heteroarila estará em um anel aromático.

O termo "arileno" significa um grupo arila divalente.

5 O termo "fenileno", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um grupo fenila divalente. 1,4-fenileno é preferencial.

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

O termo "heteroarileno", sozinho ou em combinação com outros
10 grupos, significa um grupo heteroarila divalente como definido acima. Preferencialmente, o ponto de conexão do radical heteroarila estará em um anel aromático.

Os radicais preferenciais para os grupos químicos cujas definições são dadas acima são aqueles especificamente exemplificados nos
15 Exemplos.

Os compostos de fórmula (I) podem formar sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis. Exemplos de tais sais farmaceuticamente aceitáveis são sais de compostos de fórmula (I) com ácidos minerais fisiologicamente compatíveis, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido
20 sulforoso ou ácido fosfórico; ou ácidos orgânicos, tal como ácido metanosulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido succínico ou ácido salicílico. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a tais sais. Os compostos de fórmula (I) nos quais um grupo COOH
25 está presente podem adicionalmente formar sais com bases. Exemplos de tais sais são sais alcalinos, alcalino-terrosos e sais de amônio, tais como, por exemplo, Na-, K-, Ca- e sal de trimetilamônio. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" também se refere a tais sais. Os sais de adição de ácido como descritos acima são preferenciais.

30 "Grupo de saída" tem o significado convencionalmente associado com ele em química orgânica sintética, isto é, um átomo ou um grupo capaz de ser deslocado por um nucleófilo e inclui halo (tal como cloro, bro-

mo, e iodo), alcanossulfonilóxi, arenossulfonilóxi, alquilcarbonilóxi (por exemplo, acetóxi), arilcarbonilóxi, mesilóxi, tosilóxi, trifluorometanossulfonilóxi, arilóxi (por exemplo, 2,4-dinitrofenóxi), metóxi, N,O-dimetilhidroxilamina.

5 "Opcional" ou "opcionalmente" significa que a circunstância ou evento subsequente descrito pode não necessitar ocorrer, e que a descrição inclui casos onde o evento ou circunstância ocorre e casos nos quais ele não ocorre. Por exemplo, "grupo arila opcionalmente substituído com um grupo alquila" significa que a alquila pode, mas não necessita estar presente, e a descrição inclui situações onde o grupo arila é substituído com
10 um grupo alquila e situações onde o grupo arila não é substituído com o grupo alquila.

"Excipiente farmacêuticamente aceitável" significa um excipiente que é útil em preparar uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica e nem biologicamente nem de outra forma indesejável, e
15 inclui excipiente que é aceitável para uso veterinário bem como uso farmacêutico humano. Um "excipiente farmacêuticamente aceitável" como usado no relatório descritivo e reivindicações inclui ambos um ou mais do que um tal excipiente.

Compostos que têm a mesma fórmula molecular, mas diferem
20 na natureza ou sequência de ligação de seus átomos ou no arranjo de seus átomos no espaço são chamados "isômeros". Os isômeros que diferem no arranjo de seus átomos no espaço são chamados "estereoisômeros". Os estereoisômeros que não são imagens espelhadas de um outros são chamados "diastereômeros" e aqueles que são imagens espelhadas não sobrepostos
25 um do outro são chamados "enantiômeros". Quando um composto tem um centro assimétrico, por exemplo, se um átomo de carbono é ligado a quatro grupos diferentes, um par de enantiômeros é possível. Um enantiômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta de seu centro assimétrico e é descrito pelas regras de seqüenciamento R e S de Cahn, Ingold e Prelog,
30 ou pela maneira na qual a molécula rotaciona o plano de luz polarizada e designado como dextrorrotatório ou levorrotatório (isto é, como isômeros (+) ou (-), respectivamente). Um composto quiral pode existir ou como um enan-

tiômero individual ou como uma mistura desse. Uma mistura contendo proporções iguais dos enantiômeros é chamada uma "mistura racêmica". Um isômero de um composto que tem dois átomos de carbono assimétricos, e difere de um outro isômero somente no arranjo em espaço com relação a

5 somente um átomo de carbono assimétrico é chamado um epímero desse outro isômero.

Os compostos de fórmula (I) podem possuir um ou mais centros assimétricos. A menos que de outra forma indicado, a descrição ou nome de um composto particular no relatório descritivo e reivindicações pretende in-

10 cluir ambos enantiômeros individuais e misturas, racêmicas ou de outra forma, desses, bem como epímeros individuais e misturas desses. Os métodos para a determinação de estereoquímica e a separação de estereoisômeros são bem-conhecidos na técnica (vide discussão no Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª Edição J. March, John Wiley e Sons, Nova York,

15 1992).

Enquanto a definição mais ampla desta invenção é descrita antes, certos compostos de fórmula (I) são preferenciais.

i) Um composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

20 X é fenileno, heteroarileno ou heterociclileno, o dito fenileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi, halogênio e ciano;

Y é fenila, heteroarila e heterociclila, a dita fenila, heteroarila e

25 heterociclila sendo opcionalmente substituídas por um mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi, halogênio e um ou dois átomos de carbono da dita fenila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila.

30 ii) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

X é fenileno, que é opcionalmente substituído por um ou mais

substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio e ciano;

Y é heteroarila ou heterociclila, a dita heteroarila ou heterociclila sendo opcionalmente substituída por uma ou mais -C₁₋₆-alquila iguais ou diferentes, e um ou dois átomos de carbono da dita heteroarila ou heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila.

iii) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

X é 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um a três, preferencialmente um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo em halogênio, preferencialmente flúor, e ciano.

iv) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

X é 1,4-fenileno, 2-flúor-1,4-fenileno ou 2-ciano-1,4-fenileno.

v) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

Y é heteroarila ou heterociclila, a dita heteroarila ou heterociclila sendo um radical monocíclico de seis átomos de anel nos quais um ou dois átomos de anel são heteroátomos selecionados dentre N e O, os átomos de anel restantes sendo C, e um átomo de carbono da dita heteroarila ou heterociclila sendo substituído com um grupo carbonila.

vi) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

Y é piridila, pirazinila ou morfolinila, um átomo de carbono da dita piridila, pirazinila ou morfolinila sendo substituído com um grupo carbonila.

vii) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

Y é 2-oxo-1-piridila, 2-oxo-1-pirazinila ou 3-oxo-4-morfolinila.

viii) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

R¹ é hidrogênio, C₁₋₆-alquila opcionalmente substituída, R⁴C(O)-, R⁴OC(O)-, R⁴OC(O)-C₁₋₆-alquila, R⁴-SO₂- ou R⁴-SO₂-C₁₋₆-alquila, nos quais

R^4 é hidrogênio ou $-C_{1-6}$ -alquila opcionalmente substituída.

ix) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

5 R^1 é hidrogênio, C_{1-6} -alquila opcionalmente substituída, $R^4OC(O)-$ ou $R^4OC(O)-C_{1-6}$ -alquila, nos quais R^4 é $-C_{1-6}$ -alquila.

x) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

R^1 é hidrogênio ou $-C_{1-6}$ -alquila.

10 xi) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

R^2 é hidrogênio ou $-C_{1-6}$ -alquila.

xii) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

R^2 é hidrogênio.

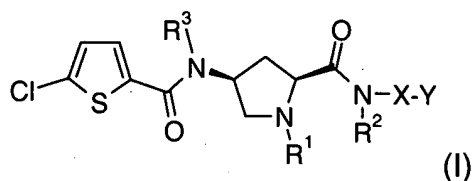
15 xiii) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

20 R^1 e R^2 formam C_{1-6} -alquileno, C_{2-7} -alquenileno ou C_{2-7} -alquinileno, nos quais um ou dois $-CH_2-$ podem ser independentemente substituídos com $-O-$, $-NH-$, carbonila ou $-S(O)_n-$, onde n é 0, 1 ou 2. Preferencialmente, R^1 e R^2 formam $-C_{1-6}$ -alquileno, no qual um de $-CH_2-$ é opcionalmente substituído com $-O-$, $-NH-$, carbonila ou $-S(O)_n-$, onde n é 0, 1, ou 2. Mais preferencialmente, R^1 e R^2 formam $-C_{1-6}$ -alquileno, no qual $-CH_2-$ é opcionalmente substituído com carbonila.

25 xiv) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

R^3 é hidrogênio.

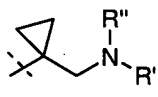
xv) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), que é



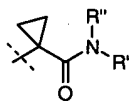
onde X, Y, R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima.

xvi) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), onde

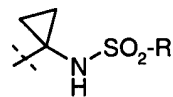
X é arileno, heteroarileno ou heterociclileno, o dito arileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em -C₁₋₆-alquila, C₃₋₇-cicloalquila, C₃₋₇-cicloalquil-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi, flúor C₁₋₆-alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, -N(R')-CO-C₁₋₆-alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), no qual R' é hidrogênio, C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, -N(R')-CO-O-C₁₋₆-alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, no qual R' é hidrogênio, C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, -N(R')-CO-N(R'')(R'''), no qual R', R'', e R''' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, C(O)-N(R')(R''), no qual R' e R'' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, ou R' e R'', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterocicila, -NR'R'', no qual R' e R'' são independentemente hidrogênio, C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam heterocicila,



, onde R' e R'' são independentemente C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, ou R' e R'', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados,



dos, formam heterociclila, onde R' e R'' são independentemente C₁₋₆-alquila ou flúor C₁₋₆-alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio



ao qual eles são ligados, formam heterociclila, na qual R' é flúor C₁₋₆-alquila, e um ou mais átomos de carbono do dito arileno, heteroarileno ou heterociclileno sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila.

xvii) Um outro composto preferencial da invenção é um composto de fórmula (I), que é

triflúor-acetato de [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico,

[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico,

[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico,

5 [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(2-hidróxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico,

[2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico,

10 [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico,

etil éster de ácido 3-[(2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il]-propiónico,

15 terc-butil éster de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridina-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico,

[2-ciano-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico,

20 triflúor-acetato de ácido [2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico, ou

[2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico.

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

25 Procedimentos Sintéticos Gerais

Abreviações:

Alloc: aliloxycarbonila

BOP: hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-óxi-tri(dimetrlamino)-fosfônio

BOP-Cl: cloreto de ácido de bi-(2-oxo-3-oxazolidinil) fosfínico

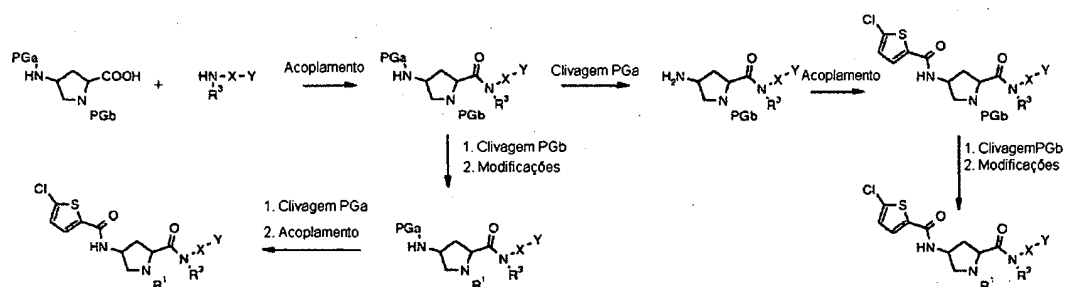
30 CDI: 1,1'-carbonildiimidazol

dba: dibenzilidenoacetona

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

- DCC: N,N'-Diciclohexilcarbodiimida
 DIC: N,N'-Diisopropilcarbodiimida
 DIEA: N,N-Diisopropiletilamina
 DMA: N,N-Dimetilacetamida
 5 DMF: N,N-Dimetilformamida
 DMSO: Dimetilsulfóxido
 dppb: 1,4-bi(difenilfosfino)butano
 EDC: cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
 EEDQ: N-etoxicarbonil-2-etóxi-1,2-dihidroquinolina
 10 Fmoc: 9-fluorenilmetiloxycarbonila
 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
 HBTU: hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
 HOBT: N-hidroxibenzotriazol
 15 IBCF: Cloroformiato de Isobutila
 LiHMDS: bi(trimetilsilil)amida de lítio
 NMM: N-metilmorfolina
 PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfônio
 PyBrOP: hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidinofosfônio
 20 TBAF: fluoreto de tetrabutilamônio
 TBTU: tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
 TEA: trietilamina
 Teoc: 2-(Trimetilsilil)etilóxi carbonila
 TFA: Ácido trifluoroacético
 25 THF: Tetrahidrofurano
 TPPTS: sal trissódio de 3,3',3''- fosfinidina (ácido tri-benzenossulfônico)
 Síntese de amida de ácido 4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]pirrolidin-2-carboxílico

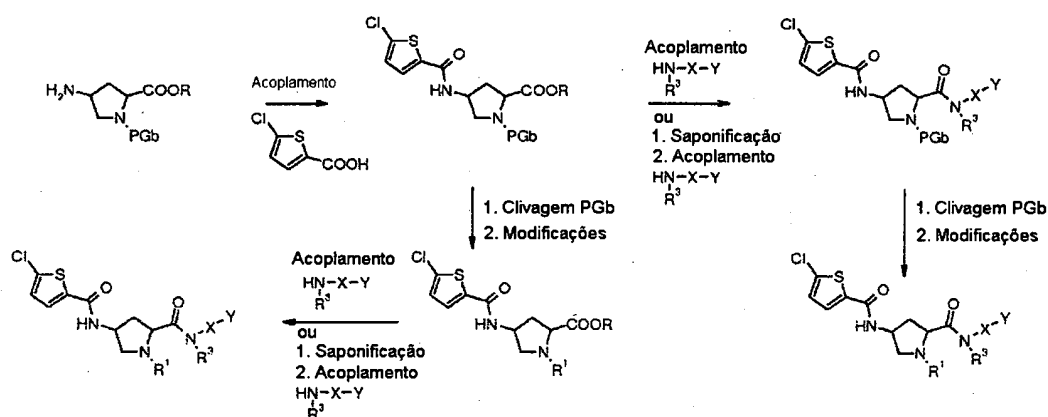
Método 1



PGa e PGb são grupos de proteção que podem ser ortogonalmente clivados, tal como PGa/PGb sendo Fmoc/Boc, Fmoc/Alloc, Boc/Alloc, Benziloxycarbonila/Boc, Fmoc/Benziloxycarbonila, Teoc/Boc, Alloc/Teoc, etc.

5 R^1 , R^3 , X e Y são como definidos antes.

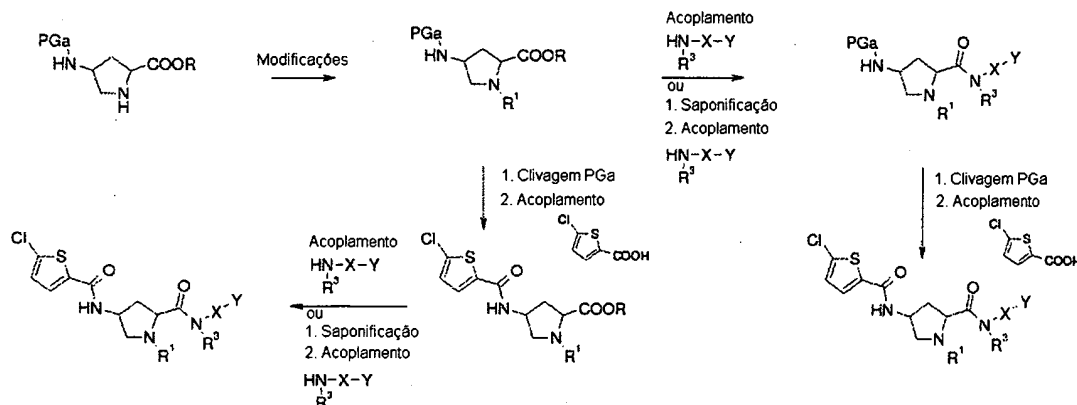
Método 2



PGa e PGb são grupos de proteção que podem ser ortogonalmente clivados, tal como PGa/PGb sendo Fmoc/Boc, Fmoc/Alloc, Boc/Alloc, Benziloxycarbonil/Boc, Fmoc/Benziloxycarbonila, Teoc/Boc, Alloc/Teoc, etc. R

10 é $-C_{1-6}$ -alquila, benzila ou alila. R^1 , R^3 , X e Y são como definidos antes.

Método 3



PGa e PGb são grupos de proteção que podem ser ortogonalmente clivados, tal como PGa/PGb sendo Fmoc/Boc, Fmoc/Alloc, Boc/Alloc, Benziloxycarbonila/Boc, Fmoc/Benziloxycarbonila, Teoc/Boc, Alloc/Teoc, etc.

- 5 R é -C₁₋₆-alquila, benzila ou alila. R¹, R³, X e Y são como definidos antes.

Procedimentos Gerais

A: Desproteção de aminas

A1: Desproteção de uma amina protegida com Boc

- 10 A clivagem de um grupo de proteção Boc é afetada pelo tratamento com um ácido mineral tal como HCl, HBr, H₂SO₄ ou H₃PO₄ ou um ácido carbônico tal como ácido trifluoroacético, em um solvente tal como CH₂Cl₂, dioxano, EtOAc ou HOAc em 0 a 60°C. Condições preferenciais são HCl a 4N em dioxano e temperatura ambiente ou TFA em CH₂Cl₂ em temperatura ambiente.

- 15 A2: Desproteção de uma amina protegida com Fmoc

A clivagem de um grupo de proteção Fmoc é afetada por piperidina em um solvente tal como DMF, CH₂Cl₂, THF ou dioxano em temperatura ambiente.

A3: Desproteção de uma amina protegida com Alloc

- 20 A clivagem de um grupo de proteção Alloc é afetada pelo catalisador Pd usando, por exemplo, Pd(PPh₃)₂Cl₂ ou Pd(dba)₂Cl₂, Pd(OAc)₂ em combinação com um ligante fosfina tal como dppb, TPPTS e Bu₃SnH, ácido acético ou uma base tal como TEA, dietilamina em um solvente tal como

acetonitrila, CH_2Cl_2 ou THF em temperatura ambiente.

A4: Desproteção de uma amina protegida com Teoc

5 A clivagem de um grupo de proteção Teoc é afetada por TBAF em um solvente tal como DMF, acetonitrila, ou THF em temperaturas elevadas de 40-100°C.

B: Acoplamento de amida

Os acoplamentos de amida são executados em um solvente tal como CH_2Cl_2 , DMF, DMA, acetonitrila, THF ou misturas desses. A ativação é afetada por um reagente de acoplamento de amida tal como BOP, BOP-Cl, 10 TBTU, EEDQ, EDCI, HATU, PyBOP, PyBrOP, CDI, IBCF, EDCI/DMAP e um aditivo tal como HOBt, N-hidroxissuccinimida ou N-hidróxi-2-piridona na presença de uma base como TEA, DIPEA, N-metilmorfolina, etc. em 0°C a 100°C. Os tempos de reação arranjados de uma hora a 72 horas. Condições preferenciais são DMF, BOP-Cl e DIPEA e IBCF, NMM em THF.

15 C: Conversão de um éster de ácido carboxílico em uma arilamida usando ativação de AlMe_3

A anilina é pré-ativada com AlMe_3 em um solvente tal como tolueno ou dioxano sob uma atmosfera de argônio em temperatura ambiente por 1 – 3 horas e subsequêntemente tratada com o éster em temperatura elevada (usualmente 90°C – 110°C) por 1 – 18 horas para obter a amida. 20

C': Conversão de um éster de ácido carboxílico em uma arilamida usando ativação de LiHMDS

A anilina é pré-ativada com LiHMDS em um solvente tal como tolueno ou dioxano sob uma atmosfera de argônio em -10 – 25°C por 1 – 3 25 horas e subsequêntemente tratada com o éster em temperatura ambiente por 1 – 18 horas para obter a amida. Alternativamente, o éster e a anilina são suspensos ou dissolvidos em um solvente tal como tolueno, THF ou dioxano sob uma atmosfera de argônio em -10 – 25°C e subsequêntemente tratados com LiHMDS por 1 – 18 horas para obter a amida.

30 D: Hidrólise de um éster de ácido carboxílico

A hidrólise de éster é efetuada dissolvendo-o em um solvente adequado tal como MeOH, EtOH, THF, 1,4-dioxano, água ou mistura desses

e uma base como LiOH, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃ ou Cs₂CO₃. Condições preferidas são NaOH em EtOH/H₂O e LiOH em THF/H₂O.

E: Modificação de nitrogênio de pirrolidina

E1: Alquilações

- 5 O nitrogênio de pirrolidina pode ser alquilado com um agente alquilante apropriado tal como haletos de alquila, triflatos, mesilatos ou nosilatos em um solvente tal como tolueno, THF, DMF, CH₂Cl₂ ou acetonitrila. Além disso, o nitrogênio pode ser alquilado usando aldeídos/cetonas e um agente de redução tal como NaCNBH₃, NaBH₄, etc. ou ácido fórmico. Temperaturas elevadas superiores ao ponto de ebulição dos respectivos solventes, múltiplas adições de agente alquilante e tempos de reação prolongados até 10 dias devem ser exigidos de modo a completar a reação.

E2: Acilações e Sulfonilações

- 15 O nitrogênio de pirrolidina pode ser acilado ou sulfonilado com um agente acilante ou sulfonilante apropriado tal como haletos de acila, anidridos ácidos, haletos de sulfonila ou anidridos de sulfonila em um solvente tal como tolueno, THF, DMF, CH₂Cl₂ ou acetonitrila. Além disso, o nitrogênio pode ser acilado usando um ácido carboxílico e um agente de ativação como descrito no procedimento geral B. Elevadas temperaturas até o ponto de ebulição dos respectivos solventes, múltiplas adições de agente acilante/sulfonilante e tempos de reação prolongados até 6 dias devem ser exigidos de modo a completar a reação.

E3: Formação de Uréia e Carbamato

- 25 O nitrogênio de pirrolidina pode ser tratado com isocianatos apropriados para formar as uréias correspondentes em um solvente tal como THF, DMF, CH₂Cl₂ ou acetonitrila. Além disso, um carbamato ativado pode ser formado usando, por exemplo, cloro formiato de 4-nitrofenila seguido por substituição com uma amina apropriada em temperatura ambiente até temperaturas elevadas para construir as uréias correspondentes.

- 30 Os carbamatos podem ser obtidos por reação do nitrogênio de pirrolidina com cloroformiatos de alquila, anidridos de ácido carbônico ou pela reação de um carbamato ativado tal como carbamatos fe-

nil(substituídos) com um alcoolato apropriado.

F: Ciclizações

Os compostos, onde R^1 e R^2 formam C_{1-6} -alquilenos, C_{2-7} -alquenilenos ou C_{2-7} -alquinilenos, nos quais um ou dois $-CH_2-$ podem ser independentemente substituídos com $-O-$, $-NH-$, carbonila ou $-S(O)_n-$, onde n é 0,1 ou 2, podem ser preparados por reação do nitrogênio de pirrolidina e o grupo amida adjacente com um reagente birreativo tal como 1,2-dihalogenetos de alquila, halogenetos de haloácidos, halogenetos de halossulfonila, dihalogenetos diácidos, haloformitatos de haloalquila, fosgênio e derivados desse, tal como trifosgênio, CDI, etc. na presença de base tal como DIEA, TEA, DBU, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 em temperaturas entre -10 a $120^\circ C$ em um solvente apropriado tal como CH_2Cl_2 , acetonitrila, DMF, DMSO, DMF ou THF.

Como descrito acima, os compostos de fórmula (I) são compostos ativos e inibem o fator de coagulação Xa. Esses compostos conseqüentemente influenciam a ativação de plaquetas que é induzida por esse fator e coagulação plasmática do sangue. Eles, portanto, inibem a formação de coágulos sanguíneos e podem ser usados para o tratamento e/ou impedimento de distúrbios trombóticos, tal como, entre outras, trombose arterial e venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica (PAOD), angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença na artéria coronária, embolismo pulmonar, acidente vascular cerebral (trombose cerebral) devido à fibrilação, inflamação e arteriosclerose atrial. Os compostos da presente invenção podem também ser usados no tratamento de fechamento de vaso agudo associado com terapia trombolítica e restenose, por exemplo, depois de angioplastia coronária transluminal (PTCA) ou enxerto de desvio da coronária ou artérias periféricas e na manutenção de desobstrução de acesso vascular em pacientes de hemodiálise em longo prazo. Os inibidores de Fator Xa desta invenção podem formar parte de uma terapia de combinação com um anticoagulante com um diferente modo de ação ou com um inibidor de agregação de plaquetas ou com um agente trombolítico. Além disso, esses compostos têm um efeito em células de tumor e impedem metástase.

Eles podem, portanto, também ser usados como agentes antitumor.

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

A invenção, portanto, também se refere a composições farmacêuticas compreendendo um composto como definido acima e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

A invenção igualmente abrange compostos como descrito acima para uso como substâncias terapeuticamente ativas, especialmente como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que estão associadas com o fator de coagulação Xa, particularmente como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios trombóticos, trombose arterial, trombose venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença na artéria coronária, embolismo pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação, inflamação e arteriosclerose atrial, fechamento de vaso agudo associado com terapia trombolítica e restenose, e/ou tumor.

A invenção também se refere ao uso de compostos como descritos acima para a preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que estão associadas com o fator de coagulação Xa, particularmente, para o tratamento terapêutico e/ou profilático de distúrbios trombóticos, trombose arterial, trombose venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença na artéria coronária, embolismo pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação, inflamação e arteriosclerose atrial, fechamento de vaso agudo associado com terapia trombolítica e restenose, e/ou tumor. Tais medicamentos compreendem um composto como descrito acima.

A invenção também se refere ao processo e aos intermediários para fabricar os compostos de fórmula (I) bem como o processo para fabricar os intermediários.

A inibição do fator de coagulação Xa pelos compostos da pre-

sente invenção pode ser demonstrada com o auxílio de um ensaio de substrato de peptídeo cromogênico como descrito aqui a seguir.

A atividade do fator de coagulação Xa foi medida de forma espectrofométrica em lâminas de microtitulação em um volume final de 150 μ l usando as seguintes condições: a inibição de fator humano Xa (Laboratórios de Pesquisa com Enzimas) foi testada em uma concentração de enzimas de 3 nM usando o substrato cromogênico S-2222 (Chromogenix AB, Mölndal, Suécia) em 200 nM. As cinéticas de reação da enzima e do substrato foram lineares com ambos o tempo e a concentração de enzima. Os inibidores foram dissolvidos em DMSO e testados em várias concentrações até 100 μ M. Os inibidores foram diluídos usando tampão HNPT consistindo em 100 mM de HEPES, 140 nM de NaCl, PEG 6000 0,1% e Tween 80 0,02%, pH 7,8. A clivagem de S-2222 pelo fator humano Xa foi seguida em 405 nm por 5 minutos em temperatura ambiente. A velocidade da reação foi determinada pelo autoleitor a partir da inclinação do ajuste de regressão linear para 7 pontos no tempo (1 minuto). A velocidade inicial para cada concentração de inibidor foi determinada pela inclinação de pelo menos 4 pontos no tempo na fase linear por um ajuste de regressão linear (mOD/min^2). Aparentes constantes de dissociação K_i foram calculadas de acordo com Cheng e Prusoff [Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. Relação entre a constante de inibição (K_i) e a concentração do inibidor que causa 50% de inibição (IC_{50}) de uma reação de enzima. *Farmacologia Bioquímica*. 1973, 22, 3099-3108.] baseada no IC_{50} e no respectivo K_m , determinado previamente ($K_i = \text{IC}_{50} / (1 + S/K_m)$). O K_m para o substrato usado foi determinado sob as condições do teste com pelo menos 5 concentrações de substrato na faixa de 0,5 a 15 vezes K_m . [Lottenberg R, Hall JA, Blinder M, Binder EP, Jackson CM., A ação de trombina em substratos de peptídeo p-nitroanilida. A seletividade e exame do substrato de hidrólise sob diferentes condições de reação. *Biochim Biophys Acta*. 15 de fevereiro de 1983; 742(3):539-57]. De acordo com Eadie [Eadie G.S. A inibição de colinesterase por fisostigmina e prostigmina. *J. Biol. Chem*. 1942, 146, 85-93.], o K_m para S-2222 em quantidade de 613 μ M.

A atividade das seguintes substâncias de baixo peso molecular

pode, além disso, ser caracterizada no teste de coagulação de "tempo de protrombina" (PT). As substâncias são preparadas como uma solução de 10 nM em DMSO e, portanto, feitas para a diluição desejada no mesmo solvente. Portanto, 0,25 ml de plasma humano (obtido a partir do sangue integral anticoagulado com 1/10 do volume de 108 nM de citrato de Na) foi localizado no recipiente de amostra do instrumento específico. Em cada caso, 5 µl de cada diluição da série de substância-diluição foram então misturados com o plasma fornecido. Essa mistura de plasma/inibidor foi incubada em 37°C por 2 minutos. Portanto, foram pipetados para o dispositivo semi-automático (ACL, Laboratório de Coagulação Automatizado (Laboratório de Instrumentos)) 50 µl da mistura de plasma/inibidor no recipiente de medição. A reação de coagulação foi iniciada pela adição de 0,1 ml de Dade® Innovin® (fator de tecido humano recombinante combinado com tampão cálcio e fosfolipídeos sintéticos, Dade Behring, Inc., Cat. B4212-50). O tempo para a reticulação de fibrina foi determinado de forma fotoóptica a partir do ACL. A concentração de inibidor, que trouxe um dobro do tempo de coagulação PT, foi determinada ajustando-se os dados para uma regressão exponencial (XLfit).

Os compostos da presente invenção podem, além disso, ser caracterizados pelo tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (aPTT). Esse teste de coagulação pode, por exemplo, ser executado no analisador automático do Sistema de Coagulação ACL 300 (Laboratório de Instrumentação). As substâncias são preparadas como uma solução de 10 mM em DMSO e, portanto, feitas para a diluição desejada no mesmo solvente. O teste é executado com o reagente PTT Ativado FS Dade® Actin® (fosfatídeos de soja purificados em $1,0 \times 10^{-4}$ M de ácido elágico, estabilizadores e conservante, Dade Behring, Inc., Cat. B4218-100). Portanto, 0,25 ml de alíquotas de plasma humano (obtido de sangue integral anticoagulado com 1/10 do volume de 108 nM de citrato de Na) é reforçado com 5 µl de composto do teste em pelo menos 6 concentrações. 50 µl de plasma a 4°C contendo 1/50 do volume. O inibidor em solvente é incubado com 50 µl de reagente PTT ativado FS Dade® Actin® em água a 37°C por 3

min., então 50 µl de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 25 mM em água a 37°C são adicionados. O tempo para a reticulação da fibrina foi determinado de forma fotoótica a partir do ACL. A concentração de inibidor, que trouxe um dobro de tempo de coagulação APTT, foi determinada ajustando-se os dados para uma regressão exponencial (XLfit).

Os valores de K_i dos compostos ativos da presente invenção estão preferencialmente na faixa de aproximadamente 0,001 a 50 µM, especialmente aproximadamente 0,001 a 1 µM. Os valores de PT estão preferencialmente na faixa de aproximadamente 0,5 a 100 µM, especialmente aproximadamente 0,5 a 10 µM. Os valores de aPTT estão preferencialmente na faixa de aproximadamente 0,5 a 100 µM, especialmente na faixa de aproximadamente 0,5 a 10 µM.

Exemplo	K_i [µM] fator Xa
Exemplo 2	0,023
Exemplo 6	0,046
Exemplo 14	0,042
Exemplo 21	0,065

Os compostos de fórmula (I) e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas para administração enteral, parenteral ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções de injeção ou suspensões ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de pomadas, cremes ou óleos. A administração oral é preferencial.

A produção de preparações farmacêuticas pode ser efetuada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica trazendo os compostos descritos de fórmula I e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas, em uma forma de administração

galênica junto com materiais-veículos sólidos ou líquidos terapeuticamente compatíveis, inertes, não tóxicos, adequados e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

5 Materiais veículos adequados não são somente materiais
veículos inorgânicos, mas também orgânicos. Assim, por exemplo, lactose,
amida de milho ou derivados desses, talco, ácido esteárico ou seus sais
podem ser usados como materiais veículos para comprimidos, comprimidos
revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Materiais veículos
adequados para cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, óleos vegetais,
10 ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (dependendo da natureza
do ingrediente ativo nenhum veículo deve, entretanto, ser exigido no caso de
cápsulas de gelatina mole). Materiais veículos adequados para a produção
de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar
invertido. Materiais veículos adequados para soluções de injeção são, por
15 exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais
veículos adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou
endurecidos, ceras, gorduras e polióis semilíquidos ou líquidos. Os materiais
veículos adequados para preparações tópicas são, por exemplo, glicerídeos,
glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas,
20 parafinas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e
derivados de celulose.

Os estabilizadores, conservantes, agentes umidificantes e
emulsificantes, agentes de aperfeiçoamento de consistência, agentes de
aperfeiçoamento de sabor, sais para variar a pressão osmótica, substâncias
25 tampão, solubilizadores, colorantes e agentes de mascaramento e
antioxidantes usuais são considerados como adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos de fórmula (I) pode variar dentro dos
amplos limites dependendo da doença a ser controlada, a idade e a
condição individual do paciente e o modo de administração, e, é claro, será
30 ajustada às exigências individuais em cada caso particular. Para pacientes
adultos, uma dosagem diária de aproximadamente 1 a 1000 mg,
especialmente 1 a 300 mg, é considerada. Dependendo da gravidade da

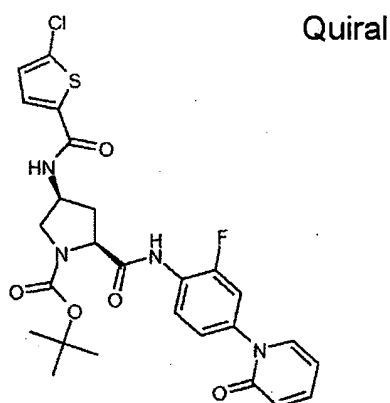
doença e do perfil farmaco-Cinético preciso, o composto poderia ser administrado com uma ou várias unidades de dosagem diárias, por exemplo, em 1 a 3 unidades de dosagem.

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

Os seguintes exemplos servem para ilustrar a presente invenção mais detalhadamente. Eles, entretanto, não pretendem limitar seu escopo de qualquer maneira.

10 Exemplos

Exemplo 1



terc-butil éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico

15 terc-butil éster de ácido 1a) (2S,4S)-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-phenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico:

20 ácido (2S,4S)-Fmoc-4-amino-1-Boc-pirrolidin-2-carboxílico (0,5 g) foi dissolvido sob uma atmosfera de nitrogênio em acetonitrila (5 ml). DI-EA (280 µl), 1-(4-amino-3-flúor-fenil)-1H-piridin-2-ona (248 mg) e BOP-Cl (422 mg) foram adicionados de maneira gradual à solução. A mistura foi agitada por 4 dias a 25°C. O precipitado foi filtrado e o filtrado é evaporado para securo. O produto bruto foi dissolvido em CH₂Cl₂ (50 ml), lavado com 10% de solução de Na₂CO₃ aquosa (20 ml) e salmoura (20 ml). A fase orgânica

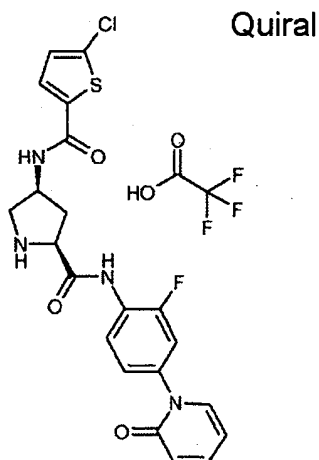
foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e evaporada para secar. O produto bruto foi purificado duas vezes por cromatografia (sílica-gel; gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow$ metanol e sílica-gel; gradiente n-heptano $\rightarrow$ AcOEt) para resultar em terc-butil éster de ácido (2S,4S)-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico como um sólido sem cor amorfo (178 mg). $\text{MH}^+ = 639,2$.

1b) terc-butil éster de ácido (2S,4S)-4-amino-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico

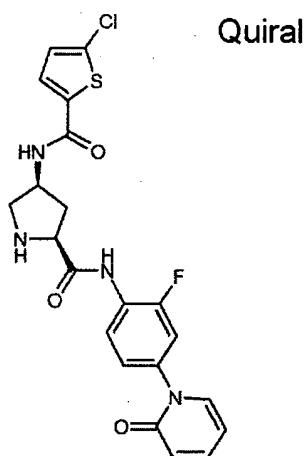
(2S,4S)-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil éster de ácido carboxílico (160 mg) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml) e piperidina (43 μl) foi adicionada. A mistura foi agitada por 17 h a 25°C . O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: metanol NH_3 a 2N) para resultar em terc-butil éster de ácido (2S,4S)-4-amino-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico como sólido sem cor amorfo (96 mg). $\text{MH}^+ = 417,5$

1c) terc-butil éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster de ácido (2S,4S)-4-amino-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (90 mg) foi dissolvido em acetonitrila (0,75 ml). Uma solução de ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (53 mg), NMM (33 mg) e IBCF (44 mg) em acetonitrila (0,75 ml), que foi agitado por 30 min a 25°C , foi adicionado à primeira solução. A mistura completa foi agitada por 72 horas a 25°C , evaporada à secar e purificada por cromatografia (sílica-gel; gradiente: n-heptano $\rightarrow$ AcOEt) para resultar em terc-butil éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (46 mg) como sólido sem cor. $\text{MH}^+ = 561,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 2

triflúor-acetato de [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2- carboxílico
 5 terc-butil éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (30 mg) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (1 ml) e TFA é adicionado (1 ml). A mistura foi agitada por uma hora a 25°C e evaporada à secura para resultar em triflúor-acetato de [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico
 10 (31 mg) como um sólido sem cor. MH⁺= 461,3 (isótopos Cl).

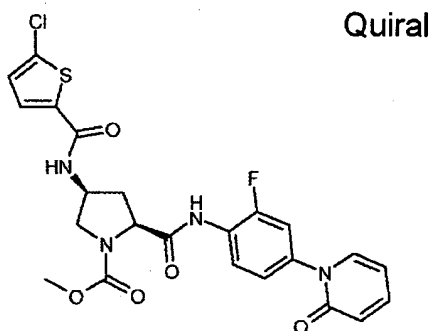
Exemplo 3

[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 2 foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado duas vezes com
 15 10% de solução aquosa de Na₂CO₃. A fase aquosa foi extraída duas vezes

com CH_2Cl_2 /THF (1:1 v/v) e as fases orgânicas foram combinadas e secas em Na_2SO_4 . Depois da filtração, a fase orgânica foi evaporada à secura para resultar em [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico como uma espuma sem cor (246 mg). $\text{MH}^+ = 461,3$ (isótopos Cl).

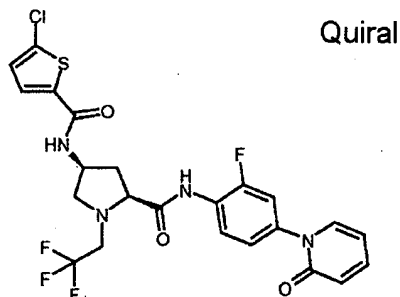
Exemplo 4



metil éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico

O Exemplo 3 (105 mg) foi dissolvido em THF (2 ml) e cloroformiato de metila (40 μl) e DIEA (80 μl) foram adicionados. A mistura foi agitada por 24 horas a 25°C . A mistura foi evaporada à secura e purificada por cromatografia (sílica-gel; gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow$ metanol NH_3 a 2N) para resultar em metil éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (84 mg) como um sólido sem cor amorfo. $\text{MH}^+ = 519,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 5

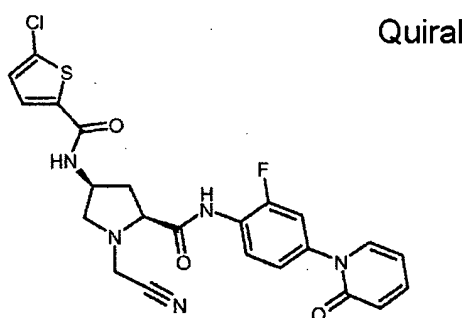


[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(2,2,2-trifluór-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 3 (110 mg) foi dissolvido em THF (2 ml) e triflato de 2,2,2-trifluoroetila (208 mg) e DIEA (150 μl) foram adicionados. A mistura foi

- agitada por 24 horas a 25°C. Para completar a reação adicional triflato de 2,2,2-trifluoroetila (1,5 eq) e DIEA (1,5 eq) foram adicionados. A mistura foi agitada por 72 horas a 25°C. A mistura foi evaporada subseqüentemente à secra e purificada por cromatografia (sílica-gel; gradiente: CH₂Cl₂ -> metanol NH₃ a 2N)
- 5 para resultar em [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(2,2,2-triflúor-etil)-pirrolidin-2-carboxílico (75 mg) como um sólido sem cor amorfo. MH⁺= 543,2 (isótopos Cl).

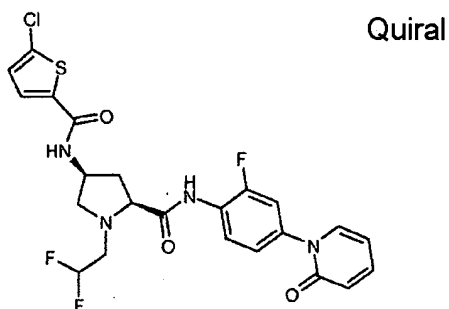
Exemplo 6



- [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-cianometil-pirrolidin-2-carboxílico
- 10

- O Exemplo 3 (200 mg) foi dissolvido em acetonitrila (3 ml) e bromoacetonitrila (91 mg) e DIEA (130 µl) foram adicionados. A mistura foi agitada por 24 horas a 25°C. A mistura foi evaporada subseqüentemente à secra e purificada por cromatografia (sílica-gel; gradiente: n-heptano -> AcOEt) para resultar em [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-cianometil-pirrolidin-2-carboxílico (89 mg) como um sólido amarelo. MH⁺= 500,4 (isótopos Cl).
- 15

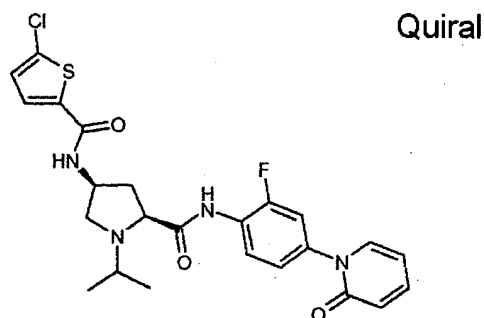
Exemplo 7



- [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(2,2-diflúor-etil)-pirrolidin-2-carboxílico
- 20

O Exemplo 7 foi preparado em analogia ao Exemplo 5 para resultar em [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(2,2-diflúor-etil)-pirrolidin-2-carboxílico (64 mg) como uma espuma sem cor. $MH^+ = 525,3$ (isótopos Cl).

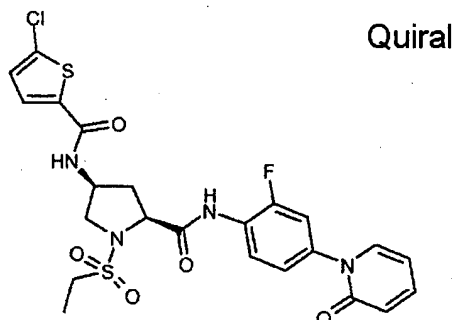
5 Exemplo 8



[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 3 (150 mg) foi suspenso em uma mistura de metanol/ácido acético 9:1 v/v (1,5 ml) e acetona (265 mg) foi adicionada. A mistura foi agitada por 30 min a 25°C. Subseqüentemente, cianoborohidreto de sódio (143 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada por 72 horas a 80°C. A mistura foi evaporada à secura e purificada por cromatografia (sílica-gel; gradiente: n-heptano -> AcOEt) para resultar em [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico (40 mg) como um sólido amarelo claro. $MH^+ = 503,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 9

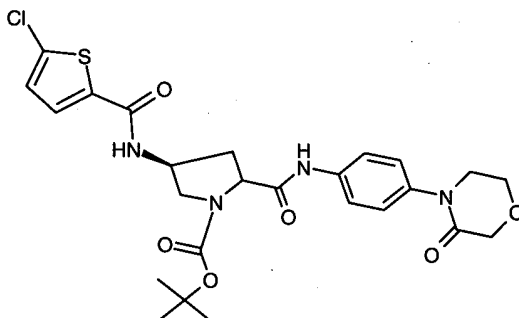


[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-etanossulfonil-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 9 foi preparado em analogia ao Exemplo 4 para re-

sultar em [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-etanossulfonil-pirrolidin-2-carboxílico (40 mg) como um sólido esbranquiçado. $MH^+ = 553,2$ (isótopos Cl).

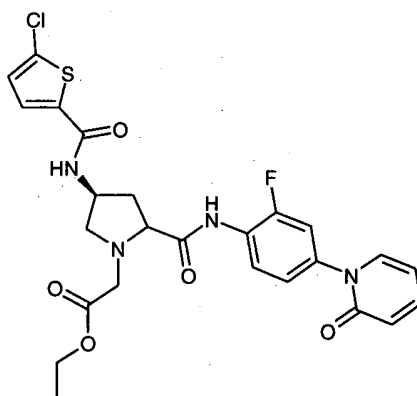
Exemplo 10



- 5 éster de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil carboxílico

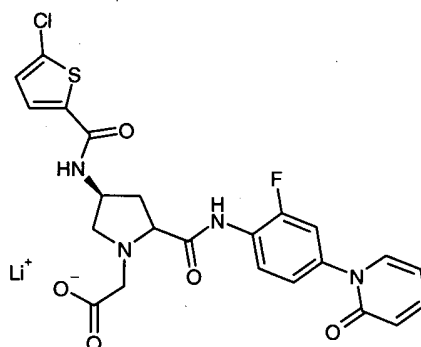
O Exemplo 10 foi preparado em analogia ao Exemplo 1, usando 4-(4-amino-fenil)-morfolin-3-ona como componente amina para resultar em éster de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil carboxílico como um sólido branco (mistura de epímeros). $MH^+ = 549,1$ (isótopos Cl).

Exemplo 11



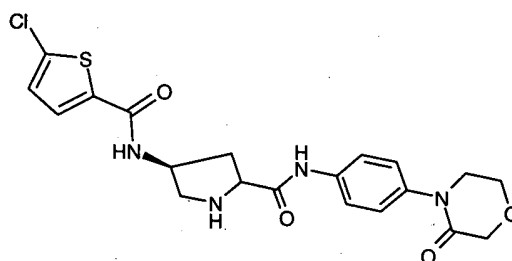
éster de ácido {(S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-etil acético

- 15 O Exemplo 11 foi preparado a partir do Exemplo 3 em analogia ao Exemplo 6 usando bromoacetato de etila para resultar em éster de ácido {(S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-etil acético (198 mg) como uma mistura de e-pímeros. $MH^+ = 547,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 12

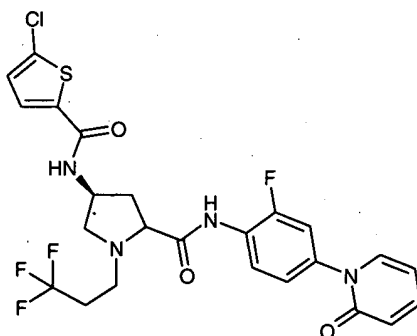
{{(S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-acetato de lítio

O Exemplo 11 (167 mg) foi dissolvido em THF/água 1:1 v/v (3 ml) e hidróxido monoidrato de lítio (14 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1,5 h a 25°C e evaporada à secua para resultar em {(S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-acetato de lítio (168 mg) como uma espuma esbranquiçada. $MH^+ = 519,3$ (isótopos Cl).

10 Exemplo 13

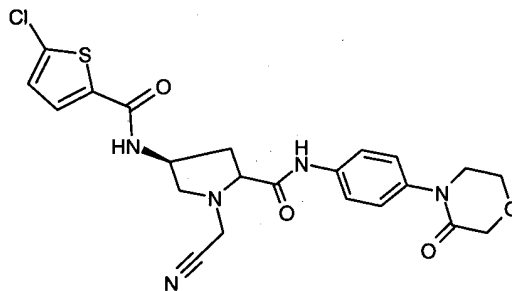
[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-thiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 13 foi preparado a partir do Exemplo 10 em analogia com os Exemplos 2 e 3 para resultar em [4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-thiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (93 mg) como um óleo amarelo claro (mistura de epímeros). $MH^+ = 449,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 14

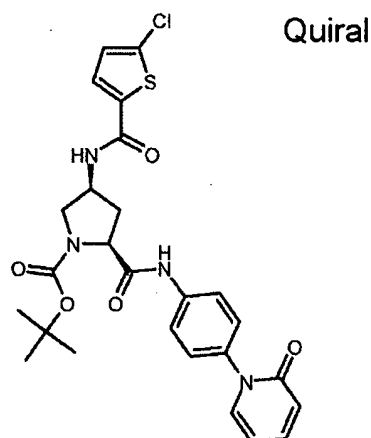
[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(3,3,3-trifluor-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 14 foi preparado a partir do Exemplo 3 em analogia
 5 ao Exemplo 5, usando 1-bromo-3,3,3-trifluoropropano como agente alquilan-
 te (15 eq). A mistura é agitada por 72 horas a 85°C e purificada como no
 Exemplo 5 para resultar em [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de
 ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(3,3,3-trifluor-propil)-
 10 pirrolidin-2-carboxílico (69 mg) como uma espuma sem cor (mistura de epí-
 meros). $MH^+ = 557,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 15

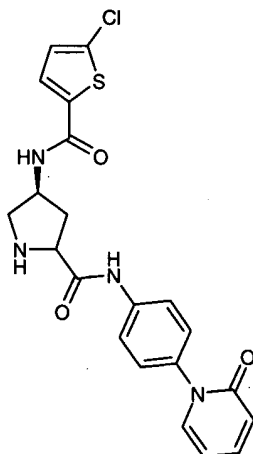
[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-cianometil-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 15 foi preparado a partir do Exemplo 13 em analogia
 15 ao Exemplo 6 para resultar em [4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida de ácido
 (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-cianometil-pirrolidin-2-carboxílico
 (25 mg) como um sólido branco (mistura de epímeros). $MH^+ = 557,3$ (isóto-
 pos Cl).

Exemplo 16

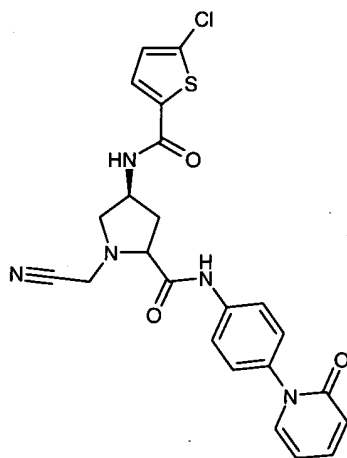
éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil carboxílico

- O Exemplo 16 foi preparado em analogia ao Exemplo 1, usando
- 5 1-(4-amino-fenil)-1H-piridin-2-ona como componente amina para resultar em éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil carboxílico como um sólido amorfo marrom claro. $MH^+ = 543,1$ (isótopos Cl).

Exemplo 17

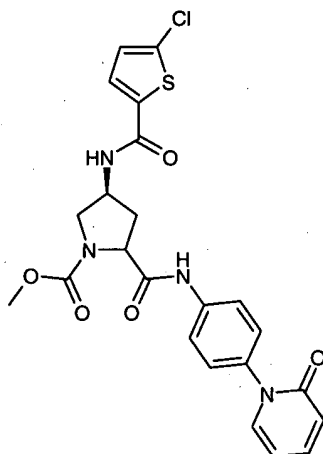
- 10 [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico

- O Exemplo 17 foi preparado a partir do Exemplo 16 em analogia aos Exemplos 2 e 3 para resultar em [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico como
- 15 uma espuma marrom claro (mistura de epímeros). $MH^+ = 443,1$ (isótopos Cl).

Exemplo 18

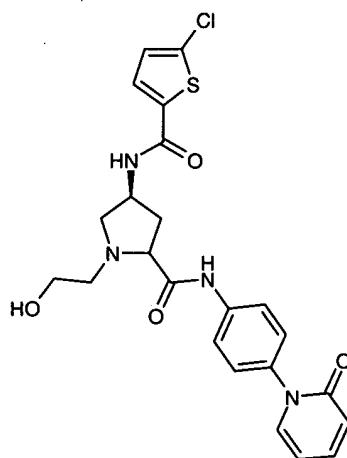
[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-cianometil-pirrolidin-2-carboxílico

- O Exemplo 18 foi preparado a partir do Exemplo 17 em analogia
 5 ao Exemplo 6 para resultar em [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-cianometil-pirrolidin-2-carboxílico como um sólido amorfo amarelo. $MH^+ = 482,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 19

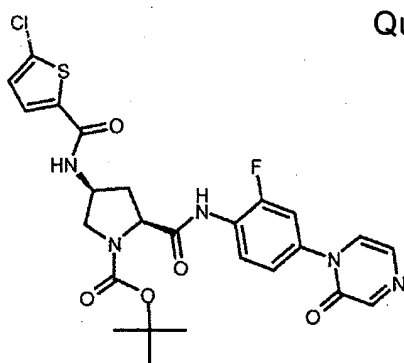
- (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
 10 fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-metil éster de ácido carboxílico

O Exemplo 19 foi preparado a partir do Exemplo 17 em analogia
 ao Exemplo 6 para resultar em [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-cianometil-pirrolidin-2-carboxílico como um sólido amorfo amarelo. $MH^+ = 482,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 20

[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(2-hidróxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

- O Exemplo 17 (80 mg) foi dissolvido em acetonitrila (2 ml). DIEA (50 μ l) e 2-bromoetanol (40 mg) foram adicionados à solução. A mistura da reação foi agitada por 2 dias a 85°C. A mistura de reação bruta foi purificada, usando preparativo HPLC para resultar em [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(2-hidróxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico (30 mg) como um sólido sem cor. $MH^+ = 487,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 21

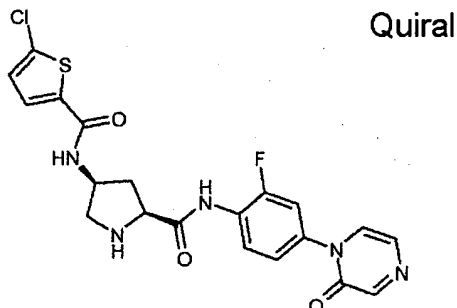
Quiral

éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil carboxílico

- O Exemplo 21 foi preparado em analogia ao Exemplo 1, usando 1-(4-amino-3-flúor-fenil)-1H-pirazin-2-ona como componente amina para resultar em éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil carboxílico

como uma espuma sem cor. $MH^+ = 562,5$ (isótopos Cl).

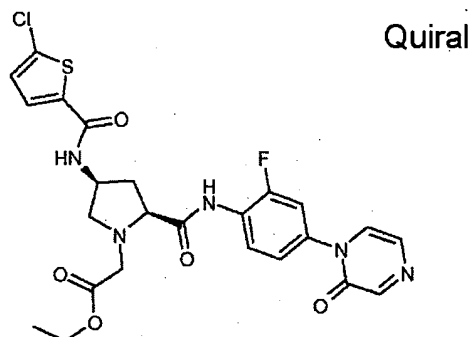
Exemplo 22



[2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico

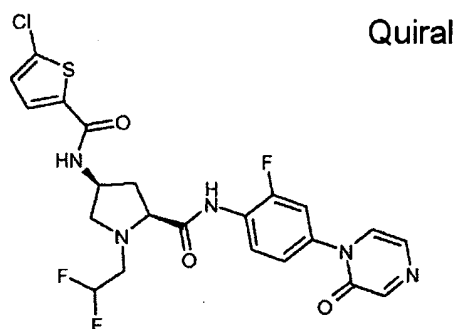
- 5 O Exemplo 22 foi preparado a partir do Exemplo 21 em analogia aos Exemplos 2 e 3 para resultar em [2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico como um sólido amarelo. $MH^+ = 462,0$ (isótopos Cl).

Exemplo 23



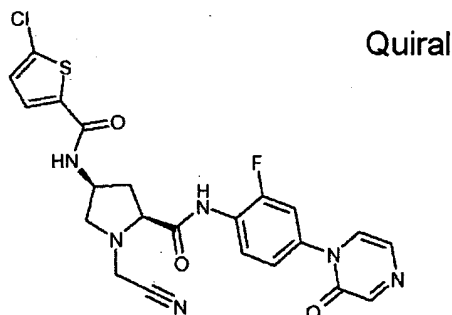
- 10 éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-etil acético

- O Exemplo 23 foi preparado a partir do Exemplo 22 em analogia ao Exemplo 11 para resultar em éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-etil acético como um sólido amorfo amarelo. $MH^+ = 548,2$ (isótopos Cl).
- 15

Exemplo 24

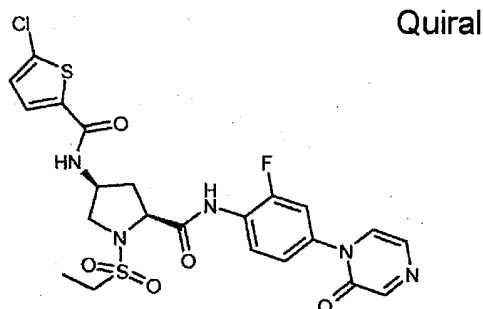
[2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(2,2-diflúor-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 24 foi preparado a partir do Exemplo 22 em analogia
 5 ao Exemplo 7 para resultar em [2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(2,2-diflúor-etil)-pirrolidin-2-carboxílico como um sólido amorfo sem cor. $MH^+ = 526,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 25

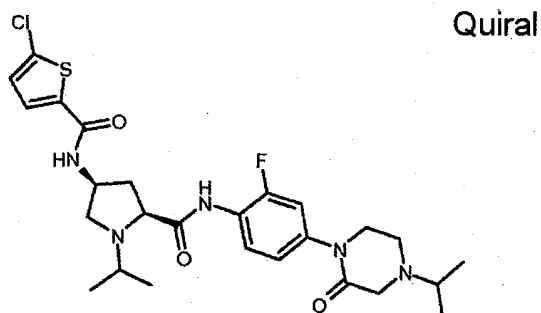
10 [2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-cianometil-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 25 foi preparado a partir do Exemplo 22 em analogia
 ao Exemplo 6 para resultar em [2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-cianometil-pirrolidin-
 15 2-carboxílico como uma espuma sem cor. $MH^+ = 501,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 26

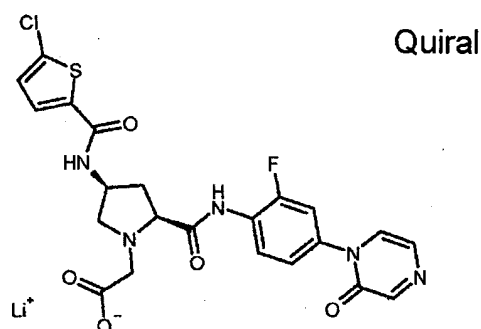
[2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-etanossulfonil-pirrolidin-2-carboxílico

- O Exemplo 26 foi preparado a partir do Exemplo 22 em analogia
 5 ao Exemplo 9 para resultar em [2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-etanossulfonil-pirrolidin-2-carboxílico como uma espuma amorfa sem cor. $MH^+ = 554,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 27

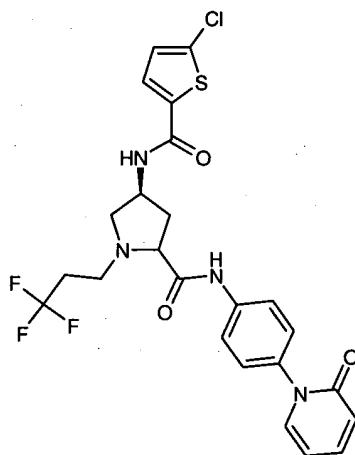
- 10 [2-flúor-4-(4-isopropil-2-oxo-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico

- O Exemplo 27 foi preparado a partir do Exemplo 22 em analogia
 ao Exemplo 8 para resultar em [2-flúor-4-(4-isopropil-2-oxo-piperazin-1-il)-fenil]-amida de (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-isopropil-
 15 pirrolidin-2-ácido carboxílico como uma espuma amorfa sem cor. $MH^+ = 550,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 28

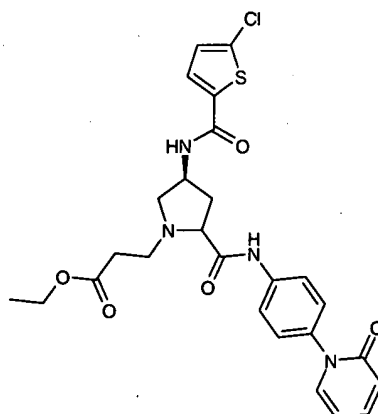
{{(2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il)-acetato de lítio

O Exemplo 28 foi preparado a partir do Exemplo 23 em analogia
 5 ao Exemplo 12 para resultar em {(2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il)-acetato de lítio como um sólido amarelo. $MH^+ = 520,2$ (isótopos Cl).

Exemplo 29

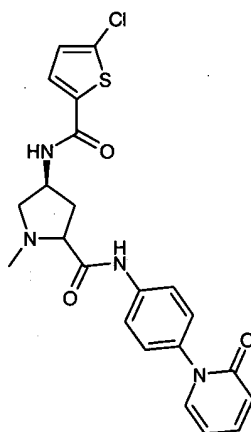
[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-
 10 carbonil)-amino]-1-(3,3,3-triflúor-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 29 foi preparado a partir do Exemplo 17 em analogia
 ao Exemplo 14 depois de agitar a 85°C por 10 dias para resultar em [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(3,3,3-triflúor-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como um sólido amorfo
 15 amarelo claro (mistura de epímeros). $MH^+ = 539,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 30

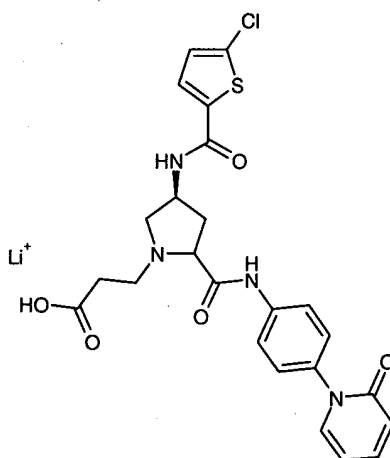
éster de ácido 3-((S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-etil propiônico

- O Exemplo 30 foi preparado a partir do Exemplo 17 em analogia ao Exemplo 11 depois de agitar a 75°C por 2 dias para resultar em éster de ácido 3-((S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-etil propiônico como um sólido amorfo amarelo claro (mistura de epímeros). $MH^+ = 543,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 31

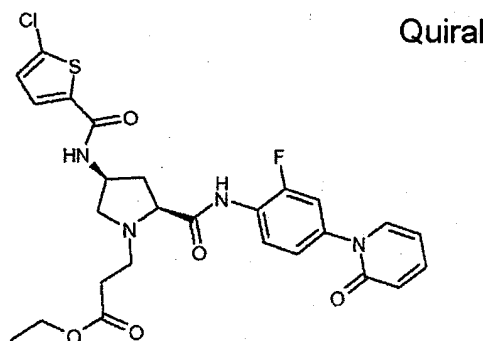
- 10 [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico

- O Exemplo 31 foi preparado a partir do Exemplo 17, usando iodo de metila como um agente alquilante em analogia ao Exemplo 11 depois de agitar a 25°C por 2 dias para resultar em [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico com um sólido esbranquiçado (mistura de epímeros). $MH^+ = 457,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 32

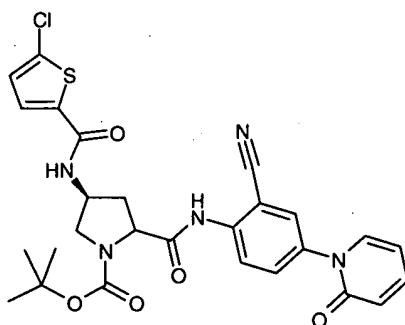
3-((S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il)-propionato de lítio

- O Exemplo 32 foi preparado a partir do Exemplo 30 em analogia ao Exemplo 12 para resultar em 3-((S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il)-propionato de lítio como um sólido esbranquiçado (mistura de epímeros). $MH^+ = 521,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 33

- 3-((2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il)-etil éster de ácido propiônico

- O Exemplo 33 foi preparado a partir do Exemplo 3 em analogia ao Exemplo 30 depois de agitar a 75°C por 10 dias para resultar em éster de ácido 3-((2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il)-etil propiônico como um sólido amorfo marrom claro. $MH^+ = 561,5$ (isótopos Cl).

Exemplo 34

éster de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil carboxílico

a) 1-terc-butil éster 2-metil éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Cloridrato de N-Boc-Cis-4-amino-L-prolina metiléster (5 g) foi dissolvido em acetonitrila (25 ml) e suspenso com NMM (1,2 g) por 15 min a 25°C (Suspensão A). Ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (5,184 g) foi dissolvido em acetonitrila (25 ml), NMM (2,4 g) e IBCF (4,865 g) foram adicionados à solução. Essa solução foi agitada por 30 min a 25°C e então adicionada à suspensão A mencionada acima. A mistura integral foi agitada por 24 horas a 25°C. A mistura foi então evaporada à secura e purificada por cromatografia (sílica-gel; gradiente: CH₂Cl₂ -> metanol 2N NH₃) para resultar em 1-terc-butil éster 2-metil éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (5,5 g) como uma goma amarela clara. MH⁺ = 289,1 (isótopos Cl, perda de grupo Boc).

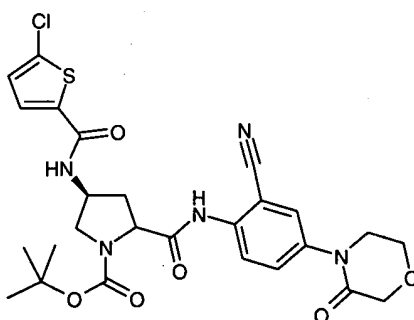
b) 2-amino-5-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrila

Uma suspensão de 2-amino-5-bromobenzonitrila (1 g), 2-hidroxipiridina (730 mg), CuI (190 mg), carbonato de potássio (770 mg) e 8-hidroxiquinolina (150 mg) em 7 ml de DMSO foi aquecida por 1,5 h a 160°C. A mistura de reação foi subseqüentemente resfriada, diluída com CH₂Cl₂ e filtrada através de decalite. A fase orgânica foi extraída com água e salmoura e purificada por cromatografia (sílica-gel, AcOEt/heptano) para resultar em 2-amino-5-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrila como um sólido amarelo (120 mg). MH⁺ = 212,1

c) éster de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-

ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil carboxílico
 1-terc-butil éster 2-metil éster de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-
 tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (exemplo 34a) (75 mg)
 e 2-amino-5-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzonitrila (exemplo 34b) (49 mg) foram
 5 suspensos em THF (1 ml) sob uma atmosfera de argônio e resfriados a 0°C
 com banho de gelo. LiHMDS (460 µl de uma 1 M de solução em THF) foi
 adicionado gota a gota e a mistura é agitada por 30 min a 0°C e então duas
 horas a 25°C. Depois essa mistura foi resfriada a 0°C e 2N de solução a-
 quosa de HCl foi adicionada gota a gota até que pH 1-2 fosse alcançado. O
 10 produto foi extraído com AcOEt várias vezes e as fases orgânicas combina-
 das foram lavadas com água e salmoura e secas em Na₂SO₄. A camada
 orgânica foi filtrada, evaporada à secura e o produto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: CH₂Cl₂ -> metanol 2N NH₃) para resultar em
 éster de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-ciano-4-(2-oxo-
 15 2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil carboxílico (15 mg) como
 um sólido amorfo marrom claro (mistura de epímeros). MH⁺ = 468,4 (isótopos
 Cl, perda de grupo Boc).

Exemplo 35



terc-butil éster de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-ciano-
 20 4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico

a) 2-Nitro-5-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzonitrila

Uma suspensão de 5-cloro-2-nitrobenzonitrila (2,41 g), morfolin-
 3-ona (2 g), carbonato de cézio (6,45 g), tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio
 (120 mg) e 4,5-bi(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (230 mg) em 30 ml de
 25 dioxano foi aquecida por 24 horas a 120 °C. A mistura de reação foi resfriada

a 25°C, diluída com CH₂Cl₂ e filtrada através de decalite. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e purificada por cromatografia (sílica-gel, AcOEt) para resultar em 2-Nitro-5-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzonitrila como um sólido amarelo (1,77 g). MH⁺ = 248,3

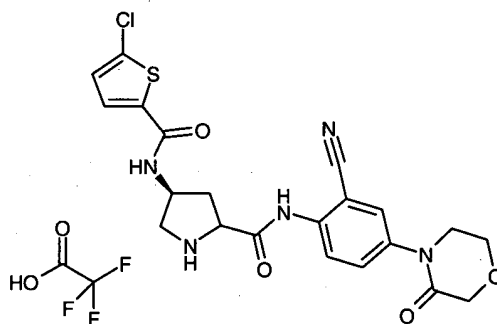
5 b) 2-amino-5-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzonitrila

2-Nitro-5-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzonitrila (1,1 g) foi dissolvido em THF (80 ml) e hidrogenado com hidrogênio (1 atm) sobre Pd/C 10% (350 mg) por 18 horas a 25°C. A mistura de reação foi então filtrada através de decalite e precipitada (AcOEt/heptano) para resultar em 2-amino-5-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzonitrila como um sólido branco (580 mg). MH⁺ = 218,4

c) éster de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-ciano-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil carboxílico

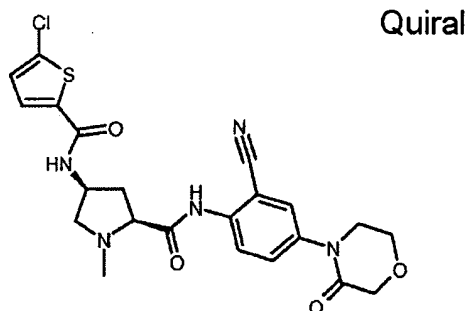
O composto título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 34c) para resultar em éster de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-ciano-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil carboxílico (11 mg) como um sólido amorfo marrom claro (mistura de epímeros). MH⁺ = 474,1 (isótopos Cl, perda de grupo Boc).

Exemplo 36



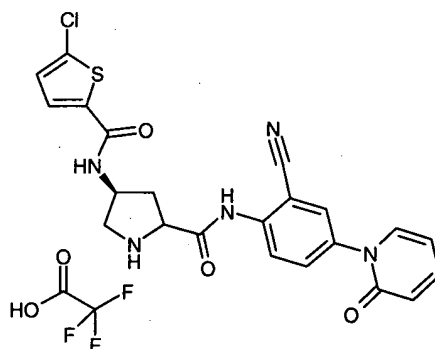
20 [2-ciano-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida triflúor-acetato de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 36 foi preparado a partir do Exemplo 35 em analogia ao Exemplo 2 para resultar em [2-ciano-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida triflúor-acetato de ácido ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico como goma marrom. MH⁺ = 474,1 (isótopos Cl).

Exemplo 37

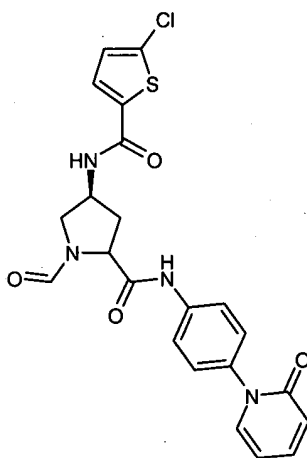
[2-ciano-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 37 foi preparado a partir do Exemplo 36 em analogia
 5 ao Exemplo 31 para resultar em [2-ciano-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida
 de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-
 carboxílico como um sólido amorfo sem cor. $MH^+ = 488,1$ (isótopos Cl).

Exemplo 38

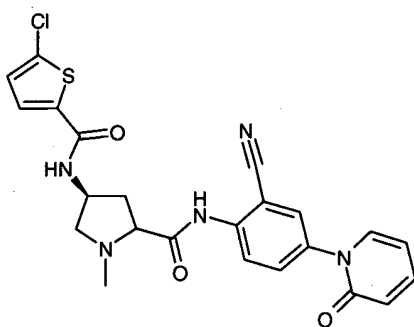
[2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida trifluóor-acetato de ácido (S)-4-
 10 [(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 38 foi preparado a partir do Exemplo 34 em analogia
 ao Exemplo 2 para resultar em [2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida
 trifluóor-acetato de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-
 carboxílico como uma espuma marrom. $MH^+ = 468,4$ (isótopos Cl).

Exemplo 39

[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-formil-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 17 (100 mg) foi dissolvido em acetonitrila (2 ml) e 4-nitro-fenil éster de ácido fórmico (42 mg) é adicionado. A mistura é agitada por 3 dias a 25°C. A mistura é evaporada à secura, o material restante dissolvido em CH₂Cl₂/THF (1:1 v/v; 5 ml) e a camada orgânica lavada com 10% de solução aquosa de Na₂CO₃. A camada orgânica é seca em Na₂SO₄, filtrada, evaporada à secura e purificada com preparativo HPLC para resultar em [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-formil-pirrolidin-2-carboxílico como um sólido amarelo claro (mistura de epímeros). MH⁺ = 471,3 (isótopos Cl).

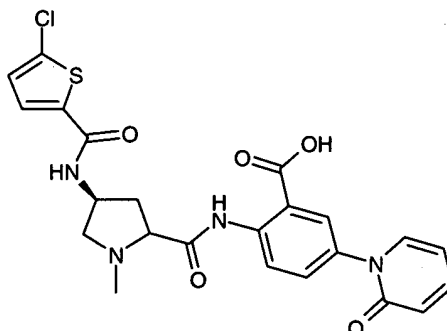
Exemplo 40

[2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico

O Exemplo 40 foi preparado a partir do Exemplo 38 em analogia ao Exemplo 37 para resultar em [2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-

carboxílico como um sólido amarelo claro. $MH^+ = 482,1$ (isótopos Cl).

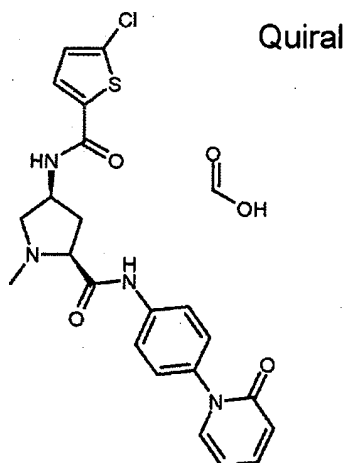
Exemplo 41



ácido 2-(((S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-5-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-benzóico

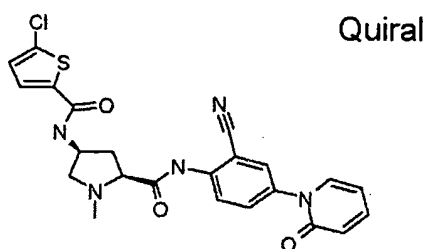
- 5 O Exemplo 41 foi isolado como um sub-produto obtido durante hidrólise do grupo nitrila do Exemplo 40 para resultar em ácido 2-(((S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-5-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-benzóico como sólido branco. $MH^+ = 501,1$ (isótopos Cl).

Exemplo 42



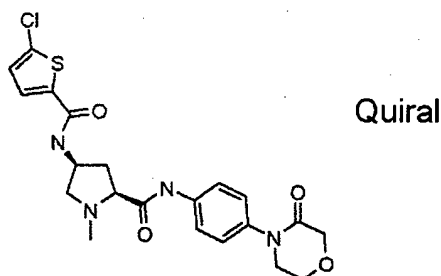
- 10 [4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2*S*,4*S*)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico formiato

- 15 O Exemplo 42 foi isolado depois da purificação da mistura epimérica do Exemplo 31 com preparativo HPLC como único enantiômero para resultar em [4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2*S*,4*S*)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico formiato como um sólido esbranquiçado. $MH^+ = 457,3$ (isótopos Cl).

Exemplo 43

[2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico

- O Exemplo 43 foi isolado depois de purificação da mistura epimérica do Exemplo 40 com preparativo HPLC como único enantiômero para resultar em [2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico como um sólido sem cor. $MH^+ = 482,1$ (isótopos Cl).

Exemplo 44

- 10 [4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico

- O Exemplo 44 foi preparado a partir do Exemplo 13 em analogia ao Exemplo 31 para resultar em [4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico como um sólido amarelo claro. $MH^+ = 463,3$ (isótopos Cl).

Exemplo A

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

<u>Ingredientes</u>		Por comprimido	
Grão:			
	Composto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
	Celulose Microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
5	Lactose hidratada	60,0 mg	70,0 mg
	Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
	Glicolato de amida sódico	12,5 mg	17,0 mg
	Estearato de Magnésio	1,5 mg	4,5 mg
	(Peso do grão)	120,0 mg	350,0 mg
10	Revestimento de Película:		
	Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
	Polietileno glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
	Talco	1,3 mg	2,6 mg
	Óxido de Ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
15	Dióxido de Titânio	0,8 mg	1,6 mg

- O ingrediente ativo é coado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amida sódico e estearato de magnésio e comprimido para resultar em grãos de 120 ou 350 mg, respectivamente. Os grãos são laqueados com solução/suspensão aquosa do revestimento de película mencionado acima.

Exemplo B

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

25	<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
	Composto de fórmula (I)	25,0 mg
	Lactose	150,0 mg
	Amida de milho	20,0 mg
	Talco	5,0 mg

- Os componentes são coados e misturados e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

Exemplo C

As soluções de injeção podem ter a seguinte composição:

	Composto de fórmula (I)	3,0 mg
	Polietileno Glicol 400	150,0 mg
5	Ácido Acético	q.s. ad pH 5.0
	Água para Soluções de Injeção	Ad 1,0 ml

O ingrediente ativo é dissolvido em uma mistura de Polietileno Glicol 400 e água para injeção (parte). O pH é ajustado para 5,0 por Ácido Acético. O volume é ajustado para 1,0 ml por adição da quantidade residual de água. A solução é filtrada, preenchida em frascos usando excesso apropriado e esterilizado.

Exemplo D

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

15	Conteúdos da Cápsula	
	Composto de fórmula (I)	5,0 mg
	Cera amarela	8,0 mg
	Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
	Óleos vegetais parcialmente hidrogenados	34,0 mg
20	Óleo de soja	110,0 mg
	Peso dos Conteúdos da Cápsula	165,0 mg
	Cápsula de gelatina	
	Gelatina	75,0 mg
	Glicerol 85%	32,0 mg
25	Karion 83	8,0 mg (matéria seca)
	Dióxido de titânio	0,4 mg
	Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

O ingrediente ativo é dissolvido em uma fusão a quente dos outros ingredientes e a mistura é preenchida em cápsulas de gelatina mole de tamanho apropriado. As cápsulas de gelatina mole preenchidas são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.

Exemplo E

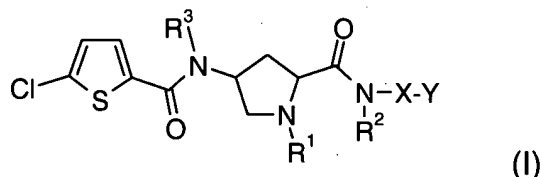
Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser fabricados de uma maneira convencional:

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

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio e granulado com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e com os aditivos de sabor e preenchido em sachês.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula (I)



onde

R^1 é hidrogênio, (C_{1-6}) -alquila opcionalmente substituída, (C_{3-7}) -cicloalquila opcionalmente substituída, opcionalmente (C_{3-7}) -cicloalquil-
 5 (C_{1-6}) -alquila substituída, (C_{2-6}) -alquenila opcionalmente substituída, (C_{2-6}) -alquinila opcionalmente substituída, $R^4C(O)-$, $R^4OC(O)-$, $N(R^5,R^6)C(O)-$, $R^4OC(O)-(C_{1-6})$ -alquila, $N(R^5,R^6)C(O)-(C_{1-6})$ -alquila, R^4-SO_2- , $R^4-SO_2-(C_{1-6})$ -alquila, $N(R^5,R^6)-SO_2-$, $N(R^5,R^6)-SO_2-(C_{1-6})$ -alquila, heteroarila, heteroaril-
 10 (C_{1-6}) -alquila, arila, aril- (C_{1-6}) -alquila;

R^2 é hidrogênio ou (C_{1-6}) -alquila; ou

R^1 e R^2 formam (C_{1-6}) -alquileno, (C_{2-7}) -alquenileno ou (C_{2-7}) -alquinileno, nos quais um ou dois $-CH_2-$ podem ser independentemente substituídos com $-O-$, $-NH-$, carbonila ou $-S(O)_n-$, onde n é 0, 1 ou 2;

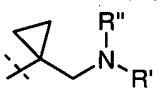
15 R^3 é hidrogênio ou (C_{1-6}) -alquila;

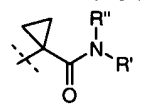
R^4 é hidrogênio, (C_{1-6}) -alquila opcionalmente substituída, (C_{3-7}) -cicloalquila opcionalmente substituída, (C_{3-7}) -cicloalquil- (C_{1-6}) -alquila opcionalmente substituída, arila, aril- (C_{1-6}) -alquila, heteroarila ou heteroaril- (C_{1-6}) -alquila;

20 R^5 e R^6 independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, (C_{1-6}) -alquila opcionalmente substituída, (C_{3-7}) -cicloalquila opcionalmente substituída, (C_{3-7}) -cicloalquil- (C_{1-6}) -alquila opcionalmente substituída, arila, aril- (C_{1-6}) -alquila, heteroarila ou heteroaril- (C_{1-6}) -alquila; ou R^5 e R^6 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual
 25 eles são ligados, formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo consistindo em piperidinila, piperazinila, morfolinila, pirrolidinila, pirrolinila e azetidinila, o dito anel heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo

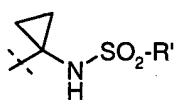
consistindo em (C₁₋₆)-alquila, halogênio e hidróxi;

- X é arileno, heteroarileno ou heterociclileno, o dito arileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em (C₁₋₆)-alquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₃₋₇)-cicloalquil-(C₁₋₆)-alquila, (C₁₋₆)-alcóxi, flúor (C₁₋₆)-alcóxi, carboxila, halogênio, ciano, nitro, amino, -N(R')-CO-(C₁₋₆)-alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), em que R' é hidrogênio, (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, -N(R')-CO-O-(C₁₋₆)-alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, em que R' é hidrogênio, (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, -N(R')-CO-N(R'')(R'''), no qual R', R'', e R''' são independentemente hidrogênio, (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, C(O)-N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, ou R' e R'', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterocicila, -NR'R'', em que R' e R'' são independentemente hidrogênio, (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam

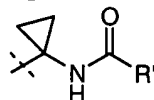
heterocicila, , em que R' e R'' são independentemente (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, ou R' e R'', juntos com o átomo de nitrogênio ao

qual eles são ligados, formam heterocicila, , em que R' e R'' são

- independentemente (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterocicila,



em que R' é flúor C₁₋₆-alquila, e



, em que R' é flúor

(C₁₋₆)-alquila, e um ou dois átomos de carbono do dito arileno, heteroarileno ou heterociclileno sendo opcionalmente substituído com um grupo carbonila;

- Y é hidrogênio, arila, heteroarila ou heterociclila, a dita arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em (C₁₋₆)-alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, (C₁₋₆)-alcóxi opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor, ha-

logênio, ciano, nitro, amino, mono ou di-(C₁₋₆)-alquila amino substituída, no qual (C₁₋₆)-alquila é opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, mono ou di-(C₁₋₆)-alquila amino substituído (C₁₋₆)-alquila, no qual (C₁₋₆)-alquila é opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, -SO₂-(C₁₋₆)-alquila, na qual (C₁₋₆)-alquila é opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, -SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁₋₆)-alquila, na qual (C₁₋₆)-alquila é opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, e -SO₂-N-(C₁₋₆)-alquila)₂, na qual (C₁₋₆)-alquila é opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, e um ou dois átomos de carbono da dita arila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

e pró-fármacos e sais farmaceuticamente aceitáveis dessas;

em que, a menos que de outra forma definido,

os termos "(C₁₋₆)-alquila opcionalmente substituída", "(C₃₋₇)-cicloalquila opcionalmente substituída", "(C₂₋₆)-alquenila opcionalmente substituída", e "C₂₋₆-alquinila opcionalmente substituída", significam respectivamente, (C₁₋₆)-alquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₂₋₆)-alquenila e (C₂₋₆)-alquinila opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi e ciano;

o termo "arila" significa fenila ou naftila;

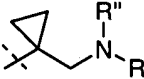
o termo "heterociclila" significa radicais mono ou bicíclicos não aromáticos de três a oito átomos de anel nos quais um ou dois átomos de anel são heteroátomos selecionados dentre N, O, ou S(O)_n (onde n é um inteiro de 0 a 2), os átomos de anel restantes sendo C;

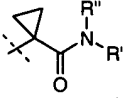
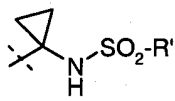
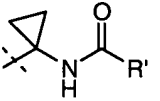
o termo "heteroarila" significa um radical monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos de anel tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois, ou três heteroátomos de anel selecionados dentre N, O e S, os átomos de anel restantes sendo C.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que

X é arileno, heteroarileno ou heterociclileno, o dito arileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo

- em (C₁₋₆)-alquila, (C₃₋₇)-cicloalquila, (C₃₋₇)-cicloalquil-(C₁₋₆)-alquila, (C₁₋₆)-alcóxi, flúor (C₁₋₆)-alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, -N(R')-CO-(C₁₋₆)-alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor), no qual R' é hidrogênio, (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, -N(R')-CO-O-C₁₋₆-alquila
- 5 opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor, no qual R' é hidrogênio, (C₁₋₆)-alquila ou flúor 16C-alquila, -N(R')-CO-N(R'')(R'''), no qual R', R'', e R''' são independentemente hidrogênio, (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, C(O)-N(R')(R''), no qual R' e R'' são independentemente hidrogênio, (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, ou R' e R'', juntos com o átomo
- 10 de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterocicila, -NR'R'', no qual R' e R'' são independentemente hidrogênio, (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, ou R' e R'', junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados

formam heterocicila, , em que R' e R'' são independentemente (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, ou R' e R'', juntos com o átomo de nitro-

- 15 gênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila,  onde R' e R'' são independentemente (C₁₋₆)-alquila ou flúor (C₁₋₆)-alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila,
-  na qual R' é flúor (C₁₋₆)-alquila, e , na qual R' é flúor (C₁₋₆)-alquila, e um ou dois átomos de carbono do dito arileno, heteroarileno
- 20 ou heterociclileno sendo opcionalmente substituído com um grupo carbonila.

3. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, em que

- X é fenileno, que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo
- 25 em halogênio e ciano;

Y é heteroarila ou heterociclila, a dita heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídas por um mais da mesma (C₁₋₆)-alquila ou diferentes, e um ou dois átomos de carbono da dita heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila.

4. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que X é 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo em flúor e ciano.

5. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que X é 1,4-fenileno, 2-flúor-1,4-fenileno ou 2-ciano-1,4-fenileno.

6. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que Y é heteroarila ou heterociclila, a dita heteroarila e heterociclila sendo um radical monocíclico de seis átomos de anel nos quais um ou dois átomos de anel são heteroátomos selecionados dentre N e O, os átomos de anel restantes sendo C, e um átomo de carbono da dita heteroarila e heterociclila sendo substituído com um grupo carbonila.

7. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que Y é piridila, pirazinila ou morfolinila, um átomo de carbono da dita piridila, pirazinila ou morfolinila sendo substituído com um grupo carbonila.

8. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que Y é 2-oxo-1-piridila, 2-oxo-1-pirazinila ou 3-oxo-4-morfolinila.

9. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que R^1 é hidrogênio, (C_{1-6}) -alquila opcionalmente substituída, $R^4C(O)-$, $R^4OC(O)-$, $R^4OC(O)-(C_{1-6})$ -alquila, $N(R^5,R^6)C(O)-$, $N(R^5,R^6)C(O)-(C_{1-6})$ -alquila, R^4-SO_2- ou $R^4-SO_2-(C_{1-6})$ -alquila, nos quais R^4 é hidrogênio ou (C_{1-6}) -alquila opcionalmente substituída.

10. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que R^1 é hidrogênio, (C_{1-6}) -alquila opcionalmente substituída, $R^4OC(O)-$ ou $R^4OC(O)-(C_{1-6})$ -alquila, nos quais R^4 é (C_{1-6}) -alquila.

11. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que R^1 é hidrogênio ou (C_{1-6}) -alquila.

12. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que R^2 é hidrogênio ou (C_{1-6}) -alquila.

13. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que R^2 é hidrogênio.

14. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 10, em que R¹ e R² formam (C₁₋₆)-alquilenos, (C₂₋₇)-alquenilenos ou (C₂₋₇)-alquinilenos, nos quais um ou dois -CH₂- podem ser independentemente substituídos com -O-, -NH-, carbonila ou -S(O)_n-, onde n é 0, 1 ou 2.

15 1 a 14, em que R₃ é hidrogênio.

16. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, que são

[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida triflúor-acetato de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico,

10 [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico,

[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico,

15 [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-(2-hidróxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico,

[2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico,

[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico,

20 éster de ácido 3-[(2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]carbamoil]-pirrolidin-1-il}-etil propiônico,

éster de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]carbamoil]-pirrolidin-1-terc-butil

25 carboxílico,

[2-ciano-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida de ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico,

[2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida triflúor-acetato de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico, ou

30 [2-ciano-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico.

17. Composições farmacêuticas compreendendo um composto

como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

18. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, para uso como substâncias terapêuticas ativas.

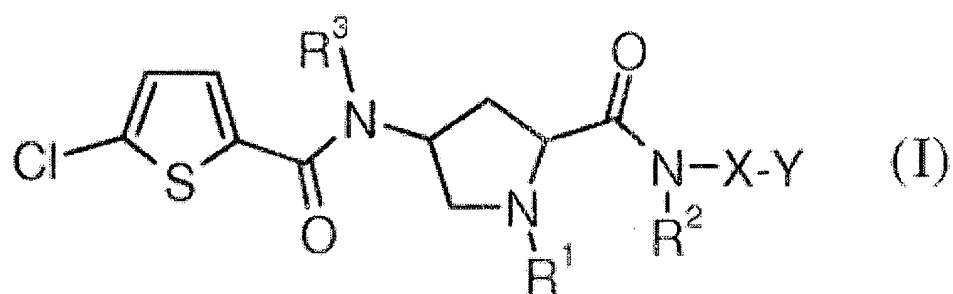
5 19. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, para uso como substâncias terapêuticas ativas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que estão associadas com o fator de coagulação Xa.

10 20. Uso de compostos como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, para a preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que estão associadas com o fator de coagulação Xa.

15 21. Uso como definido na reivindicação 20, em que a doença é distúrbios trombóticos, trombose arterial, trombose venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença na artéria coronária, embolismo pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação, inflamação e arteriosclerose atrial, fechamento de vaso agudo associado com terapia trombolítica ou restenose, e/ou tumor.

20 22. Invenção como definida anteriormente, particularmente com relação aos novos compostos, intermediários, medicamentos, usos e processos.

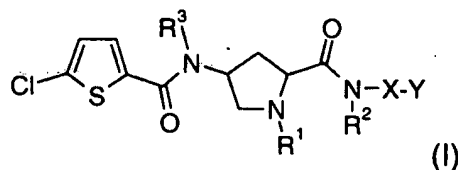
PI 0618610-6



RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO INIBIDORES DE FATOR XA DE COAGULAÇÃO".

A presente invenção refere-se a novos derivados de pirrolidina
5 de fórmula (I)



em que X, Y, R¹, R² e R³ são como definidos na descrição e nas reivindicações, bem como sais fisiologicamente aceitáveis desses. Esses compostos inibem o fator de coagulação Xa e podem ser usados como medicamentos.