

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

(21) **PI0711296-3 A2**

(22) Data de Depósito: 04/05/2007  
(43) Data da Publicação: 23/08/2011  
(RPI 2120)



**(51) Int.Cl.:**

C07D 401/14 2006.01  
C07D 409/14 2006.01  
C07D 413/14 2006.01  
C07D 417/14 2006.01  
A61K 31/4178 2006.01  
A61P 9/00 2006.01

(54) Título: **INIBIDORES DE FATOR XA**

(30) Prioridade Unionista: 05/05/2006 US 60/797.954,  
05/01/2007 US 60/883.667, 05/01/2007 US 60/883.667, 05/05/2006  
US 60/797.954

(73) Titular(es): Millennium Phamaceutical, Inc.

(72) Inventor(es): Anjali Pandey, Yonghong Song, Zhaozhong J.  
Jia

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2007068262 de 04/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/131179 de 15/11/2007

(57) Resumo: INIBIDORES DE FATOR XA A presente invenção é dirigida aos compostos da fórmula (I) e sais farmacêuticamente aceitáveis; ésteres; e pró-medicamentos dos mesmos que são inibidores de fator Xa. A presente invenção também é dirigida a intermediários utilizados na fabricação de tais compostos, composições farmacêuticas contendo tal composto, métodos para evitar ou tratar diversas condições caracterizadas por trombose indesejável e métodos de inibir a coagulação de uma amostra de sangue.

**INIBIDORES DE FATOR XA****Referência remissiva a Pedido Relacionado**

Este pedido reivindica o benefício de acordo com 35 U.S.C. § 119(e) do Pedido Provisional norte-americano número de série 60/883.667, depositado em 05 de janeiro de 5 2007, e pedido provisional norte-americano número de série 60/797.954, depositado em 05 de maio de 2006; ambos os quais são incorporados a título de referência, na íntegra.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

10

**Campo da invenção**

A presente invenção é dirigida aos compostos de imidazol substituídos que atuam como inibidores de Fator Xa. A presente invenção também é dirigida a composições farmacêuticas contendo os compostos de imidazol 15 substituídos e métodos de utilizar os compostos ou composições para tratar uma condição caracterizada por trombose indesejável. A invenção também é dirigida a métodos de fazer os compostos descritos aqui.

**Estado da técnica**

20

Hemostasia, o controle de sangramento, ocorre por meio cirúrgico, ou pelas propriedades fisiológicas de vasoconstrição e coagulação. A presente invenção diz respeito particularmente à coagulação de sangue e modos nos quais auxilia a manter a integridade de circulação de 25 mamífero após lesão, inflamação, doença, defeito congênito, disfunção ou outra ruptura. Embora as plaquetas e coagulação de sangue sejam ambas envolvidas na recuperação de hemostasia e em doenças trombóticas, certos componentes da cascata de coagulação são responsáveis principalmente 30 pela amplificação e aceleração dos processos envolvidos em

agregação de plaquetas e deposição de fibrina que são eventos principais em trombose e hemostasia.

A formação de coágulos envolve a conversão de fibrinogênio em fibrina que polimeriza em uma rede para  
5 recuperar hemostasia após lesão. Um processo similar resulta em vasos sanguíneos oclusos em doenças trombóticas. A conversão de fibrinogênio em fibrina é catalisada por trombina, o produto final de uma série de reações na cascata de coagulação de sangue. Trombina também é um  
10 participante principal na ativação das plaquetas, desse modo contribuindo para trombose sob condições de fluxo sanguíneo tanto arterial como venoso. Por esses motivos, foi postulado que a regulação eficiente de trombina pode levar à regulação eficiente de trombose. Várias classes de  
15 anticoagulantes atualmente utilizados afetam direta ou indiretamente trombina (isto é, heparinas não fracionadas, heparinas com baixo peso molecular, compostos similares a heparina, pentassacarídeo e warfarin). A inibição direta ou indireta de atividade de trombina tem sido também o foco de  
20 uma variedade de anticoagulantes em desenvolvimento clínico (examinado por Eriksson e Quinlan, *Drugs* 11: 1411-1429, 2006).

Protrombina, o precursor de trombina, é convertido na enzima ativa pelo fator Xa. A ativação  
25 localizada de fator de tecido/geração de fator Xa mediado por fator VIIa é amplificada pelo complexo de fator IXa/fator VIIIa e leva à montagem de protrombinase em plaquetas ativadas. O fator Xa, como parte do complexo de protrombinase, é a única enzima responsável por formação  
30 controlada de trombina na vasculatura. O fator Xa é uma

protease de serina, a forma ativada de seu precursor Fator X, e um membro dos fatores de coagulação de sangue, dependentes de vitamina K, contendo ácido gama carboxi glutâmico (GLA), ligação de íon de cálcio. Ao contrário de  
5 trombina, que atua em uma variedade de substratos de proteína incluindo fibrinogênio e receptores PAR (Protease activated receptors, Coughlin, J Thrombosis Haemostasis 3: 1800-1814, 2005), o fator Xa parece ter um único substrato fisiológico, a saber protrombina. Uma vez que uma molécula  
10 de fator Xa pode ser capaz de gerar mais de 1000 moléculas de trombina (Mann, e outros, J. Thrombosis Haemostasis 1: 1504-1514, 2003), a inibição direta de fator Xa como meio de inibir indiretamente a formação de trombina pode ser uma estratégia anticoagulante eficiente. Essa afirmação se  
15 baseia no papel chave de protrombinase em síntese de trombina e no fato de que a inibição de protrombinase terá um efeito acentuado sobre as vias gerais de coagulação e agregação de plaqueta.

Proteases ativadas como fator VIIa, fator IXa ou  
20 fator Xa têm atividade proteolítica insuficiente por si só. Entretanto, sua montagem em complexos ligados por membrana dependentes de cofator aumenta significativamente suas eficiências catalíticas. Esse efeito é mais acentuado para fator Xa, onde a eficiência é aumentada por um fator de  $10^5$   
25 (Mann, e outros, Blood 76(1):1 - 16, 1990). Devido à concentração mais elevada dos zimogênios presentes no sangue (protrombina 1.4 micromolar versus fator X 150 nanomolar) e a cinética de ativação, uma quantidade menor de fator Xa do que trombina necessita ser inibida para  
30 obter um efeito anticoagulante. A prova indireta da

hipótese de superioridade de fator Xa como um alvo terapêutico em comparação com trombina também pode ser encontrada em experimentos clínicos para a prevenção de trombose de veia profunda. Fondaparinux, um inibidor de  
5 fator Xa dependente de antitrombina III, provou ser superior a enoxaparin (uma heparina com baixo peso molecular que inibe tanto trombina como fator Xa) em quatro experimentos de cirurgia ortopédica (Turpie, e outros, Archives Internal Medicine 162(16): 1833-1840, 2002).

10 Portanto, foi sugerido que compostos que inibem seletivamente fator Xa podem ser úteis como agentes de diagnóstico in vitro, ou para administração terapêutica em certos distúrbios trombóticos, vide, por exemplo, WO 94/13693.

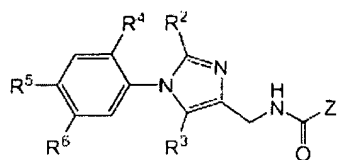
15 Vários inibidores de fator Xa foram reportados como polipeptídeos derivados a partir de organismos hematófagos, bem como compostos que não são inibidores do tipo polipeptídeo grande. Inibidores de fator Xa adicionais incluem compostos orgânicos de molécula pequena, como os  
20 compostos heterocíclicos contendo nitrogênio que têm grupos de substituinte de amidino, onde dois grupos funcionais dos compostos podem ligar-se ao Fator Xa em dois de seus sítios ativos. Por exemplo, WO 98/28269 descreve compostos de pirazol tendo um grupo  $C(=NH)-NH_2$  terminal; WO 97/21437  
25 descreve compostos de benzimidazol substituídos por um radical básico que é conectado a um grupo de naftila através de um alquilenos de cadeia reta ou ramificada; grupo de ligação  $-C(=O)$  ou  $-S(=O)_2$ ; WO 99/10316 descreve os compostos tendo um grupo de 4-fenil-N-alquil amidino-  
30 piperidina e 4-fenóxi-N-alquil amidino-piperidina conectado

a um grupo 3-amidinofenila via uma ponte carboxamida alquilenos amino; e EP 798295 descreve os compostos tendo um grupo de 4-fenóxi-N-alquilamidino-piperidina conectado a um grupo amidinonaftila via um grupo de ligação de sulfonamida ou carboxamida substituído ou não substituído.

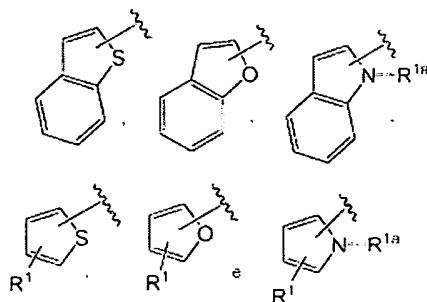
Existe necessidade de agentes terapêuticos eficazes para a regulação de hemostasia, e para a prevenção e tratamento de formação de trombo e outros processos patológicos na vasculatura induzida por trombina como restenose e inflamação. Em particular, continua a haver necessidade de compostos que inibem seletivamente fator Xa ou seus precursores. São necessários compostos que têm combinações diferentes de grupos de ligação e grupos funcionais do que compostos anteriormente descobertos, particularmente compostos que seletiva ou preferencialmente ligam-se ao fator Xa. Os compostos com um grau mais elevado de ligação ao Fator Xa, do que a trombina, são desejados, especialmente aqueles compostos tendo boa biodisponibilidade e/ou solubilidade.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção provê os compostos tendo a seguinte fórmula:



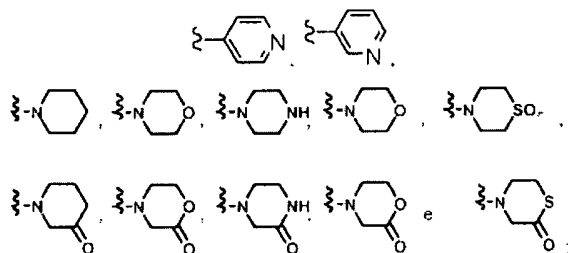
Na fórmula (I), o símbolo Z é selecionado do grupo que consiste em:



O símbolo  $R^1$  é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila  $C_{1-8}$ , alquenila  $C_{2-8}$  e alquinila  $C_{2-8}$ . O  
5 símbolo  $R^{1a}$  é hidrogênio ou alquila  $C_{1-4}$ .

O símbolo  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila  $C_{1-4}$ ,  $SR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$ ,  $S(O)_2R^{4a}$ ,  $COR^{4a}$ ,  $CO_2R^{4a}$ ,  $CONR^{4a}R^{4b}$ , CN e  $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ .

10 O símbolo  $R^4$  representa uma fração independentemente selecionada do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio,  $OR^{4a}$ ,  $SR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$ ,  $S(O)_2R^{4a}$ ,  $NR^{4a}R^{4b}$ ,  $CO_2R^{4a}$ ,



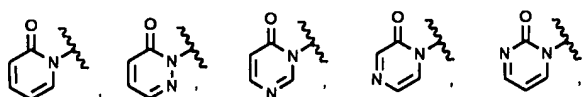
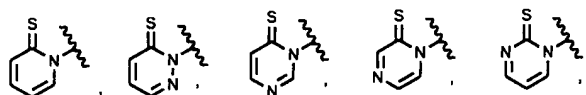
15 onde cada um desses sistemas de anel é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, oxo, alquila  $C_{1-8}$ , haloalquila  $C_{1-8}$ , hidróxi, alcóxi  $C_{1-8}$ , heterocicloalquila, heteroarila, e  
20 heteroarila-alquila  $C_{1-4}$ .

Os símbolos  $R^{4a}$  ou  $R^{4b}$  são independentemente hidrogênio ou alquila  $C_{1-4}$ , opcionalmente substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo

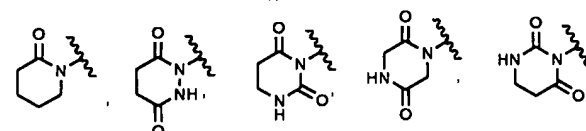
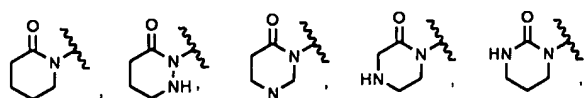
que consiste em halogênio, hidroxila, alcóxi, heterociclila, oxo, amino e carboxila. O subscrito  $n$  é um número inteiro a partir de 0 a 2.

O símbolo  $R^5$  é selecionado do grupo que consiste

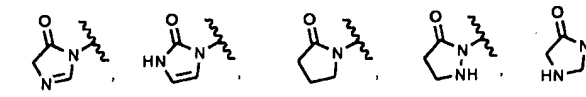
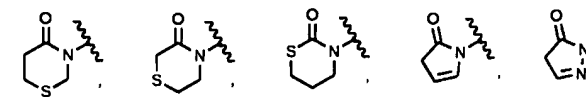
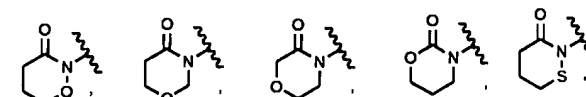
5 em:



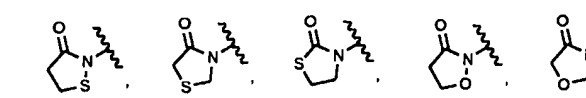
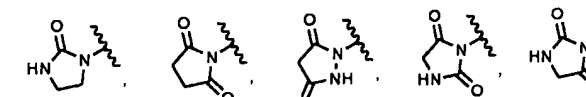
10



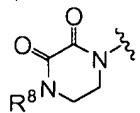
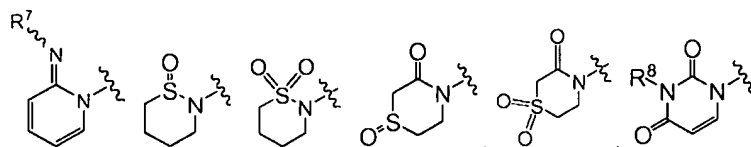
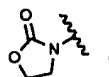
15



20



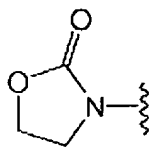
25



30



onde cada um desses sistemas de anel é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila C<sub>1-8</sub>, haloalquila C<sub>1-8</sub>, -NH- C(O)-alquila C<sub>1-8</sub>, hidróxi, amino, oxo, alcóxi C<sub>1-8</sub>, heterocicloalquila, heteroarila, e heteroarila-alquila C<sub>1-4</sub>, com a condição de que quando R<sup>5</sup> é



então não pode haver um substituinte de alquila (ou alquila substituída) na posição 5 do anel R<sup>5</sup>.

De forma surpreendente, verificou-se que a inclusão do grupo de anel R<sup>5</sup> tendo pelo menos uma ligação exo (isto é, =O, =N-R, =S) e sendo ligado através do átomo de nitrogênio provê propriedades farmacocinéticas aperfeiçoadas.

O símbolo R<sup>6</sup> é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e alquila C<sub>1-4</sub>.

O símbolo R<sup>7</sup> é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C<sub>1-4</sub>, ciano, fenila opcionalmente substituída, e C(O)R<sup>9</sup> onde R<sup>9</sup> é alquila C<sub>1-4</sub> ou amino.

O símbolo R<sup>8</sup> é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila C<sub>1-4</sub>.

A linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

A presente invenção também considera sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres, e pró-medicamentos dos compostos da fórmula I.

A presente invenção provê ainda compostos em

formas purificadas, intermediários químicos, composições farmacêuticas e métodos para prevenir ou tratar uma condição em um mamífero caracterizado por trombose indesejável compreendendo a etapa de administrar ao

5 mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção. Tais condições incluem, porém não são limitadas a síndrome coronária aguda, infarto de miocárdio, angina instável, angina refratária, trombo coronário oclusivo que ocorre pós-terapia trombolítica ou

10 pós angioplastia coronária, uma síndrome cerebrovascular mediada de forma trombótica, derrame embólico, derrame trombótico, ataques isquêmicos transientes, trombose venoso, trombose venoso profundo, embolia pulmonar, coagulopatia, coagulação intravascular disseminada, púrpura

15 trombocitopênico trombótico, tromboangeíte obliterante, doença trombótica associada a trombocitopenia induzida por heparina, complicações trombóticas associadas à circulação extracorpórea, complicações trombóticas associadas à instrumentação como cateterização cardíaca ou outra

20 cateterização intravascular, bomba de balão intra-aórtico, stent coronário ou válvula cardíaca, condições que requerem a adaptação de dispositivos prostéticos, e similares.

A presente invenção provê ainda métodos para inibir a coagulação de uma amostra de sangue compreendendo

25 contatar a amostra com um composto da presente invenção.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 mostra perfis médios de tempo-concentração de plasma do composto 10 em ratos machos Sprague-Dawley após administração intravenosa de 1 mg/kg

30 (●) e oral de 10 mg/kg (■) (n=3/grupo). Amostras de plasma

foram medidas utilizando LC/MS/MS.

A figura 2 mostra perfis médios de tempo-concentração de plasma do composto 10 em cães beagle machos após administração intravenosa de 1 mg/kg (●) e ora de 5 mg/kg (■) (n=3/grupo). Amostras de plasma foram medidas utilizando LC/MS/MS.

A figura 3 mostra perfis médios de tempo-concentração de plasma do composto 10 em macacos rhesus machos após administração intravenosa de 1 mg/kg (●) e oral de 5 mg/kg (■) (n=3/grupo). Amostras de plasma foram medidas utilizando LC/MS/MS.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

#### 1. Abreviaturas e definições

O termo "alquila", por si só ou como parte de outro substituinte, significa, a menos que de outro modo mencionado, um radical de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada, tendo o número de átomos de carbono designado (isto é, C<sub>1-8</sub> significa um a oito carbonos). Os exemplos de grupos de alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, sec-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila e similares. O termo "alquenila" se refere a um grupo de alquila insaturado um tendo uma ou mais preferivelmente 1 a 3 ligações duplas. Similarmente, o termo "alquinila" se refere a um grupo de alquila insaturado tendo uma ou mais, preferivelmente 1 a 3 ligações triplas. Os exemplos de tais grupos de alquila insaturados incluem vinila, 2-propenila, crotila, 2-isopentenila, 2-(butadienila), 2,4-pentadienila, 3-(1,4-pentadienila), etinila, 1- e 3-propinila, 3-butinila e os homólogos e isômeros mais elevados.

O termo "cicloalquila" se refere a anéis de hidrocarboneto tendo o número indicado de átomos de anel (por exemplo, cicloalquila  $C_{3-6}$ ) e sendo totalmente saturado entre vértices de anel. O termo "cicloalquenila" se refere a um grupo cicloalquila que tem pelo menos um ponto de insaturação de alquenila entre os vértices de anel. O termo "cicloalquinila" se refere a um grupo de cicloalquila que tem pelo menos um ponto de insaturação de alquinila entre os vértices de anel. Quando "cicloalquila" é utilizada em combinação com "alquila" como em cicloalquila  $C_{3-5}$ -alquila, a porção de cicloalquila é para ter o número mencionado de átomos de carbono (por exemplo, de três a cinco átomos de carbono), enquanto a porção de alquila é uma fração de alquilenos tendo de um a três átomos de carbono (por exemplo,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  ou  $-CH_2CH_2CH_2-$ ).

O termo "alquilenos" por si só ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de um alcano, como exemplificado por  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ . Tipicamente, um grupo de alquila (ou alquilenos) terá de 1 a 24 átomos de carbono, com aqueles grupos tendo 10 ou menos átomos de carbono sendo preferidos na presente invenção. Uma "alquila inferior" ou "alquilenos inferior" é um grupo de alquilenos ou alquila de cadeia mais curta, genericamente tendo quatro ou menos átomos de carbono.

A menos que mencionado de outro modo, alquila, alcóxi, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, e alquilenos se referem a grupos tanto substituídos como não substituídos nos quais 1 ou mais, como 1 a 5 átomos de hidrogênio é substituído por um substituinte independentemente selecionado do grupo que

consiste em =O, =S, acila (-C(O)-R), acilóxi (-O-C(O)-R), alcóxi, alcóxi amino (-NH-O-alquila), hidróxi amino (-NH-OH), amino, amino substituído como -NH<sub>2</sub> onde um ou mais dos hidrogênios pode ser opcionalmente substituído por outro grupo apropriado, como alquil amino e dialquil amino, ou onde o grupo amino pode ser uma amina cíclica, arila, heterociclica, azido (-N<sub>3</sub>), carboxila (-C(O)OH), alcóxi carbonila (-C(O)-O-alquila), amido (-C(O)-amino), ciano (-CN), cicloalquila, cicloalquenila, halogênio, hidroxila, nitro, sulfonil amino (-N(R)-S(O)<sub>2</sub>-OR), aminossulfonila (-S(O)<sub>2</sub>amino), sulfanila (-S-R), sulfinila (-S(O)-R), sulfonila (-S(O)<sub>2</sub>-R), e ácido sulfônico (-S(O)<sub>2</sub>-OH), onde cada R pode independentemente ser hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo.

Os termos "alcóxi", "alquilamino", e "alquiltio" (ou tioalcóxi) são utilizados em seu sentido convencional, e se referem àqueles grupos de alquila ligados ao restante da molécula via um átomo de oxigênio (-O-alquila), um grupo amino, ou um átomo de enxofre (-S-alquila), respectivamente. Adicionalmente, para grupos de dialquil amino (tipicamente fornecidos como -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> ou uma variante dos mesmos, onde R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> são independentemente alquila ou alquila substituída), as porções de alquila podem ser iguais ou diferentes e podem ser também combinadas para formar um anel de 3-7 membros com o átomo de nitrogênio ao qual cada um é ligado. Por conseguinte, um grupo representado como -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> pretende incluir uma amina cíclica tendo 3 a 6 átomos de carbono e heteroátomos opcionalmente adicionais, como O, S e N, incluindo porém não limitado a piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, azetidinila e

similares.

Os termos "halo" ou "halogênio" por eles próprios ou como parte de outro substituinte, significam, a menos que mencionado de outro modo, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Adicionalmente, termos como "haloalquila" pretendem incluir monoalquila e polialquila até o número máximo de halogênios permitidos. Por exemplo, o termo "haloalquila C<sub>1-8</sub>" pretende incluir trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila, e similares.

O termo "hidróxi" ou "hidroxila" se refere ao grupo -OH.

O termo "arila" significa, a menos que indicado de outro modo, um grupo de hidrocarboneto poliinsaturado, aromático contendo de 6 a 14 átomos de carbono, que pode ser um anel único ou múltiplos anéis (até três anéis) que são fundidos juntos ou ligados covalentemente. O termo "heteroarila" se refere a grupos de arila (ou anéis) que contêm de um a cinco heteroátomos selecionados entre N, O e S, onde os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados, e o(s) átomo(s) de nitrogênio é/são opcionalmente quaternizados. Um grupo heteroarila pode ser ligado ao restante da molécula através de um heteroátomo ou através de um átomo de carbono e pode conter 5 a 10 átomos de carbono. Exemplos não limitadores de grupos de arila incluem fenila, naftila e bifenila, enquanto exemplos não limitadores de grupos de heteroarila incluem 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 1-pirazolila, 3-pirazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, pirazilila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-

isoxazolila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 2-furila, 3-furila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirimidila, 4-pirimidila, 5-benzotiazolila, purinila, 2-benzimidazolila, 5 benzopirazolila, 5-indolila, 1-isoquinolila, 5-isoquinolila, 2-quinoxalinila, 5-quinoxalinila, 3-quinolila e 6-quinolila. Se não especificamente mencionado, substituintes para cada um dos sistemas de anel de arila e heteroarila acima mencionados são selecionados do grupo de substituintes aceitáveis descritos acima.

Para brevidade, o termo "arila", quando utilizado em combinação com outros termos (por exemplo, arilóxi, ariltióxi, arilalquila) inclui anéis tanto de arila como heteroarila como definido acima. Desse modo, o termo "arilalquila" pretende incluir aqueles radicais nos quais um grupo de arila é fixado em um grupo de alquila (por exemplo, benzila, fenetila, piridil metila e similares).

O termo "heterociclo" ou "heterociclila"! ou "heterocíclico" se refere a um grupo cíclico não aromático saturado ou insaturado contendo pelo menos um heteroátomo de enxofre, nitrogênio ou oxigênio. Cada heterociclo pode ser fixado em qualquer heteroátomo ou carbono de anel disponível. Cada heterociclo pode ter um ou mais anéis. Quando múltiplos anéis estão presentes, podem ser fundidos juntos ou ligados covalentemente. Cada heterociclo deve conter pelo menos um heteroátomo (tipicamente 1 a 5 heteroátomos) selecionado entre nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Preferivelmente, esses grupos contêm 1-10 átomos de carbono, 0-5 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de enxofre e 0-2 átomos de oxigênio. Mais preferivelmente, esses

grupos contêm 0-3 átomos de nitrogênio, 0-1 átomos de enxofre e 0-1 átomos de oxigênio.

Exemplos não limitadores de grupos de heteroarila e heterociclo incluem piridina, piridimidina, pirazina, morfolin-3-ona, piperazina-2-ona, piridina-2-ona, piperidina, morfolina, piperazina, isoxazol, isotiazol, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, isoxazolina, pirazolina, imidazolina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, pirazol-5-ona, pirrolidina-2,5-diona, imidazolidina-2,4-diona, pirrolidina, pirrol, furano, tiofeno, e similares.

O termo "heterocicloalquila" se refere ao grupo alquileno-heterociclo, onde tanto heterociclo como alquileno são como definido acima.

Os termos acima, por exemplo, "arila" e "heteroarila", em algumas modalidades, incluirão formas tanto substituída como não substituída do radical indicado. Substituintes preferidos para cada tipo de radical são fornecidos abaixo. Para brevidade, os termos arila e heteroarila se referirão a versões substituída ou não substituída como fornecido abaixo.

Substituintes para os grupos arila, heteroarila e heterociclo são variados e são genericamente selecionados entre: -halogênio, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR'-C(O)NR'R'', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R'', -N<sub>3</sub>, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcóxi, e perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, em um número que varia de zero ao número total de valências abertas no sistema de anel; e



onde  $R'$ ,  $R''$  e  $R'''$  são independentemente selecionados entre hidrogênio, alquila  $C_{1-8}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$ , alquenila  $C_{2-8}$ , alquinila  $C_{2-8}$ , arila e heteroarila não substituída, alquila- $C_1-C_4$ -(arila não substituída) e alquila- $C_1-C_4$ -arilóxi não substituído. Outros substituintes apropriados incluem cada um dos substituintes de arila acima ligados a um átomo de anel por uma fixação de alquilenos de 1-4 átomos de carbono. Esse grupo de substituintes também é utilizado para descrever os substituintes para fenila opcionalmente substituída.

Dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel de arila ou heteroarila podem ser opcionalmente substituídos com um substituinte da fórmula  $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ , onde T e U são independentemente  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-$  ou uma ligação única, e q é um número inteiro de 0 a 2. Alternativamente, dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel de arila ou heteroarila podem ser opcionalmente substituídos com um substituinte da fórmula  $-A-(CH_2)_r-B-$ , onde A e B são independentemente  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2NR'-$  ou uma ligação única, e r é um número inteiro de 1 a 3. Uma das ligações únicas do anel novo, assim formado, pode ser opcionalmente substituída com uma ligação dupla. Alternativamente, dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel de arila ou heteroarila podem ser opcionalmente substituídos com um substituinte da fórmula  $-(CH_2)_sX-(CH_2)_t-$ , onde s e t são independentemente números inteiros de 0 a 3, e X é  $-O-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , ou  $-S(O)_2NR'-$ . O substituinte  $R'$  em  $-NR'-$  e  $-S(O)_2NR'-$  é selecionado entre hidrogênio ou alquila  $C_{1-6}$  não substituída.

"Amino" se refere ao grupo  $\text{-NH}_2$  e a menos que especificado de outro modo, também se refere a "amino substituído".

"Amino substituído" se refere ao grupo  $\text{-NR'R''}$  onde  $\text{R'}$  e  $\text{R''}$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila, heterocíclico,  $\text{-SO}_2$ -alquila,  $\text{-SO}_2$ -alquenila,  $\text{-SO}_2$ -cicloalquila,  $\text{-SO}_2$ -cicloalquenila,  $\text{-SO}_2$ -arila,  $\text{-SO}_2$ -heteroarila e  $\text{SO}_2$ -heterocíclico, e onde  $\text{R'}$  e  $\text{R''}$  são opcionalmente unidos, juntamente com o nitrogênio ligado ao mesmo para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, com a condição de que  $\text{R'}$  e  $\text{R''}$  sejam ambos não hidrogênio, e em que alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila e heterocíclico são como definido aqui. Quando  $\text{R'}$  é hidrogênio e  $\text{R''}$  é alquila, o grupo amino substituído é às vezes mencionado aqui como alquil amino. Quando  $\text{R'}$  e  $\text{R''}$  são alquila, o grupo amino substituído é às vezes mencionado aqui como dialquil amino. Ao se referir a um amino monossustituído, quer dizer que  $\text{R'}$  ou  $\text{R''}$  é hidrogênio, porém não ambos. Ao se referir a um amino dissustituído, quer dizer que nem  $\text{R'}$  nem  $\text{R''}$  são hidrogênio.

"Carbonila" se refere ao grupo divalente  $\text{-C(O)-}$  que é equivalente a  $\text{-C(=O)-}$ .

"Ciano" se refere ao grupo  $\text{-CN}$ .

"Oxo" se refere ao átomo  $(=\text{O})$  ou  $(\text{-O}^-)$ .

Como utilizado aqui, o termo "heteroátomo" pretende incluir oxigênio (O), nitrogênio (N), enxofre (S)

e silício (Si).

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" pretende incluir sais dos compostos ativos que são preparados com ácidos relativamente não tóxicos ou bases, dependendo dos substituintes específicos encontrados nos compostos descritos aqui. Quando compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente acídicas, sais de adição de base podem ser obtidos pelo contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, pura ou em um solvente inerte apropriado. Os exemplos de sais derivados de bases inorgânicas farmacêuticamente aceitáveis incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, manganoso, potássio, sódio, zinco e similares.

Sais derivados de bases orgânicas farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias incluindo aminas substituídas, aminas cíclicas, aminas de ocorrência natural e similares, como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenzil etilenodiamina, dietil amina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetil aminoetanol, etanol amina, etileno diamina, N-etilmorfolina, N-etil piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropil amina, lisina, metil glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietil amina, trimetil amina, tripropil amina, trometamina e similares. Quando compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, sais de adição de ácido podem ser obtidos por contatar a forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, puro ou em um

solvente inerte apropriado. Os exemplos de sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitável incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, monoidrogencarbônico, 5 fosfórico, monoidrogenfosfórico, diidrogenfosfórico, sulfúrico, monoidrogensulfúrico, iodídrico ou fosforoso e similares, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos como acético, propiônico, isobutírico, malônico, benzóico, succínico, subérico, 10 fumárico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico e similares. São também incluídos sais de aminoácidos como arginato e similares, e sais de ácidos orgânicos como ácidos glucurônico ou galactunórico e similares (vide, por 15 exemplo, Berge, S.M., e outros, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Certos compostos específicos da presente invenção contêm funcionalidades tanto básica como acídica que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição de ácido 20 ou base.

As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas pelo contato do sal com uma base ou ácido e isolamento do composto de origem no modo convencional. A forma de origem do composto diferente das várias formas de 25 sal em certas propriedades físicas, como solubilidade em solventes polares, porém de outro modo os sais são equivalentes à forma de origem dos compostos para fins da presente invenção.

Além de formas de sal, a presente invenção provê 30 os compostos que estão em uma forma de éster. Por exemplo,

no caso de um grupo de álcool ou ácido carboxílico (-COOH) estando presente nos compostos da presente invenção; ésteres farmacêuticamente aceitáveis de derivados de ácido carboxílico, como metila, etila, ou pivaloilóxi metila, ou derivados de acila de álcoois, como acetato ou maleato, podem ser empregados. A invenção inclui aqueles ésteres e grupos de acila conhecidos na técnica para modificar a solubilidade ou características de hidrólise para uso como formulações de pró-medicação ou liberação controlada.

Além das formas de sal, a presente invenção provê os compostos que estão em uma forma de pró-medicação. Pró-medicações dos compostos descritos aqui são aqueles compostos que são submetidos facilmente a alterações químicas sob condições fisiológicas para fornecer os compostos da presente invenção. Adicionalmente, pró-medicações podem ser convertidos em compostos da presente invenção por métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente ex vivo. Por exemplo, pró-medicações podem ser convertidos lentamente em compostos da presente invenção quando colocados em um reservatório de adesivo transdérmico com um reagente químico ou enzima apropriado.

Certos compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatizadas bem como formas solvatizadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatizadas são equivalentes a formas não solvatizadas e são destinadas a serem abrangidas no escopo da presente invenção. Certos compostos da presente invenção podem existir em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para os usos considerados pela presente invenção e pretendem estar

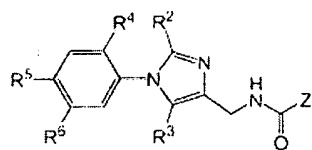
compreendidos no escopo da presente invenção.

Certos compostos da presente invenção possuem átomos de carbono assimétricos (centros ópticos) ou ligações duplas; os racematos, diastereômeros, isômeros geométricos, regioisômeros, e isômeros individuais (por exemplo, enantiômeros separados) pretendem todos ser abrangidos no escopo da presente invenção. Os compostos da presente invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, os compostos podem ser radiorrotulados com isótopos radioativos como, por exemplo, trítio ( $^3\text{H}$ ), iodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) ou carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas as variações isotópicas dos compostos da presente invenção sejam radioativas ou não, pretendem ser abrangidas no escopo da presente invenção.

## 2. Modalidades da invenção

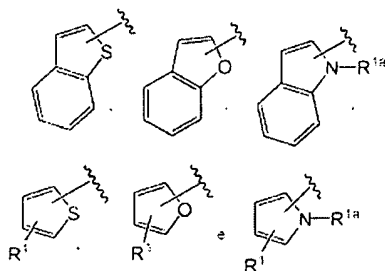
### a. Compostos

Em um aspecto, a presente invenção provê os compostos tendo a seguinte fórmula:



(I)

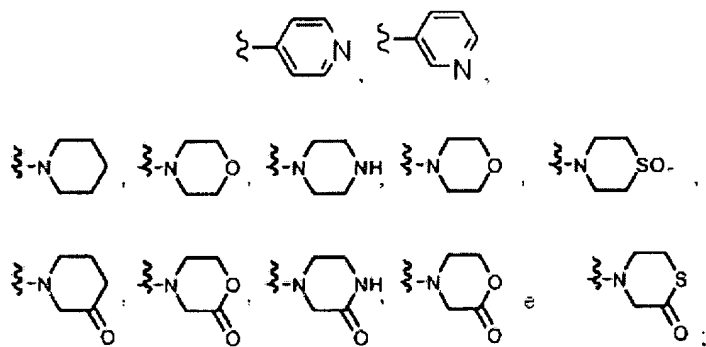
Na fórmula (I), o símbolo Z é selecionado do grupo que consiste em:



O símbolo  $R^1$  é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila  $C_{1-8}$ , alquenila  $C_{2-8}$  e alquinila  $C_{2-8}$ . O símbolo  $R^{1a}$  é hidrogênio ou alquila  $C_{1-4}$ .

O símbolo  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila  $C_{1-4}$ ,  $SR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$ ,  $S(O)_2R^{4a}$ ,  $COR^{4a}$ ,  $CO_2R^{4a}$ ,  $CONR^{4a}R^{4b}$ , CN e  $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ .

O símbolo  $R^4$  representa uma fração independentemente selecionada do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio,  $OR^{4a}$ ,  $SR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$ ,  $S(O)_2R^{4a}$ ,  $NR^{4a}R^{4b}$ ,  $CO_2R^{4a}$ ,



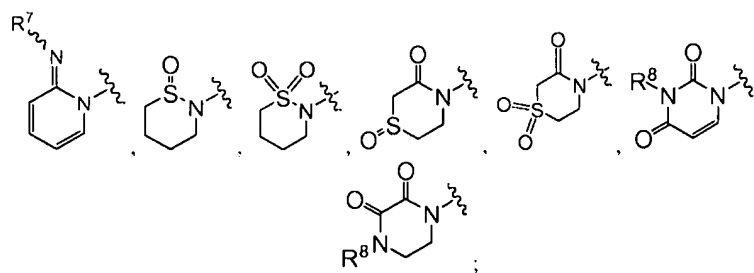
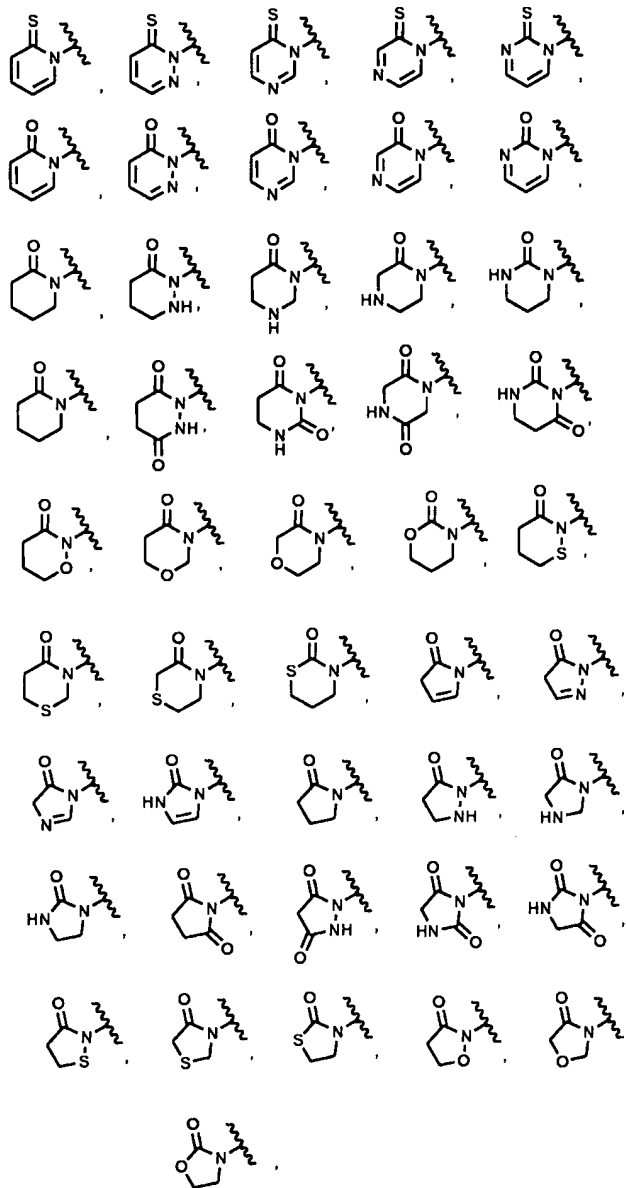
Onde cada um desses sistemas de anel é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, oxo, alquila  $C_{1-8}$ , haloalquila  $C_{1-8}$ , hidróxi, alcóxi  $C_{1-8}$ , heterocicloalquila, heteroarila, e heteroarila-alquila  $C_{1-4}$ .

Os símbolos  $R^{4a}$  ou  $R^{4b}$  são independentemente hidrogênio ou alquila  $C_{1-4}$ , opcionalmente substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, hidroxila, alcóxi, heterociclila, oxo, amino e carboxila.

O subscrito  $n$  é um número inteiro a partir de 0 a 2.

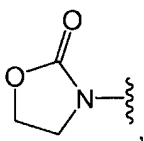
O símbolo  $R^5$  é selecionado do grupo que consiste

em:





onde cada um desses sistemas de anel é  
 opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes  
 independentemente selecionados do grupo que consiste em  
 halogênio, alquila C<sub>1-8</sub>, haloalquila C<sub>1-8</sub>, -NH- C(O)-alquila  
 5 C<sub>1-8</sub>, hidróxi, amino, oxo, alcóxi C<sub>1-8</sub>, heterocicloalquila,  
 heteroarila, e heteroarila-alquila C<sub>1-4</sub>, com a condição de  
 que quando R<sup>5</sup> é

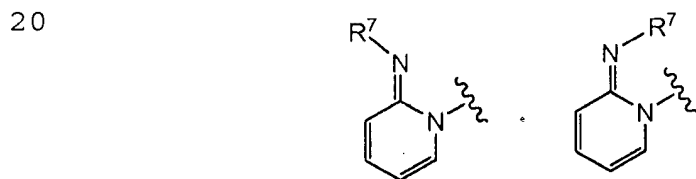


10 então não pode haver um substituinte de  
 alquila (ou alquila substituída) na  
 posição 5 do anel R<sup>5</sup>.

A estrutura mostrada acima como:



Inclui os isômeros tanto cis como trans, isto é,



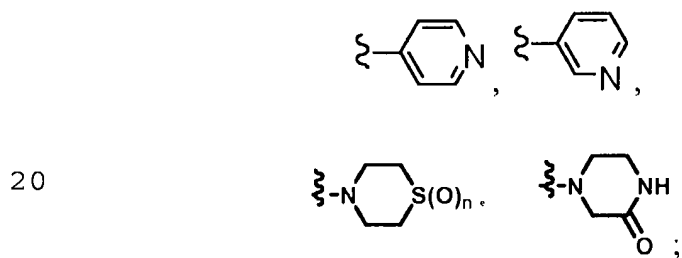
O símbolo R<sup>6</sup> é selecionado do grupo que consiste  
 25 em hidrogênio, halogênio e alquila C<sub>1-4</sub>.

O símbolo R<sup>7</sup> é selecionado do grupo que consiste  
 em hidrogênio, alquila C<sub>1-4</sub>, ciano, fenila opcionalmente  
 substituída, e C(O)R<sup>9</sup> onde R<sup>9</sup> é alquila C<sub>1-4</sub> ou amino.

O símbolo R<sup>8</sup> é selecionado do grupo que consiste  
 30 em hidrogênio e alquila C<sub>1-4</sub>.

A linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula. A presente invenção também considera sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres, e pró-medicamentos dos compostos da fórmula (I).

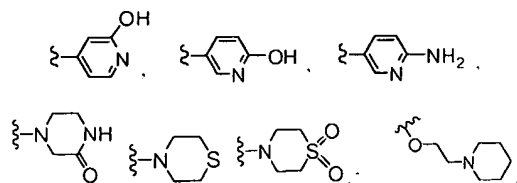
5 Com a fórmula acima, há um número de modalidades específicas da invenção. Em um grupo de modalidades,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^6$  são hidrogênio. Em um grupo de modalidades,  $R^2$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila  $C_{1-4}$ ,  $SR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$ ,  $S(O)_2R^{4a}$ ,  $COR^{4a}$ ,  $CO_2R^{4a}$ ,  $CONR^{4a}R^{4b}$ , CN, e  
 10  $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ . Em um grupo de modalidades,  $R^2$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metila, -S-metila, -S(O)-metila, e -S(O)<sub>2</sub>-metila. Em um grupo de modalidades,  $R^3$  é hidrogênio ou metila. Em um grupo de modalidades,  $R^6$  é hidrogênio ou flúor. Em um grupo de modalidades,  $R^4$  é  
 15 selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio,  $OR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$ ,  $S(O)_2R^{4a}$ ,  $NR^{4a}R^{4b}$ ,  $CO_2R^{4a}$ ,



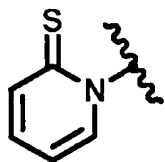
Onde cada um desses sistemas de anel é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes  
 25 independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, oxo, alquila  $C_{1-8}$ , haloalquila  $C_{1-8}$ , hidróxi, alcóxi  $C_{1-8}$ , heterocicloalquila, heteroarila, e heteroarila-alquila  $C_{1-4}$ ; e cada um entre  $R^{4a}$  ou  $R^{4b}$  é independentemente hidrogênio ou alquila  $C_{1-4}$ , opcionalmente  
 30 substituído com hidroxila, alcóxi, ou heterociclila, e a

linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula. O sobrescrito n é 0, 1 e 2.

Em uma modalidade,  $R^4$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, flúor,  $S(O)CH_3$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  
 5  $NH(CH_2)_2OH$ ,  $-C(O)_2CH_3$ ,  $-O(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ ,

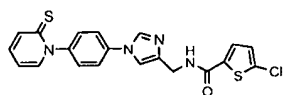


10 Em outro grupo de modalidades,  $R^5$  é



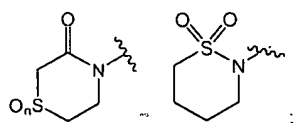
15 Opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, alquila  $C_{1-8}$ , haloalquila  $C_{1-8}$ , hidróxi, alcóxi  $C_{1-8}$ , heterocicloalquila, heteroarila e heteroarila-alquila  $C_{1-4}$ .

20 Em outra modalidade, a invenção considera um composto tendo a fórmula:



25 E sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e pró-medicamentos dos mesmos.

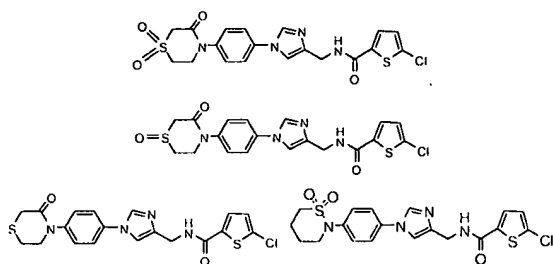
Em outro grupo de modalidades,  $R^5$  é



Opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, alquila C<sub>1-8</sub>, alquila C<sub>1-8</sub>, haloalquila C<sub>1-8</sub>, hidróxi, alcóxi C<sub>1-8</sub>, heterocicloalquila, heteroarila e heteroarila-alquila C<sub>1-4</sub>; e o subscrito n é 0, 1 ou 2.

Em outra modalidade, a invenção considera compostos tendo as fórmulas:

10

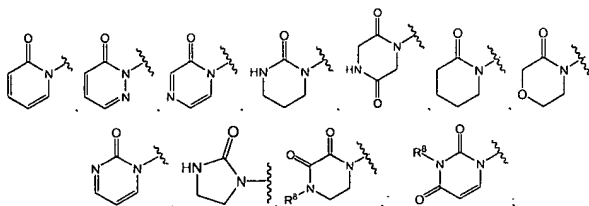


15

E sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres e pró-medicamentos dos mesmos.

Em outro grupo de modalidades, R<sup>5</sup> é selecionado do grupo que consiste em

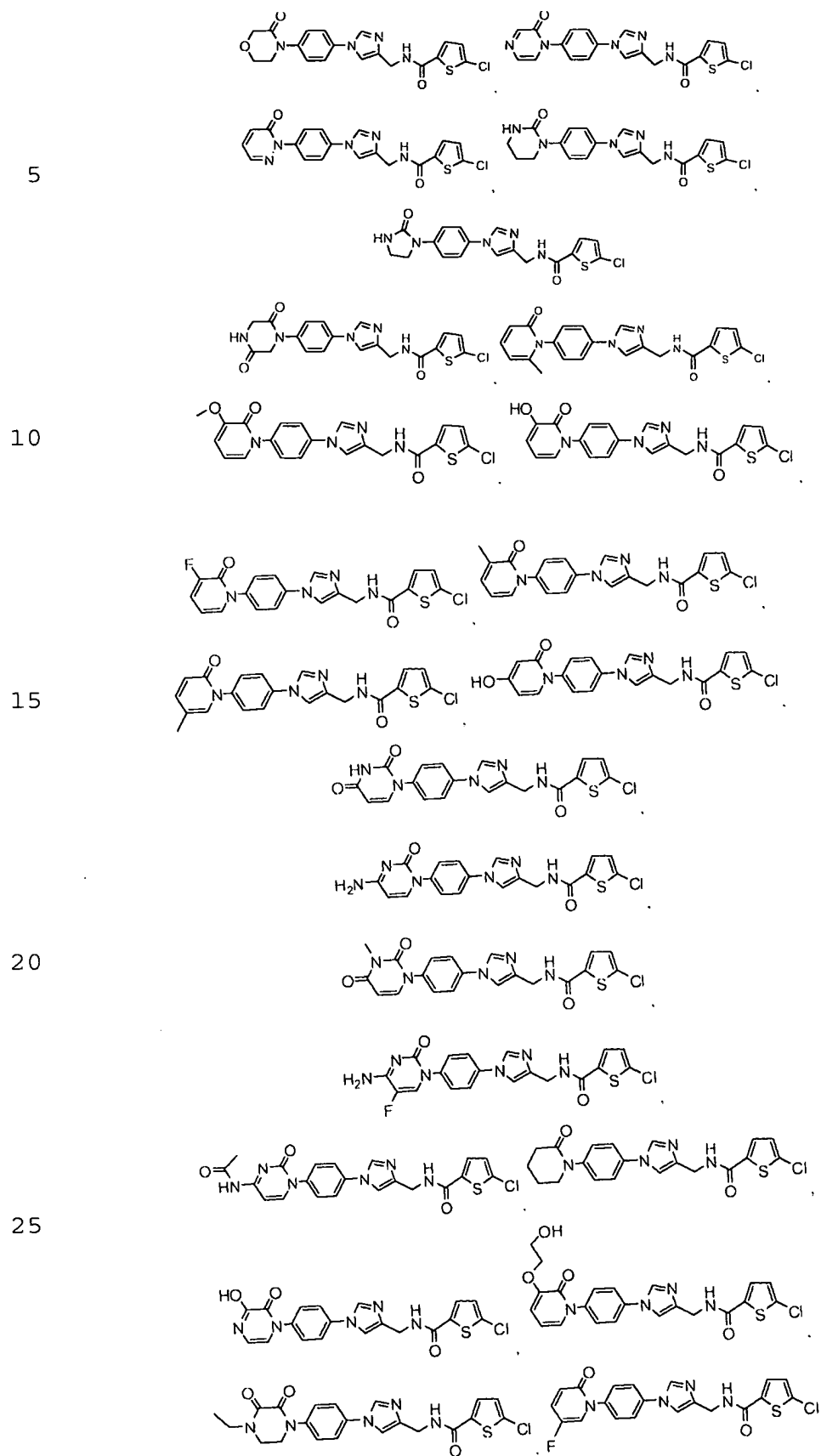
20



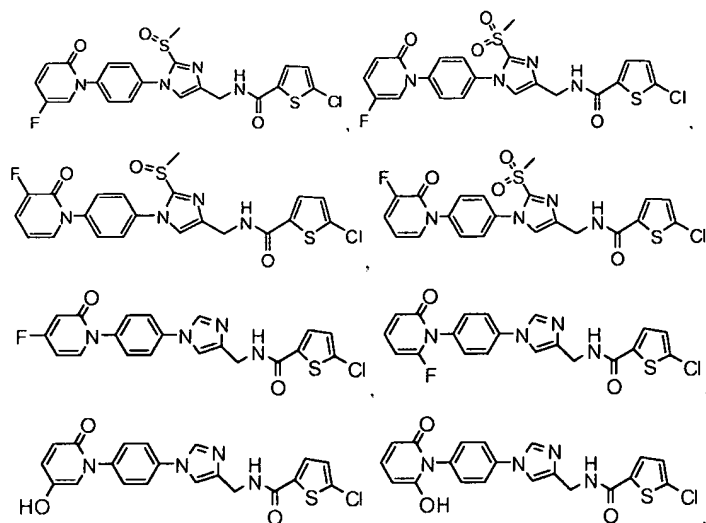
Onde cada um desses sistemas de anel é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes, independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila C<sub>1-8</sub>, -NH-C(O)-alquila C<sub>1-8</sub>, haloalquila C<sub>1-8</sub>, hidróxi, amino, oxo, alcóxi C<sub>1-8</sub>, heterocicloalquila, heteroarila e heteroarila-alquila C<sub>1-4</sub> e R<sup>8</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-4</sub>.

Em outra modalidade, a invenção considera os compostos tendo a fórmula selecionada do grupo que consiste

em:



5

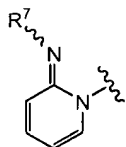


10

E sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e pro-medicamentos dos mesmos.

Em um grupo de modalidades,  $R^5$  é

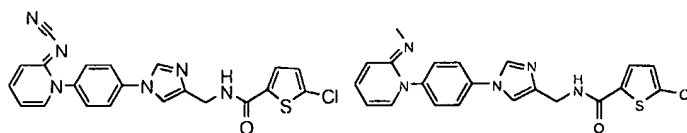
15



Onde  $R^7$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila  $C_{1-4}$ , ciano, fenila opcionalmente substituída, e  $C(O)R^9$ .  $R^9$  é alquila  $C_{1-4}$  ou amino.

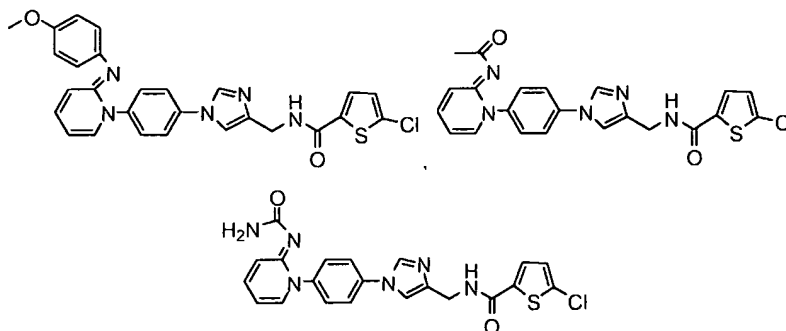
Naquelas modalidades, a invenção inclui compostos selecionados de:

25



30

5

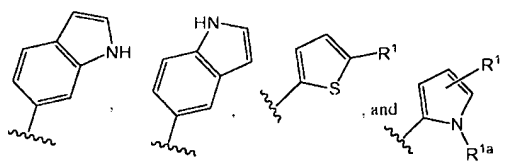


10

E sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres e  
pró-medicamentos dos mesmos.

Em um grupo de modalidades, Z é selecionado do  
grupo que consiste em:

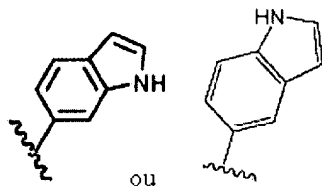
15



E  $R^1$  é halogênio ou alquinila  $C_{2-8}$  e  $R^{1a}$  é  
hidrogênio ou metila.

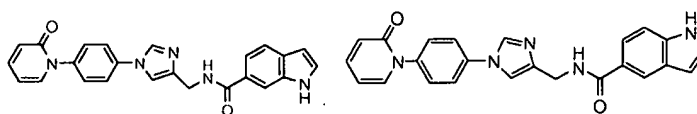
20

Em outro grupo de modalidades, Z é:



25

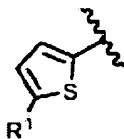
Em outra modalidade, a invenção considera  
compostos tendo a fórmula:



30

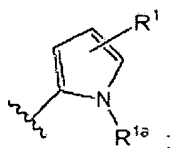
E sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres e  
pró-medicamentos dos mesmos.

Em outro grupo de modalidades, Z é:



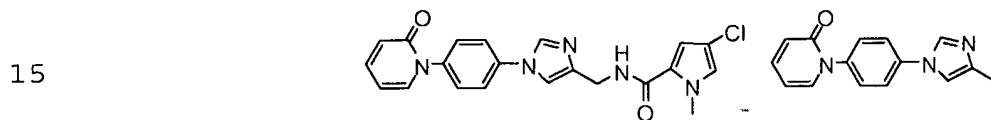
5 E R¹ é halogênio ou alquinila C<sub>2-8</sub>.

Em outro grupo de modalidades, Z é:



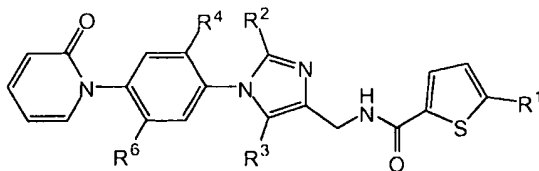
10 Onde R¹ é halogênio ou alquinila C<sub>2-8</sub> e R<sup>1a</sup> é hidrogênio ou metila.

A invenção considera os compostos tendo a fórmula:



E sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e pró-medicamentos dos mesmos.

20 Em outro grupo de modalidades, o composto tem a seguinte fórmula:



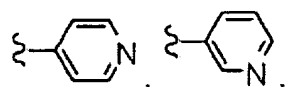
25 (II)

Com referência à fórmula (II), R¹ é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila C<sub>1-8</sub>, alquenila C<sub>2-8</sub> e alquinila C<sub>2-8</sub>; R² e R³ são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila C<sub>1-4</sub>, SR<sup>4a</sup>, S(O)R<sup>4a</sup> e S(O)<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>; e R<sup>4a</sup> é

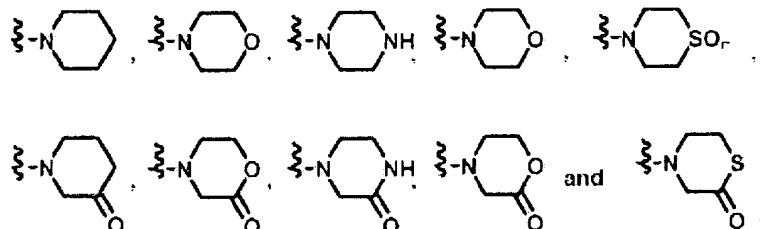
30



selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio,  $OR^{4a}$ ,  $SR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$ ,  $S(O)_2R^{4a}$ ,  $NR^{4a}R^{4b}$ ,  $CO_2R^{4a}$ ,



5



10

Onde cada um desses sistemas de anel é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, oxo, alquila  $C_{1-8}$ , haloalquila  $C_{1-8}$ , hidróxi, alcóxi  $C_{1-8}$ , heterocicloalquila, heteroarila, e heteroarila-alquila  $C_{1-4}$ ;

15

Cada  $R^{4a}$  ou  $R^{4b}$  é independentemente hidrogênio ou alquila  $C_{1-4}$ , opcionalmente substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, hidroxila, alcóxi, heterociclila, oxo, amino e carboxila;

20

$R^6$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e alquila  $C_{1-4}$ ;

O subscrito  $n$  é um número inteiro de 0 a 2;

A linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula;

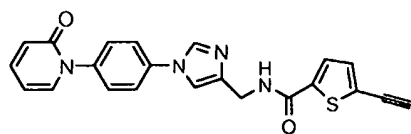
25

E sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres e pró-medicamentos dos mesmos.

Em outro grupo de modalidades,  $R^1$  é alquinila  $C_{2-8}$ .

30

Em outra modalidade, o composto tem a fórmula:

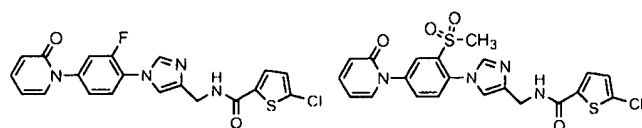


5 E a invenção considera sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres e pro-medicamentos dos mesmos.

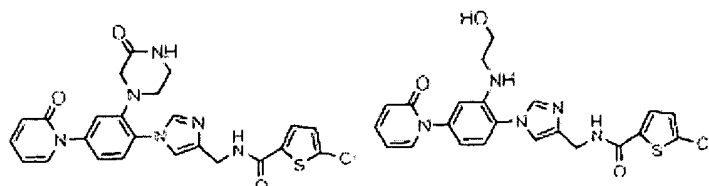
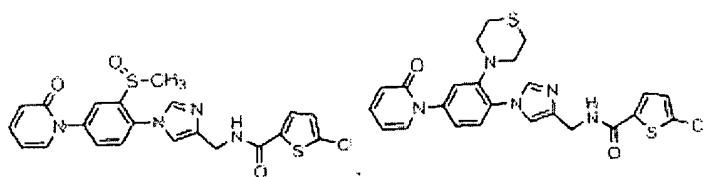
Em outro grupo de modalidades,  $R^1$  é halogênio.

Em outra modalidade, o composto é selecionado do grupo que consiste em:

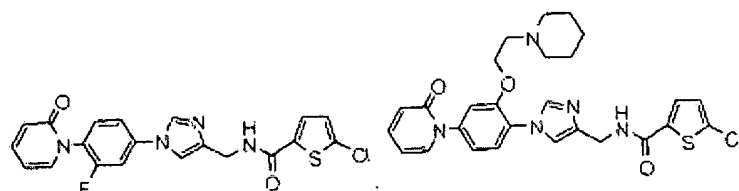
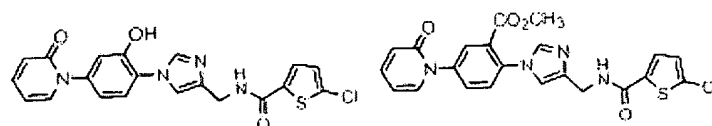
10



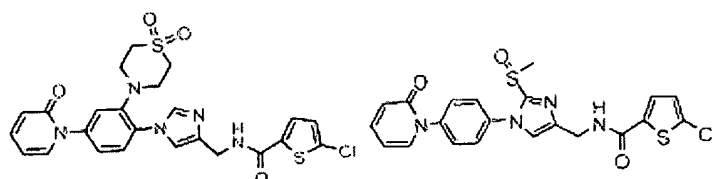
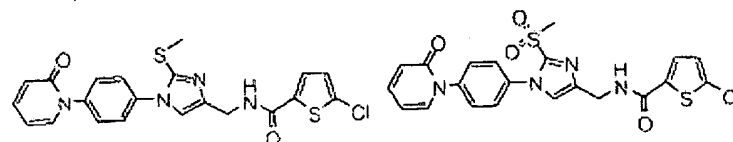
15



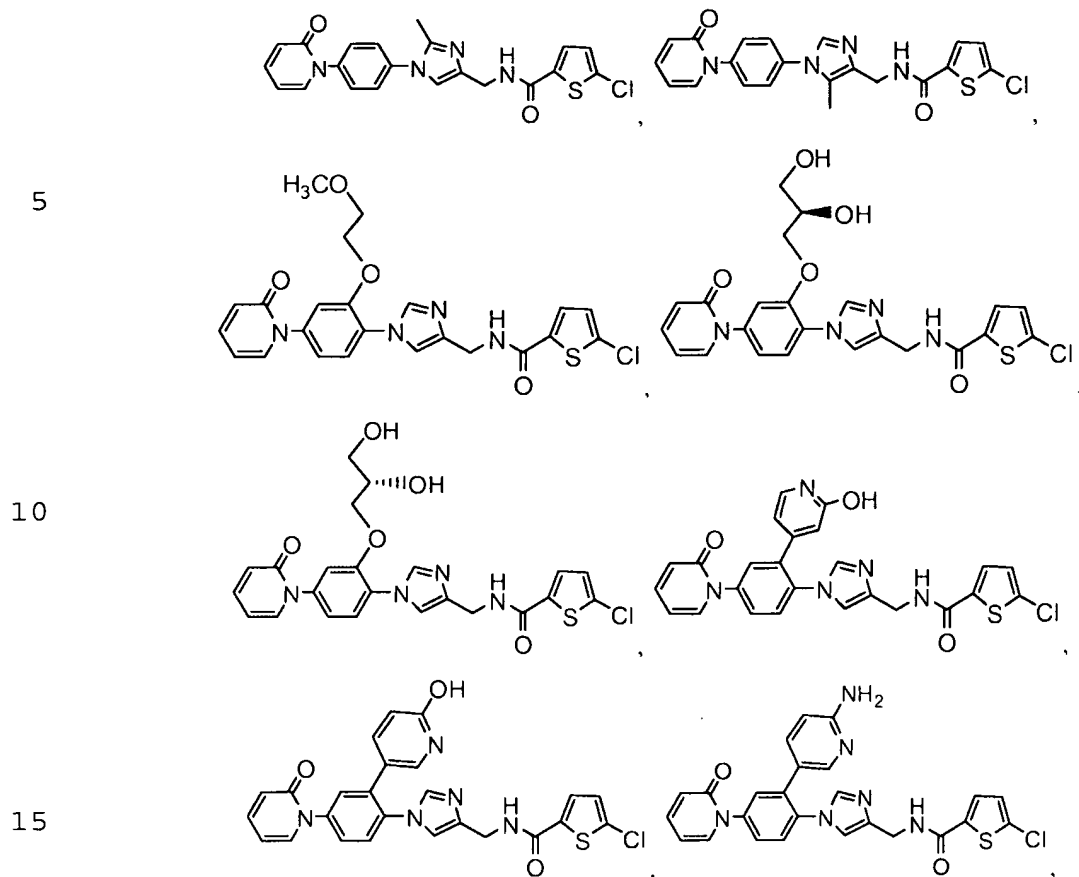
20



25



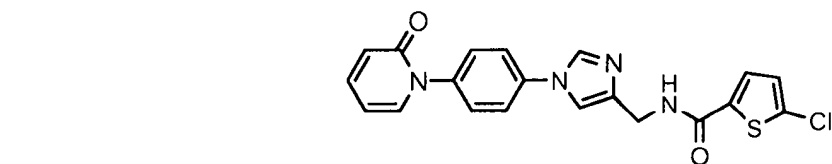
30



e sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e  
pró-medicamentos dos mesmos.

20 Em outro grupo de modalidades,  $R^4$  é hidrogênio.

Em outra modalidade, o composto tem a fórmula:



E sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e  
pró-medicamentos dos mesmos.

Em outro grupo de modalidades, o composto da  
invenção é uma forma isolada e purificada.

30 Na presente invenção, os compostos fornecidos nos

exemplos abaixo são individualmente modalidades preferidas, juntamente com seus sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres e pró-medicamentos dos mesmos. Exemplos preferidos de compostos da fórmula (I) incluem:

- 5                    5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1-(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;  
                    5-cloro-N-((1-(4-(3-oxomorfolino) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;  
                    5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopirazina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;  
10                   5-cloro-N-((1-(4-(6-oxopiridazina-1(6H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;  
                    5-cloro-N-((1-(4-(2-oxo-6-metil piridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-  
15                   carboxamida;  
                    5-cloro-N-((1-(4-(3-oxotiomorfolino) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;  
                    5-cloro-N-((1-(4-(1,1-dioxo-3-oxotiomorfolino) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;  
20                   5-cloro-N-((1-(4-(1,3-dioxotiomorfolino) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;  
                    5-cloro-N-((1-(4-(2-oxo-tetraidropirimidina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-  
                    carboxamida;  
25                   5-cloro-N-((1-(4-(2-oxoimidazolina-1-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;  
                    5-cloro-N-((1-(4-(2,5-dioxopiperazina-1-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;  
                    5-cloro-N-((1-(2-fluor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-  
30                   ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-

carboxamida;

5-cloro-N-((1-(2-(metil sulfonila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5 5-cloro-N-((1-(2-(metil sulfinila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

10 5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)-2-tiomorfolino fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)-2-(1,1-dioxo-tiomorfolina-4-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

15 5-cloro-N-((1-(2-(3-oxopiperazina-1-ila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(2-(2-hidróxi etil amino)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

20 5-cloro-N-((1-(2-hidróxi-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

25 5-cloro-N-((1-(2-metóxi carbonila-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(2-tioxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) 1H-indol-6-carboxamida;

30 5-etinila-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)

fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(2-(cianoimino) piridina-1(2H)-  
ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-  
carboxamida;

5 5-cloro-N-((1-(4-(2-(metil imino) piridina-1(2H)-  
ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-  
carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(2-(4-metóxi fenil imino)  
piridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila)  
10 tiofeno-2-carboxamida;

N-((1-(4-(2-(acetil imino) piridina-1(2H)-ila)  
fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) 5-clorotiofeno-2-  
carboxamida;

4-cloro-1-metil-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-  
15 ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) 1H-pirrol-2-  
carboxamida;

5-cloro-1-metil-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-  
ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) 1H-pirrol-2-  
carboxamida;

20 5-cloro-N-((1-(4-(1,1-dioxotiomorfolino) fenila)  
-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(3-flúor-4-(2-oxopiridin-1(2H)-ila)  
fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(3-metóxi-2-oxopiridina-1(2H)-  
25 ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-  
carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(3-hidróxi-2-oxopiridina-1(2H)-  
ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-  
carboxamida;

30 5-cloro-N-((1-(4-(3-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-

ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5 5-cloro-N-((1-(4-(3-metila-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(5-metila-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

10 5-cloro-N-((1-(4-(4-hidróxi-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

15 N-((1-(4-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) 5-clorotiofeno-2-carboxamida;

20 5-cloro-N-((1-(4-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

N-((1-(4-(4-amino-5-flúor-2-oxopirimidina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila)-5-clorotiofeno-2-carboxamida;

25 N-((1-(4-(4-acetamido-2-oxopirimidina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) -5-clorotiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiperidina-1-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

30 5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-2-(2-(piperidina-1-ila) etóxi) fenila) -1H-imidazol-4-ila)

metila) tiofeno-2-carboxamida;

N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-1H-indol-5-carboxamida;

5-cloro-N-((2-(metil tio)-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((2-(metil sulfonila)-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

10 5-cloro-N-((2-(metil sulfinila)-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

15 5-cloro-N-((1-(4-(3-hidróxi-2-oxopirazina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(3-(2-hidróxi etóxi)-2-oxopiridina-1-(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

20 5-cloro-N-((1-(4-(4-etila-2,3-dioxopiperazina-1-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

N-((1-(4-(2-(carbamoílimino) piridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) 5-clorotiofeno-2-carboxamida;

25 5-cloro-N-((2-metila-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

30 5-cloro-N-((5-metila-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;



5-cloro-N-((1-(4-(5-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-  
ila) fenila)-2-(metil sulfinila)-1H-imidazol-4-ila) metila)  
tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(5-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-  
5 ila) fenila)-2-(metil sulfonila)-1H-imidazol-4-ila) metila)  
tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(3-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-  
ila) fenila)-2-(metil sulfinila)-1H-imidazol-4-ila) metila)  
tiofeno-2-carboxamida;

10 5-cloro-N-((1-(4-(3-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-  
ila) fenila)-2-(metil sulfonila)-1H-imidazol-4-ila) metila)  
tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(5-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-  
ila) fenila-1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-  
15 carboxamida;

5-cloro-N-((1-(2-(2-metóxi etóxi)-4-(2-  
oxopiridina-1-(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila|) metila)  
tiofeno-2-carboxamida;

(R)-5-cloro-N-((1-(2-(2,3-diidroxi propóxi)-4-(2-  
20 oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)  
tiofeno-2-carboxamida;

(S)-5-cloro-N-((1-(2-(2,3-diidroxi propóxi)-4-(2-  
oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)  
tiofeno-2-carboxamida;

25 5-cloro-N-((1-(2-(2-hidróxi piridina-4-ila)-4-(2-  
oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)  
tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(2-(6-hidróxi piridina-3-ila)-4-(2-  
oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)  
30 tiofeno-2-carboxamida;

N-((1-(2-(6-aminopiridina-3-ila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-5-clorotiofeno-2-carboxamida;

5 5-cloro-N-((1-(4-(4-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1-(4-(6-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;

10 5-cloro-N-((1-(4-(5-hidróxi-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida; e

15 5-cloro-N-((1-(4-(6-hidróxi-2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida.

Todos os compostos preferidos, mais preferidos e os mais preferidos listados acima são inibidores seletivos de fator Xa.

#### b. Composições

20 A presente invenção provê ainda composições que compreendem um ou mais compostos da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-medimento do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Será reconhecido que os compostos da fórmula (I) nessa invenção  
25 podem ser derivatizados em grupos funcionais para fornecer derivados de pró-medimento que são capazes de conversão de volta nos compostos de origem in vivo. Os exemplos de tais pró-medimentos incluem os derivados de éster instável metabolicamente e fisiologicamente aceitáveis,  
30 como ésteres de metóxi metila, ésteres de metil tiometila,

ou ésteres de pivaloilóxi metila derivados de um grupo de hidroxila do composto ou uma fração de carbamoíla derivada de um grupo de amino do composto. Adicionalmente, quaisquer equivalentes fisiologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I), similares a ésteres metabolicamente instáveis ou carbamatos, que são capazes de produzir os compostos de origem da fórmula (I) in vivo, estão compreendidos no escopo da presente invenção.

Se os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção forem utilizados nessas composições, esses sais são preferivelmente derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos e bases. São incluídos entre tais sais de ácido os seguintes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzeno sulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, sulfonato de cânfora, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecil sulfato, etanossulfonato, fumarato, lucoeptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridreto, bromidreto, hidriodeto, 2-hidróxi etanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, perssulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato e undecanoato. Sais de base incluem sais de amônio, sais de metal alcalino, como sais de sódio e potássio, sais de metal alcalino terroso, como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas, como sais de dicicloexil amina, N-metil-D-glucamina, e sais com aminoácidos como arginina, lisina e assim por diante.

Além disso, os grupos contendo nitrogênio básico

podem ser quaternizados com agentes como haletos de alquila inferior, como cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila e butila; sulfatos de dialquila, como sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila, haletos de cadeia longa, como cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila; haletos de aralquila como brometos de benzila e fenetila e outros. Produtos que podem ser dispersos ou solúveis em óleo ou água são desse modo obtidos.

Os compostos utilizados nas composições e métodos da presente invenção também podem ser modificados por apensar funcionalidades apropriadas para aumentar as propriedades biológicas seletivas. Tais modificações são conhecidas na técnica e incluem aquelas que aumentam a penetração biológica em um dado sistema biológico (por exemplo, sangue, sistema linfático, sistema nervoso central, etc.), aumentam a disponibilidade oral, aumentam a solubilidade para permitir administração por injeção, alteram o metabolismo e alteram a taxa de excreção.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser fabricadas por métodos bem conhecidos na técnica como processos de granulação; mistura; dissolução; encapsulação; liofilização; ou emulsificação; convencionais; entre outros. As composições podem ser produzidas em várias formas, incluindo grânulos, precipitados, ou materiais em partículas, pós, incluindo pós liofilizados, secos por rotação ou secos por pulverização, pós amorfos, tabletes, cápsulas, xarope, supositórios, injeções, emulsões, elixires, suspensões ou soluções. Formulações podem conter opcionalmente estabilizadores, modificadores de pH,

tensoativos, modificadores de biodisponibilidade e combinações desses.

Formulações farmacêuticas podem ser preparadas como suspensões ou soluções líquidas utilizando um líquido  
5 estéril, como óleo, água, álcool e combinações dos mesmos. Tensoativos farmaceuticamente apropriados, agentes de suspensão ou agentes de emulsificação, podem ser adicionados para administração oral ou parenteral. Suspensões podem incluir óleos, como óleo de amendoim, óleo  
10 de gergelim, óleo de semente de algodão, óleo de milho e azeite. A preparação de suspensão pode conter também ésteres de ácidos graxos, como oleato de etila, miristato de isopropila, glicerídeos de ácido graxo e glicerídeos de ácido graxo acetilado. Formulações de suspensão podem  
15 incluir álcoois, como etanol, álcool de isopropila, álcool de hexadecila, glicerol e propileno glicol. Éteres, como poli (etileno glicol), hidrocarbonetos de petróleo, como óleo mineral e petrolato e água podem ser também utilizados em formulações de suspensão.

20 Veículos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser utilizados nessas composições incluem permutadores de íon, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas de soro, como albumina de soro humano, substâncias de tampão, como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio,  
25 misturas de glicerídeo parcial de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, como sulfato de protamina, fosfato de hidrogênio dissódio, fosfato de hidrogênio de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil  
30 pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietileno

glicol, carbóxi metil celulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloco de polioxipropileno-polietileno, polietileno glicol e gordura de lã.

De acordo com uma modalidade preferida, as composições da presente invenção são formuladas para administração farmacêutica a um mamífero, preferivelmente um ser humano. Tais composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas por via oral, parenteral, por pulverização por inalação, tópica, retal, nasal, bucal, vaginal ou via um reservatório implantado. O termo "parenteral" como utilizado aqui inclui técnicas de infusão ou injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e intracranial. Preferivelmente, as composições são administradas por via oral ou intravenosa. As formulações da invenção podem ser projetadas como de ação curta, liberação rápida ou de ação longa. Ainda adicionalmente, compostos podem ser administrados em um meio local em vez de sistêmico, como administração (por exemplo, injeção) como uma formulação de liberação controlada.

Formas injetáveis estéreis das composições da presente invenção pode ser suspensão aquosa ou oleaginosa. Essas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na arte utilizando agentes de dispersão ou umedecimento apropriados e agentes de suspensão. Os preparados injetáveis estéreis podem ser também uma solução ou suspensão injetável estéril em um solvente, ou diluente parenteralmente aceitável, não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e

solventes aceitáveis que podem ser empregados está água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônico. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para essa finalidade, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou di-glicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, como ácido oléico e seus derivados de glicerídeo são úteis na preparação de injetáveis, como são óleos farmacêuticamente aceitáveis naturais, como azeite ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxietiladas. Essas soluções ou suspensões de óleo podem conter também um dispersante ou diluente de álcool de cadeia longa, como carbóxi metil celulose ou agentes de dispersão similares que são comumente utilizados na formulação de formas de dosagem farmacêuticamente aceitáveis incluindo emulsões e suspensões. Outros tensoativos comumente utilizados, como Tweens, Spans e outros agentes de emulsificação ou intensificadores de biodisponibilidade que são comumente utilizados na fabricação de sólido, líquido farmacêuticamente aceitável ou outras formas de dosagem também podem ser utilizados para as finalidades de formulação. Os compostos podem ser formulados para administração parenteral por injeção como por injeção de bolo ou infusão contínua. Uma forma de dosagem unitária para injeção pode ser em ampolas ou em recipientes de multidose.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem estar em qualquer forma de dosagem aceitável por via oral, incluindo cápsulas, tabletes, soluções ou suspensões aquosas. No caso de tabletes para uso oral, veículos que

são comumente utilizados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, como estearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Para uma forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco.

- 5 Quando suspensões aquosas são necessárias para uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes de suspensão e emulsificação. Se desejado, certos agentes adoçantes, aromatizantes ou corantes também podem ser adicionados.

Alternativamente, as composições farmacêuticas da  
10 presente invenção podem estar na forma de supositórios para administração retal. Esses podem ser preparados por mistura do agente com um excipiente não irritante apropriado que é sólido em temperatura ambiente, porém, líquido em temperatura retal e, portanto, derreterá no reto para  
15 liberar a droga. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e polietileno glicóis.

As composições farmacêuticas da presente invenção também podem estar em uma forma tópica, especialmente quando o alvo de tratamento inclui áreas ou órgãos  
20 prontamente acessíveis por aplicação tópica, incluindo doenças do olho, pele, ou do trato intestinal inferior. Formulações tópicas apropriadas são prontamente preparadas para cada uma dessas áreas ou órgãos.

Aplicação tópica para o trato intestinal inferior  
25 pode ser efetuada em uma formulação de supositório retal (vide acima) ou em uma formulação de enema apropriado. Adesivos transdérmicos tópicos também podem ser utilizados. Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um ungüento apropriado contendo o  
30 componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais



veículos. Veículos para administração tópica dos compostos da presente invenção incluem, porém não são limitados a, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, polioxietileno, composto de polioxipropileno, cera emulsificante e água. Alternativamente, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma loção, ou creme apropriado, contendo os componentes ativos, suspensos ou dissolvidos em um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Veículos apropriados incluem óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ésteres de cetila, cera, álcool de cetila, 2-octil dodecanol, álcool de benzila e água.

Para uso oftálmico, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina estéril com pH ajustado, isotônica, ou preferivelmente, como soluções em solução salina estéril com pH ajustado, isotônica, com ou sem um preservativo, como cloreto de benzilalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um ungüento, como petrolato.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas também por aerossol ou inalação nasal. Tais composições são preparadas de acordo com técnicas conhecidas na arte de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando álcool de benzila ou outros preservativos apropriados, promotores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluorocarbonos e/ou outros agentes de dispersão ou solubilização convencionais.

Qualquer uma das formas de dosagem acima contendo

quantidades eficazes estão compreendidas nos limites de experimentação de rotina e no escopo da invenção. Uma dose terapeuticamente eficaz pode variar dependendo da via de administração e forma de dosagem. O composto ou compostos preferidos da invenção é uma formulação que exibe um elevado índice terapêutico. O índice terapêutico é a razão de dose entre efeitos tóxicos e terapêuticos que podem ser expressos como a razão entre  $LD_{50}$  e  $ED_{50}$ . O  $LD_{50}$  é a dose letal para 50% da população e o  $ED_{50}$  é a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população. O  $LD_{50}$  e  $ED_{50}$  são determinados por procedimentos farmacêuticos padrão em culturas de célula de animais ou animais experimentais.

Além daquelas formas de dosagem representativas descritas acima, formas de dosagem, excipientes e veículos farmaceuticamente aceitáveis são genericamente conhecidos por aqueles versados na técnica e são incluídos na invenção. Deve ser entendido que uma dosagem específica e regime de tratamento para qualquer paciente específico dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, idade, peso corpóreo, saúde geral, sexo e dieta do paciente, e horário de administração, taxa de excreção, combinação de droga, decisão do médico que trata e gravidade da doença específica sendo tratada. A quantidade de ingrediente(s) ativo(s) também dependerá do composto específico e outro agente terapêutico, se presente, na composição.

#### c. Métodos de uso

A invenção provê métodos de inibir ou diminuir a atividade de fator Xa bem como tratar ou melhorar um estado, sintoma, distúrbio, ou doença associado a fator Xa

em um paciente necessitando do mesmo (por exemplo, ser humano ou não humano). Em uma modalidade, a invenção provê métodos para prevenir ou tratar uma condição em um mamífero caracterizado por trombose indesejável compreendendo a

5 etapa de administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção. Tais condições incluem, porém não são limitadas a, síndrome coronária aguda, infarto de miocárdio, angina instável, angina refratária, trombo coronário oclusivo que

10 ocorrem pós terapia trombolítica ou pós-angioplastia coronária, uma síndrome cerebrovascular mediada de forma trombótica, derrame embólico, derrame trombótico, ataques isquêmicos transientes, trombose venosa, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, coagulopatia, coagulação

15 intravascular disseminada, púrpura trombocitopênico trombótico, tromboangeíte obliterante, doença trombótica associada a trombocitopenia induzida por heparina, complicações trombóticas associadas à circulação extracorpórea, complicações trombóticas associadas à

20 instrumentação como cateterização cardíaca ou outra cateterização intravascular, bomba de balão intra-aórtico, stent coronário ou válvula cardíaca, condições que requerem a adaptação de dispositivos prostéticos, e similares.

"Tratar" no contexto da invenção significa um

25 alívio de sintomas associados a um distúrbio ou doença, ou parada de avanço adicional ou piora desses sintomas, ou prevenção ou profilaxia da doença ou distúrbio.

O termo "mamífero" inclui organismos que expressam fator Xa. Os exemplos de mamíferos incluem

30 camundongos, ratos, vacas, carneiros, porcos, cabras,

cavalos, ursos, macacos, cães, gatos e preferivelmente seres humanos. Organismos transgênicos que expressam fator Xa são também incluídos nessa definição.

Os métodos inventivos compreendem administrar uma  
5 quantidade eficaz de um composto ou composição descrita aqui a um animal mamífero ou não humano. Como utilizado aqui, "quantidade eficaz" de um composto ou composição da invenção inclui aquelas quantidades que antagonizam ou inibem fator Xa. Uma quantidade que antagoniza ou inibe  
10 Fator Xa é detectável, por exemplo, por qualquer ensaio capaz de determinar atividade de Fator Xa, incluindo um descrito abaixo como método de teste ilustrativo. Quantidades eficazes também podem incluir aquelas quantidades que aliviam sintomas de um fator Xa associado a  
15 distúrbio tratável por inibição de fator Xa. Por conseguinte, "antagonistas de fator Xa" incluem compostos que interagem com o fator Xa e modulam, por exemplo, inibem ou diminuem a capacidade de um segundo composto, por exemplo, outro ligando de Fator Xa, de interagir com o  
20 fator Xa. Os compostos de ligação de fator Xa são preferivelmente antagonistas do fator Xa. A linguagem "composto de ligação de Fator Xa" (por exemplo, apresenta afinidade de ligação ao receptor) inclui aqueles compostos que interagem com o Fator Xa resultando em modulação da  
25 atividade do fator Xa. Os compostos de ligação de fator Xa podem ser identificados utilizando um método in vitro (por exemplo, baseado em célula e não célula) ou in vivo. Uma descrição de um método in vitro é fornecida abaixo.

A quantidade do composto presente nos métodos e  
30 composições descritas aqui deve ser suficiente para causar

uma diminuição detectável na gravidade do distúrbio, como medido por qualquer um dos ensaios descritos nos exemplos. A quantidade de modulador de fator Xa necessária dependerá da eficácia do modulador para o tipo de célula dado e período de tempo necessário para tratar o distúrbio. Em certas modalidades, as composições da presente invenção podem compreender ainda outro agente terapêutico. Quando um segundo agente é utilizado, o segundo agente pode ser administrado como uma forma de dosagem separada ou como parte de uma única forma de dosagem com os compostos ou composições da presente invenção. Embora um ou mais dos compostos inventivos possa ser utilizado em uma aplicação de monoterapia para tratar um distúrbio, doença ou sintoma, podem ser utilizados também em terapia de combinação, na qual o uso de um composto ou composição inventiva (agente terapêutico) é combinado com o uso de um ou mais outros agentes terapêuticos para tratar tipos iguais e/ou outros tipos de distúrbios, sintomas e doenças. A terapia de combinação inclui a administração de dois ou mais agentes terapêuticos simultânea ou seqüencialmente. Os agentes podem ser administrados em qualquer ordem. Alternativamente, os múltiplos agentes terapêuticos podem ser combinados em uma única combinação que pode ser administrada ao paciente. Por exemplo, uma única composição farmacêutica poderia compreender o composto ou sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-medimento do mesmo, de acordo com a fórmula (I), outro agente terapêutico (por exemplo, metotrexato) ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-medimento do mesmo, e um veículo ou excipiente farmaceuticamente

aceitável.

A invenção compreende um composto tendo a fórmula (I), um método para fazer um composto inventivo, um método para fazer uma composição farmacêutica de pelo menos um composto inventivo e pelo menos um excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável, e um método de utilizar um ou mais compostos inventivos para tratar uma variedade de distúrbios, sintomas e doenças (por exemplo, inflamatória, autoimune, neurológica, neurodegenerativa, oncologia e cardiovascular) como RA, osteoartrite, doença de intestino irritável IBD, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica COPD e MS. Os compostos inventivos e seus sais farmacêuticamente aceitáveis e/ou composições neutras podem ser formulados juntamente com um excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável e a composição resultante pode ser administrada in vivo a mamíferos, como homens, mulheres e animais, para tratar uma variedade de distúrbios, sintomas e doenças. Além disso, os compostos inventivos podem ser utilizados para preparar um medicamento que é útil para tratar uma variedade de distúrbios, sintomas e doenças.

#### d. Kits

Ainda outro aspecto da presente invenção é para fornecer um kit que compreende recipientes separados em um único pacote, em que os compostos, composições farmacêuticas inventivos e/ou sais dos mesmos são utilizados em combinação com veículos farmacêuticamente aceitáveis para tratar estados, distúrbios, sintomas e doenças onde o fator Xa desempenha um papel.

#### **EXEMPLOS**

Os materiais de partida e reagentes utilizados na preparação desses compostos são genericamente disponíveis a partir de fornecedores comerciais, como Aldrich Chemical Co., ou são preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica seguindo procedimentos expostos em referências como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nova York, 1967-2004, volumes 1-22; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volumes 1-5 e Suplementos; e Organic Reactions, Wiley & Sons: Nova York, 2005, volumes 1-65.

Os materiais de partida e os intermediários dos esquemas de reação sintética podem ser isolados e purificados se desejado utilizando técnicas convencionais, incluindo, porém não limitado a, filtração, destilação, cristalização, cromatografia, e similares. Tais materiais podem ser caracterizados utilizando meios convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

A menos que especificado ao contrário, as reações descritas aqui são preferivelmente realizadas sob uma atmosfera inerte em pressão atmosférica em uma faixa de temperatura de reação de aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $150^{\circ}\text{C}$ , mais preferivelmente de aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $125^{\circ}\text{C}$ , e mais preferivelmente e convenientemente aproximadamente em temperatura ambiente, por exemplo, aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $75^{\circ}\text{C}$ .

Com referência aos exemplos a seguir, compostos da presente invenção foram sintetizados utilizando os métodos descritos aqui, ou outros métodos que são bem conhecidos na técnica.

Os compostos e/ou intermediários foram caracterizados por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) utilizando um sistema de cromatografia Waters Alliance com um Módulo de Separação 2695 (Milford, Mass.).

5 As colunas analíticas eram Colunas C-18 SpeedROD RP-18E da Merck KgaA (Darmstadt, Alemanha). Alternativamente, a caracterização foi executada utilizando um sistema Waters Unity (ULPC) com colunas Waters Acquity UPLC BEH C-18 2.1 mm x 15 mm. Uma eluição de gradiente foi utilizada,  
10 tipicamente iniciando com 5% de acetonitrila / 95% de água e avançando para 95% de acetonitrila durante um período de 5 minutos para o sistema Alliance e 1 minuto para o sistema Acquity. Todos os solventes continham 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA). Os compostos foram detectados por  
15 absorção de luz ultravioleta (UV) em 220 ou 254 nm. Solventes de HPLC foram da EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ). Em alguns casos, a pureza foi avaliada por cromatografia de camada delgada (TLC) utilizando chapas de gel de sílica reforçadas com vidro, como, por exemplo,  
20 chapas de 2,5 cm x 75, cm de Sílica Gel da EMD. Os resultados de TLC foram prontamente detectados visualmente sob luz ultravioleta, ou empregando técnicas de vapor de iodo bem conhecidas e outras diversas técnicas de coloração.

25 A análise espectrométrica de massa foi executada em um de dois instrumentos Agilent 1100 série LCMS com acetonitrila / água como a fase móvel. Um sistema utilizando TFA como o modificador mede em modo de íon positivo e o outro utiliza ácido fórmico ou acetato de  
30 amônio e mede nos modos tanto de íon positivo como



negativo.

A análise de ressonância magnética nuclear (NMR) foi executada em alguns dos compostos com um NMR de 400 MHz Varian (Palo Alto, Calif.). A referência espectral era TMS ou o deslocamento químico conhecido do solvente.

A pureza de alguns dos compostos da invenção pode ser avaliada por análise elementar (Robertson Microlit, Madison, NJ).

Pontos de fusão podem ser determinados em um aparelho Mel-Temp da Laboratory Devices (Holliston, Mass.).

Separações preparativas foram realizadas utilizando um sistema de cromatografia Sql6x ou Sg100c e colunas de sílica gel pré-tamponadas, todos adquiridos da Teledyne Isco, (Lincoln, NE). Alternativamente, compostos e intermediários foram purificados por cromatografia de coluna instantânea utilizando material de tamponamento de sílica gel (malha de 230 - 400), ou por HPLC utilizando uma coluna de fase inversa C-18. Solventes empregados para os sistemas Isco, típicos, e cromatografia de coluna instantânea, foram diclorometano, metanol, acetato de etila, hexano, acetona, hidróxi amina aquosa e trietil amina. Solventes típicos empregados para o HPLC de fase inversa foram concentrações variáveis de acetonitrila e água com ácido trifluoroacético a 0,1%.

As seguintes abreviaturas são utilizadas em todos os exemplos:

μL = microlitro

μM = micromolar

aq. = aquosa

BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxi

tris (dimetil amino)-fosfônio

$\text{CaCl}_2$  = cloreto de cálcio

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = diclorometano

$\text{CH}_3\text{CN}$  = acetonitrila

5  $\text{CuI}$  = iodeto de cobre

DIEA = diisopropil etil amina

DMF = dimetil formamida

DMSO = sulfóxido de dimetila

EtOAc = acetato de etila

10 G = grama

H = hora

HATU = hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-ila)-1,1,3,3-tetrametil urônio

HPLC = cromatografia líquida de pressão elevada

15  $\text{IC}_{50}$  = a concentração de um inibidor que é necessária para 50% de inibição de uma enzima in vitro

IV = intravenosa

$\text{K}_2\text{CO}_3$  = carbonato de potássio

$\text{K}_3\text{PO}_4$  = fosfato de potássio

20 Kg = quilograma

M = molar

M/z = razão de massa para carga

mCPBA = ácido m-cloroperóxi benzóico

MeOH = metanol

25 mg = miligrama

MHz = Mega Hertz

Min.= minuto

mL = mililitro

mm = milímetro

30 mM = milimolar

mmol = milimol

mOD/min = unidades de densidade milióptica por  
minuto

MP-carbonato = carbonato de metilpoliestireno  
5 trietilamônio Macroporour (0,5% de agente antiestático  
inorgânico)

MS = espec. de massa

N = normal

NaCl = cloreto de sódio

10 NaH = hidreto de sódio

NaHCO<sub>3</sub> = bicarbonato de sódio

NaN<sub>3</sub> = azida de sódio

NaSMe = metil tiolato de sódio

NaSO<sub>4</sub> = sulfato de sódio

15 nBuOH = n-butanol

ng = nanograma

nm = nanômetro

nM = nanomolar

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> = tetraquis-(trifenil fosfan)-paládio

20 PEG = polietileno glicol

pM = picomolar

PO = oral

PPh<sub>3</sub> ou Ph<sub>3</sub>P = trifenil fosfina

Ra-Ni = Níquel Rainey

25 SOCl<sub>2</sub> = cloreto de tionila

TEA = trietil amina

TSC = citrato de trissódio

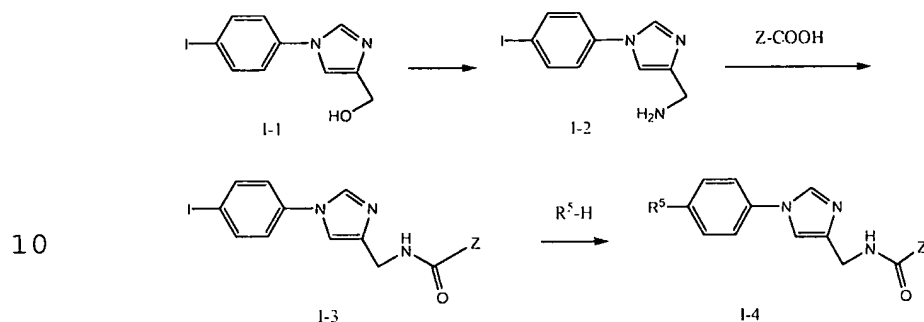
### **Métodos gerais**

Os seguintes esquemas de reação sintética são  
30 meramente ilustrativos de alguns métodos pelos quais os

compostos da presente invenção podem ser sintetizados, e várias modificações nesses esquemas de reação sintética podem ser feitas e serão sugeridas a uma pessoa versada na técnica tendo se referido à revelação contida nesse pedido.

5

Esquema I



O esquema I representa o método sintético geral para preparar compostos tendo a fórmula I-4. De acordo com o esquema I, o álcool I-1 é transformado na amina I-2 via um procedimento de três etapas: (1) halogenação como com cloreto de tiona, (2) deslocamento do haleto com uma azida como azida de sódio, e (3) redução da azida para formar a amina I-2 por hidrogenação catalítica. A amina I-2 é então acoplada com o ácido Z-COOH via métodos de formação de amida convencionais, como utilizando reagentes de acoplamento como BOP, para formar o composto I-3, onde Z é como definido aqui. O deslocamento do grupo iodo do composto I-3 com a fração R<sup>5</sup> correspondente, como sob condições básicas, como com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, e na presença de 8-hidróxi quinolina e CuI provê o composto desejado I-4, onde R<sup>5</sup> é como definido aqui. Certas frações R<sup>5</sup> do composto I-4 podem ser submetidas a modificações adicionais. Por exemplo, o grupo tio do Exemplo 6 pode ser oxidado para formar os análogos de sulfona e sulfóxido correspondentes.

15

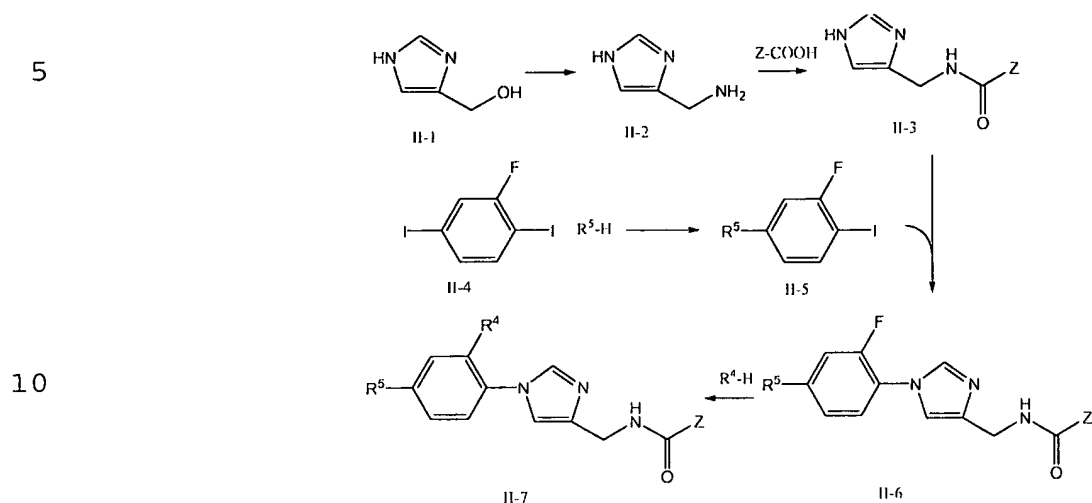
20

25

30

O composto I-1 pode ser obtido utilizando Esquema 1 ou Esquema 2 abaixo.

### Esquema II



Os compostos tendo fórmula II-7 podem ser preparados de acordo com o Esquema II. (1H-imidazol-4-ila) metanol II-1 é convertido em (1H-imidazol-4-ila) metanamina II-2 via um procedimento de três etapas e acoplado a Z-COOH para formar o composto II-3 utilizando condições similares àquela descrita acima. Enquanto isso, o deslocamento seletivo do grupo 4-iodo de 2-flúor-1,4-diiodobenzeno por 20 R<sup>5</sup>-H como sob condições básicas, como com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, e na presença de 8-hidróxi quinolina e CuI provê o composto II-5. O deslocamento subsequente do segundo grupo iodo com o composto II-3 sob condições similares fornece o composto II-6. O composto II-6 pode ser preparado também através de 25 uma rota linear, como exemplificado pelo Esquema 4 abaixo. O deslocamento do grupo flúor com R<sup>4</sup>-H fornece o produto desejado II-7, onde R<sup>4</sup> como definido aqui.

### Exemplo 1

5-cloro-n-((1-(4-(2-oxopiridin-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida

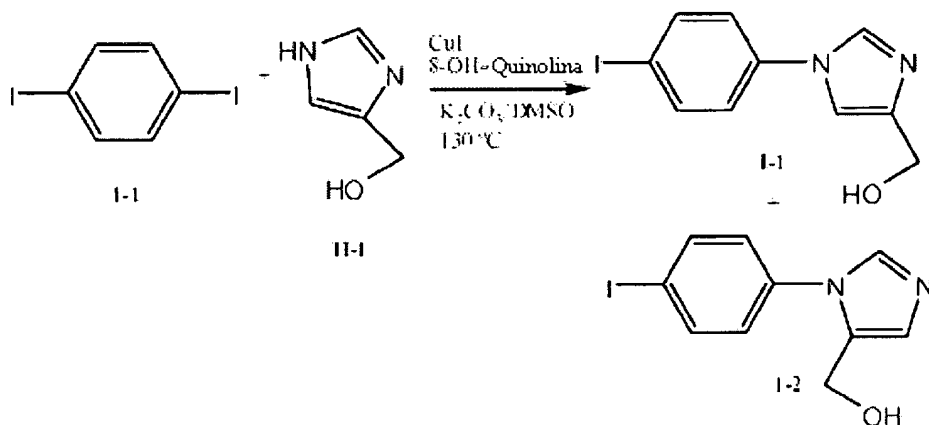
30

(10)

O Esquema 1 representa um método sintético para a síntese do composto 10. O esquema 2 representa um método alternativo para a síntese do composto I-1>

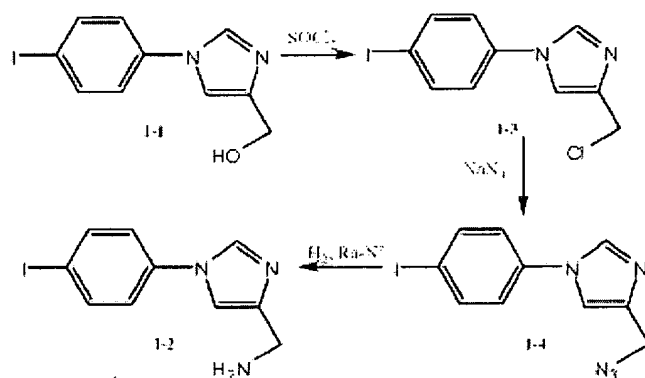
5

## ESQUEMA 1

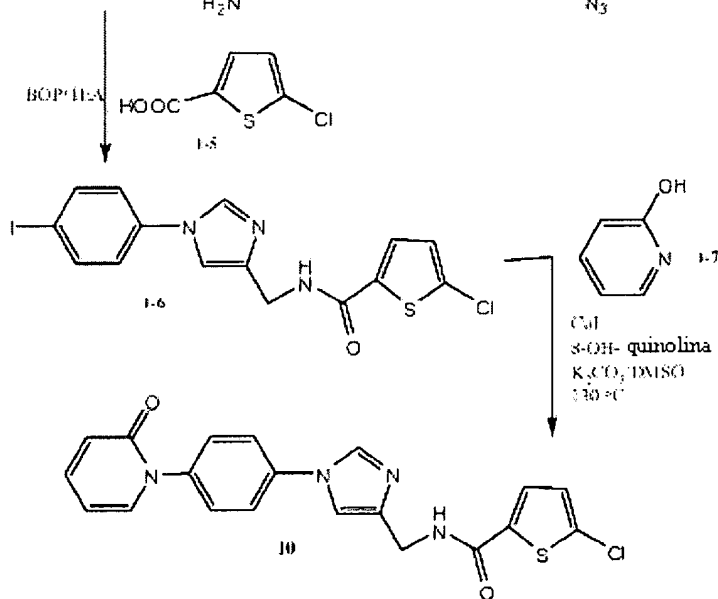


10

15



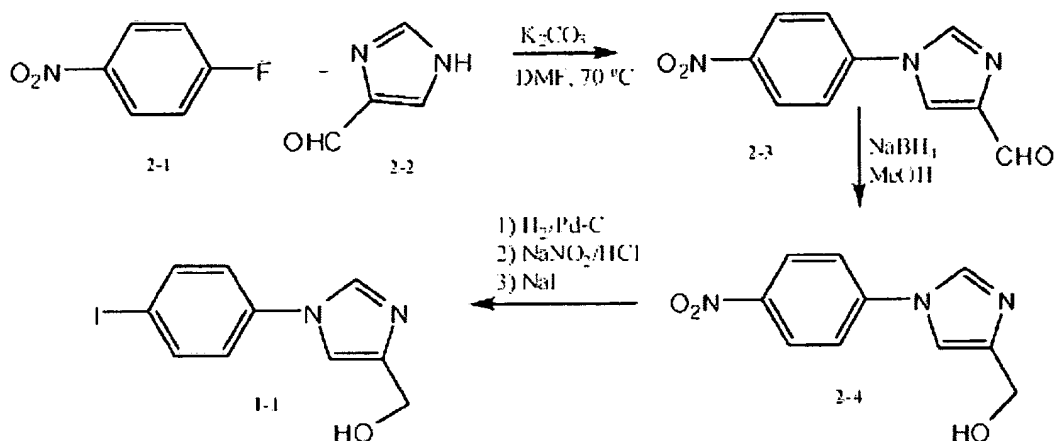
20



25

30

## ESQUEMA 2



## Etapa 1:

Uma mistura de 1,4-diiodobenzeno I-1 (4,00 g, 12,1 mmol), 4-(hidróxi metil) imidazol II-1 (1,20 g, 12,2 mmol), 8-hidróxi quinolina (0,176 g, 1,21 mmol) e  $K_2CO_3$  (1,69 g, 12,2 mmol) em DMSO (12 mL) foi desgaseificada antes de ser carregada com CuI (0,230 g, 1,21 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a  $130^\circ C$  durante a noite. Água e EtOAc foram adicionados. A mistura foi filtrada. A camada orgânica foi separada, a seguir aplicada a uma coluna de sílica gel, que foi eluída com 0-5% de MeOH em  $CH_2-Cl_2$  para fornecer 4-hidróxi metil 1-(4-iodofenil) imidazol I-1 (0,810 g). MS 301,2 (M+H).

## Etapa 2:

O composto 4-hidróxi metil 1-(4-iodofenil) imidazol I-1 (0,810 g, 2,70 mmol) foi dissolvido em  $SOCl_2$  (6 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 15 min. Foi então concentrada sob vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc e 5% de  $NaHCO_3$  aq. A camada orgânica foi separada, seca sobre  $Na_2SO_4$ , concentrada sob vácuo para fornecer 4-clorometil 1-(4-iodofenil) imidazol 1-3 como um sólido (0,780 g). MS 318,9 e 320,9 (M+H, padrão Cl).

## Etapa 3:

O composto 4-clorometil 1-(4-iodofenil) imidazol 1-3 (0,780 g, 2,45 mmol) foi dissolvido em DMF (10 mL). À solução,  $\text{NaN}_3$  (0,520 g, 8,00 mmol) foi adicionado. Após ser agitado em temperatura ambiente durante a noite, água e EtOAc foram adicionados. A camada orgânica foi separada, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada sob vácuo para fornecer 4-azido metila 1-(4-iodofenil) imidazol 1-4 como sólido (0,725 g). MS 326,0 (M+H).

## 10 Etapa 4:

Uma solução de 4-azidometil 1-(4-iodofenil) imidazol 1-4 (0,725 g, 2,23 mmol) sobre Ra-Ni (50% de pasta aq., 300 mg) em MeOH (12 mL) foi hidrogenada sob  $\text{H}_2$  de balão por 3 h. A mistura foi filtrada através de CELITE. O filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer 4-amino metil 1-(4-iodofenil) imidazol I-2 como um sólido (0,603 g). MS 300,0 (M+H).

## Etapa 5:

A uma mistura de 5-clorotiofeno-2-ácido carboxílico 1-5 (0,346 g, 2,13 mmol), 4-amino metil 1-(4-iodofenil) imidazol I-2 preparada acima (0,578 g, 1,93 mmol) e TEA (0,670 mL, 4,82 mmol) em DMF (10 mL), BOP (1,03 g, 2,33 mmol) foi adicionado. A mistura foi então agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água e EtOAc foram adicionadas. A camada orgânica foi separada, lavada com 5% de  $\text{NaHCO}_3$ , seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada sob vácuo para fornecer 5-cloro-N-((1-(4-iodofenil)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 como um sólido (0,832 g), que se verificou ser puro o suficiente para a reação seguinte. MS 443,9 e 445,9 (M+H, padrão Cl).

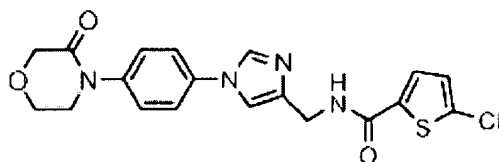


## Etapa 6:

Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenil)-1H-imidazol-4-ila) metil) tiofeno-2-carboxamida 1-6 preparada acima (0,270 g, 0,609 mmol), 2-hidróxi piridina 1-7 (0,115 g, 1,21 mmol), 8-hidróxi quinolina (0,041 g, 0,283 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,333 g, 2,41 mmol) em DMSO (2 mL) foi desgaseificada antes de ser carregada com CuI (0,058 g, 0,305 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título 10 (0,80 g). MS 411,0 e 413,0 (M+H, padrão Cl): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,27 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 4,52 (d, 2H).

## EXEMPLO 2

5-cloro-N-((1-(4-(3-oxomorfolino) fenil)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (11)



20

NaH (60%, 3,2 g, 80 mmol) em um frasco foi lavado com hexano. Ao frasco, resfriado em um banho de gelo, uma solução de etanol amina (4,4 mL, 73 mmol) em dioxano (40 mL) foi adicionado. A mistura foi aquecida em refluxo por 10 min. até que nenhum gás H<sub>2</sub> se desenvolveu. A pasta espessa foi então resfriada em um banho de gelo e uma solução de cloroacetato de etila (8,9 g, 73 mmol) em dioxano (15 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 1 h. Foi então filtrada. O filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer um óleo, que foi

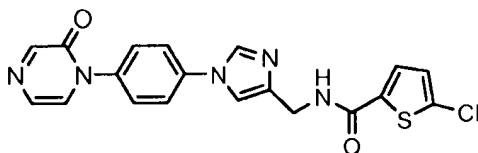
30

purificado por uma coluna de sílica gel curta, eluída com EtOAc/MeOH (95/5) para fornecer 3-morfolinona como um sólido branco (1,9 g).

Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenil)-1H-imidazol-4-ila) metil)tiofeno-2-carboxamida 1-6 preparada no Exemplo 1 (33 mg, 0,074 mmol), 3-morfolinona preparada acima (22 mg, 0,218 mmol), 8-hidróxi quinolina (7 mg, 0,048 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mg, 0,217 mmol) em DMSO (0,5 mL) foi desgaseificada antes de ser carregada com CuI (14 mg, 0,073 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (3 mg). MS 417,0 e 419,0 (M+H, padrão Cl).

### EXEMPLO 3

5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopirazin-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (12)



20

A uma solução de cloridreto de glicinamida (1,10 g, 10,0 mmol) em 5 N NaOH (6 mL) em temperatura ambiente, glioxal (40% em H<sub>2</sub>O, 1,5 mL, 13,1 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O produto foi extraído a partir da solução aquosa com nBuOH, e o extrato de nBuOH foi concentrado sob vácuo para fornecer 2-hidróxi pirazina como um sólido branco (0,20 g).

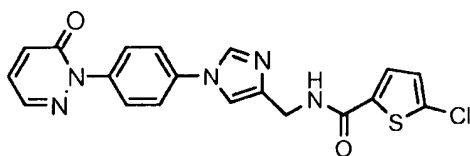
Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenil)-1H-imidazol-4-ila) metil) tiofeno-2-carboxamida 1-6 preparada

30

no Exemplo 1 (100 mg, 0,23 mmol), 2-hidróxi pirazina preparada acima (43 mg, 0,45 mmol), 8-hidróxi quinolina (15 mg, 0,10 mmol) e  $K_2CO_3$  (123 mg, 0,89 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada antes de ser carregada com CuI (21 mg, 0,11 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (15 mg). MS 412,0 e 414,0 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 4

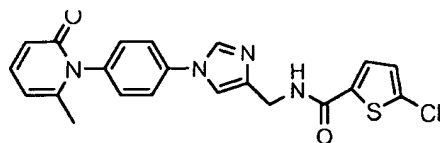
5-cloro-N-((1-(4-(6-oxopiridazin-1-(6H)-ila) fenila) 1H-imidazol-4-ila) metil) tiofeno-2-carboxamida (13)



Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenil)-1H-imidazol-4-il) metil) tiofeno-2-carboxamida 1-6 preparada no Exemplo 1 (100 mg, 0,23 mmol), 3-hidróxi piridazina (43 mg, 0,45 mmol), 8-hidróxi quinolina (15 mg, 0,10 mmol) e  $K_2CO_3$  (123 mg, 0,89 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada antes de ser carregada com CuI (19 mg, 0,10 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (15 mg). MS 412,0 e 414,0 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 5

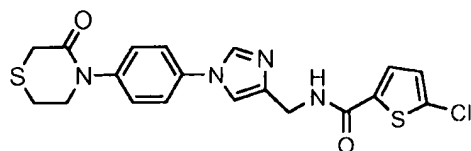
5-cloro-n-((1-(4-(6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (14)



5 Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenil)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (100 mg, 0,22 mmol), 2-hidróxi-6-metil piridina (60 mg, 0,55 mmol), 8-hidróxi quinolina (20 mg, 0,14 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (140 mg, 1,01 mmol) em DMSO (3 mL) foi desgaseificada com Ar antes  
10 de ser carregada com CuI (28 mg, 0,15 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (4 mg). MS 425,1 e 427,1 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 6

15 5-cloro-N-((1-(4-(3-oxotiomorfolino) fenil)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (15)



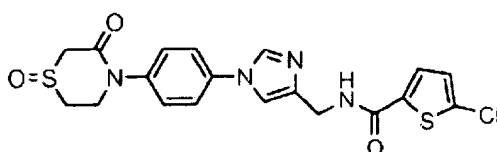
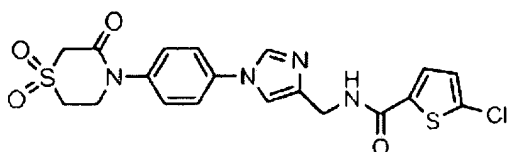
20

Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenil)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 preparada no Exemplo 1 (230 mg, 0,518 mmol), 3-tiomorfolinona (121 mg, 1,03 mmol), 1,2-trans-diaminocicloexano (26 uL, 0,21 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (220 mg, 1,04 mmol) em dioxano (2 mL) foi  
25 desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (40 mg, 0,21 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 110°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (58 mg). MS 433,1 e 435,0 (M+H, padrão Cl).  
30

**EXEMPLO 7**

5-cloro-N-((1-(4-(1,1-dioxo-3-oxotiomorfolino) fenil)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (16) e

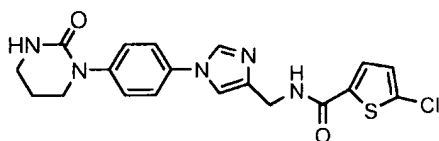
5-cloro-N-((1-(4-(1,3-dioxotiomorfolino) fenil)-1H-imidazol-4-ila) metila)tiofeno-2-carboxamida (17)



A uma solução de 5-cloro-N-((1-(4-(3-oxotiomorfolino) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida preparada no Exemplo 6 (56 mg, 0,13 mmol) em acetona (3 mL) em temperatura ambiente, mCPBA (38 MG, 70-77%, 0,15 mmol) foi adicionado. Foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. HPLC mostrou formação da sulfona e sulfóxido em uma razão de 2 para 1. A solução foi concentrada sob vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC para fornecer a sulfona (6 mg) e o sulfóxido (3 mg). MS 465,0 e 467,0 (M+H, padrão Cl) para a sulfona e 449,1 e 451,0 (M+H, padrão Cl) para o sulfóxido.

**EXEMPLO 8**

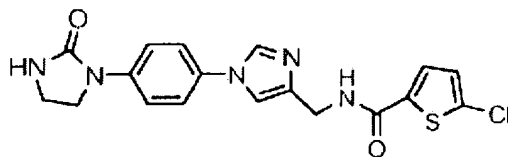
5-cloro-N-((1-(4-(2-oxo-tetraidropirimidin-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida (18)



Uma mistura de 5-cloro-N-((-1-(4-iodofenil)-1H-imidazol-4-ila) metila)tiofeno-2-carboxamida 1-6 preparado no exemplo 1 (80 mg, 0,18 mmol), tetraidro-2-pirimidinona (54 mg, 0,54 mmol), 1,2-trans-diamino cicloexano (13 µL, 0,11 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg, 0,47 mmol) em dioxano (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (20 mg, 0,11 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 110°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (4 mg). MS 416,1 e 418,1. (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 9

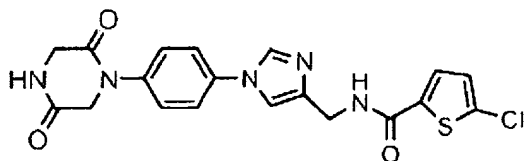
5-cloro-N-((1-(4-(2-oxomidazolidin-1-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (19)



Uma mistura de 5-cloro-N-((-1-(4-iodofenil)-1H-imidazol-4-ila) metila)tiofeno-2-carboxamida 1-6 preparado no exemplo 1 (80 mg, 0,18 mmol), etileno uréia (40 mg, 0,47 mmol), 1,2-trans-diamino cicloexano (15 µL, 0,12 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0,72 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (20 mg, 0,11 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 110°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (5 mg). MS 402,1 e 414,1. (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 10

5-cloro-N-((1-(4-(2,5-dioxopiperazin-1-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (20)

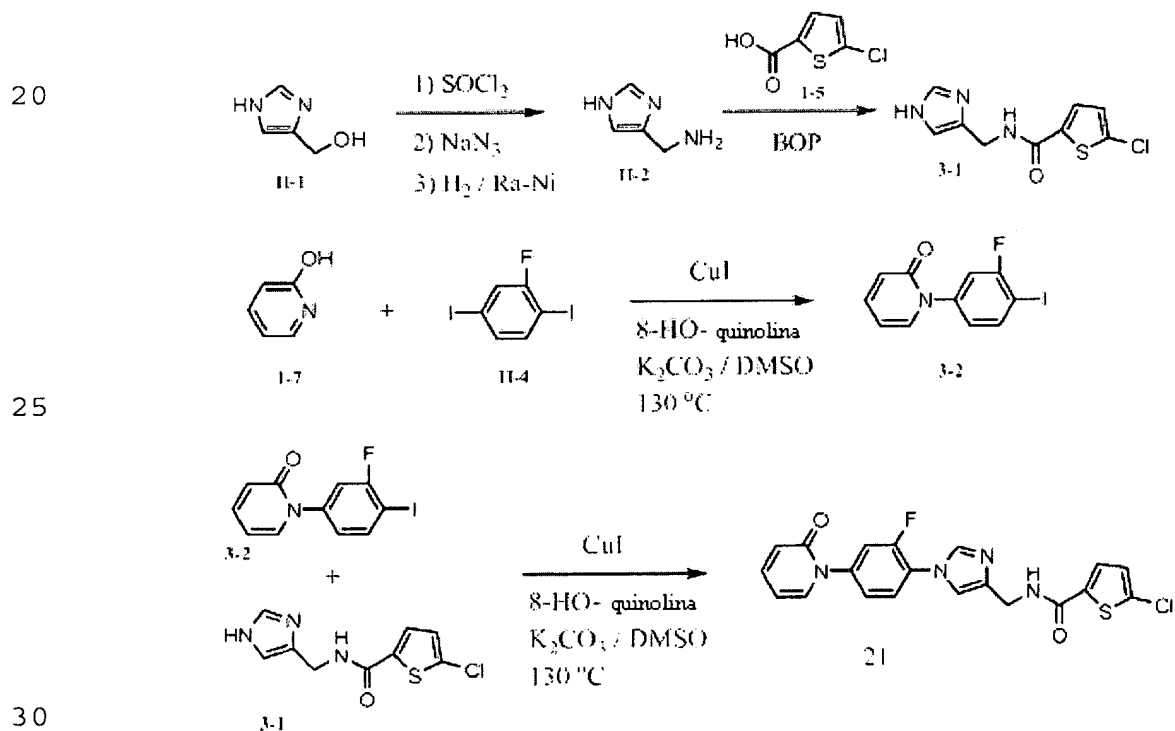


Uma mistura de 5-cloro-N-((1-((4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 preparado no exemplo 1 (80 mg, 0,18 mmol), anidrido de glicina (40 mg, 0,35 mmol), 1,2-trans-diaminocicloexano (30  $\mu$ L, 0,24 mmol) e  $K_2CO_3$  (100 mg, 0,72 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (20 mg, 0,11 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 110°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (10 mg). MS 430,1 e 432,1 (M+H, padrão Cl).

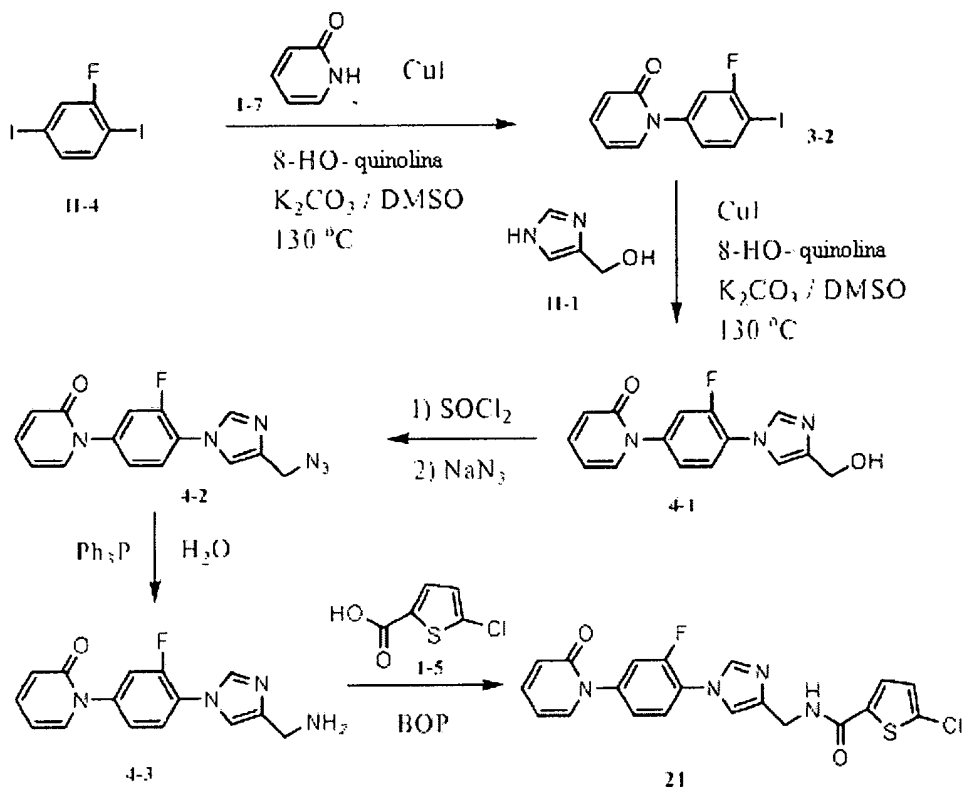
#### EXEMPLO 11

5-cloro-N-((1-((2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (21)

#### ESQUEMA 3



## ESQUEMA 4



Uma mistura de 2,5-diiodofluorobenzeno II-4 (2,00 g, 5,75 mmol), 2-hidróxi piridina I-7 (0,546 g, 5,75 mmol), 8-hidróxi quinolina (0,083 g, 0,57 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,00 g, 7,25 mmol) em DMSO (10 mL) foi desgaseificada antes de ser carregada com CuI (0,109 g, 0,57 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a  $130^\circ\text{C}$  durante a noite. Água e EtOAc foram adicionados. A mistura foi filtrada. A camada orgânica foi separada, a seguir aplicada a uma coluna de sílica gel, que foi eluída com 0-70% de EtOAc em hexano para fornecer 1-iodo-2-flúor-4-(2-oxopiridin-1(2H)-ila)benzeno 3-2 (0,820 g). MS 315,8 (M+H).

A uma suspensão de 4-hidróxi metilimidazol II-1 (1,09 g, 11,1 mmol) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12 mL),  $\text{SOCl}_2$  (5 mL) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente por 30 min., a suspensão se tornou clara. Após agitar por um período adicional de 2 h, a solução foi concentrada sob



vácuo para fornecer um sólido, que foi então dissolvido em DMF (15 mL). À solução  $\text{NaN}_3$  (2,16 g, 33,2 mmol) foi adicionado. Após a mistura ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, água e EtOAc foram adicionados, a seguir 5%  $\text{NaHCO}_3$  aq. Foi também adicionado. A camada orgânica foi separada, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada sob vácuo para fornecer 4-azidometil imidazol como um sólido (0,759 g). MS 124,1 (M+H).

Uma mistura de 4-azidometil imidazol preparada acima (0,759 g, 6,17 mmol) e Ra-Ni (50% de pasta em  $\text{H}_2\text{O}$ , 900 mg) em MeOH (15 mL) foi hidrogenada sob balão de  $\text{H}_2$  durante a noite. A mistura foi então filtrada através de CELITE. O filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer 4-amino metil imidazol II-2 (0,604 g).

A uma solução de 5-clorotiofeno-2-ácido carboxílico 1-5 (1,10 g, 6,76 mmol) e TEA (2,0 mL, 14,4 mmol) em DMF (12 mL), BOP (3,30 g, 7,45 mmol) foi adicionado. Após ser misturado por 5 min., a solução foi adicionada ao composto 4-aminometil imidazol II-2 preparado acima (0,604 g, 6,22 mmol) em um frasco de fundo redondo. A mistura foi então agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi purificada por HPLC para fornecer 5-cloro-N-((1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida 3-1 (1,52 g). MS 242,0 e 244,0 (M+H, padrão Cl).

Uma mistura de 5-cloro-N-((1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida 3-1 preparada acima (0,940 g, 2,64 mmol), 1-iodo-2-flúor-4-(2-oxopiridin-1(2H)-ila) benzeno 3-2 preparado acima (0,820 g, 2,60 mmol), 8-hidróxi quinolina (0,066 g, 0,45 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,630 g, 4,56 mmol) em DMSO (8 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser

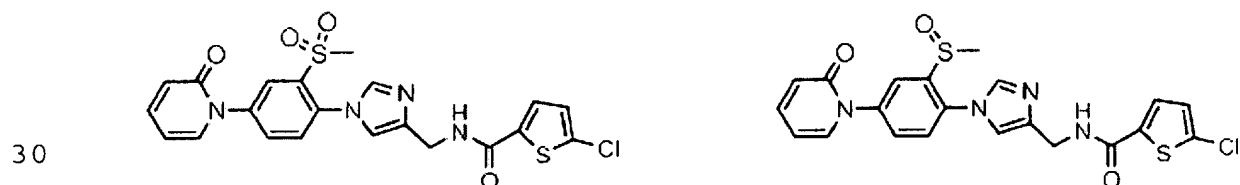
carregada com CuI (0,090 g, 0,47 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (0,480 g). MS 429,0 e 431,0 (M+H, padrão Cl).

5 Alternativamente, como mostrado no esquema 4, 1-iodo-2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) benzeno 3-2 preparado como acima, é tratada com 4-hidróxi metilimidazol II-1 na presença de 8-hidróxi quinolina e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em DMSO. A mistura resultante é desgaseificada antes de ser  
10 carregada com CuI para fornecer 4-hidróxi metil-(2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) imidazol 4-1. O composto 4-1 é tratado com cloreto de tionila para fornecer 4-clorometila-(2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) imidazol que é então tratado com NaN<sub>3</sub> para resultar em 4-  
15 azidometil-(2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) imidazol 4-2. A azida 4-2 é reduzida com Ph<sub>3</sub>P para fornecer 4-aminometila-(2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila) imidazol 4-3. O composto 4-3 é então tratado com 5-clorotiofeno-2-ácido carboxílico 1-5 para fornecer o  
20 composto título 21.

### Exemplo 12

5-cloro-N-((1-(2-(metil sulfonila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (22) e

25 5-cloro-N-((1-(2-(metil sulfinila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (23)

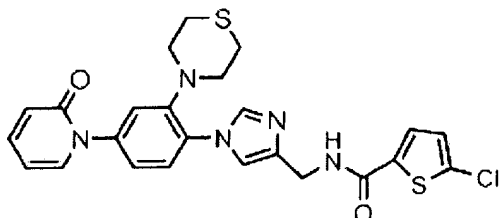


Uma solução de 5-cloro-N-((1-(2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 21 preparada no Exemplo 11 (96 mg, 0,22 mmol) e NaSMe (68 mg, 0,97 mmol) em DMSO (2 mL) foi aquecida a 80°C por 1 h. A mistura foi purificada por HPLC para fornecer 5-cloro-N-((1-(2-(metiltio)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (16 mg). MS 457,0 e 459,0 (M+H, padrão Cl).

A uma solução de 5-cloro-N-((1-(2-(metiltio)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida preparado acima (16 mg, 0,035 mmol) em acetona (1 mL), mCPBA (70%, 12 mg, 0,049 mmol) foi adicionada. Após ser agitada em temperatura ambiente por 30 min, a mistura foi purificada por HPLC para fornecer o sulfóxido (5 mg) e sulfona (3 mg). MS 473,0 e 475,0 (M+H, padrão Cl) para sulfóxido e 489,0 e 491,0 (M+H, padrão Cl) para sulfato.

### EXEMPLO 13

5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)-2-tiomorfolinofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (24)

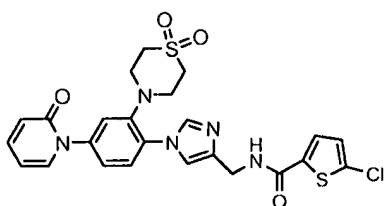


Uma solução de 5-cloro-N-((1-(2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida preparada no exemplo 11 (70 mg, 0,16 mmol) e tiomorfolina (1 mL) em DMSO (1 mL) foi aquecida a 150°C por 3 dias. A mistura foi purificada por HPLC para

fornece o composto título (25 mg). MS 512,0 e 514,0 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 14

5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)-2-(1,1-dioxo-tiomorfolina-4-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (25)

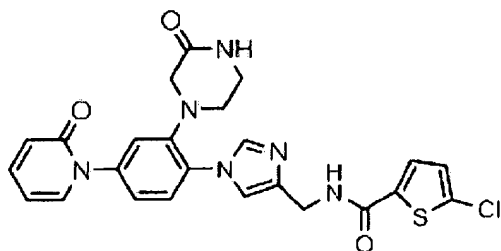


10

A uma solução de 5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)-2-tiomorfolino fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida preparada no exemplo 13 (22 mg, 0,043 mmol) em acetona (2 mL), mCPBA (70%, 32 mg, 0,13 mmol) foi adicionado. Após ser agitado em temperatura ambiente por 2 h., a mistura foi purificada por HPLC para fornecer o composto título (8 mg). MS 544,1 e 546,1 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 15

5-cloro-N-((1-(2-(3-oxopiperazina-1-ila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (26)



25

Uma solução de 5-cloro-N-((1-(2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida preparada no exemplo 11 (70 mg, 0,16

30

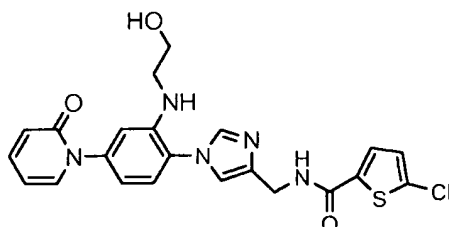
mmol) e 2-oxopiperazina (565 mg, 5,65 mmol) EM DMOS (1 mL) foi aquecida a 150°C por 2 dias. A mistura foi purificada por HPLC para fornecer o composto título (14 mg). MS 509,0 e 511,0 (M+H, padrão Cl).

5

**EXEMPLO 16**

5-cloro-N-((1-(2-(2-hidróxi etil amino)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (27)

10



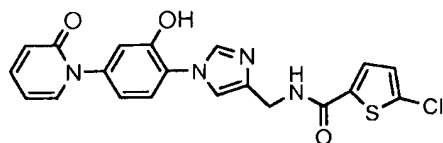
Uma solução de 5-cloro-N-((1-(2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida preparada no exemplo 11 (75 mg, 0,17 mmol) e etanol amina (1,5 ml) em DMSO (1 mL) em um tubo vedado foi aquecida a 150°C durante a noite. A mistura foi purificada por HPLC para fornecer o composto título (13 mg). MS 470,0 e 472,0 (M+H, padrão Cl).

20

**EXEMPLO 17**

5-cloro-N-((1-(2-hidróxi-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (28)

25



Uma solução de 5-cloro-N-((1-(2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida preparada no exemplo 11 (80 mg, 0,19

30

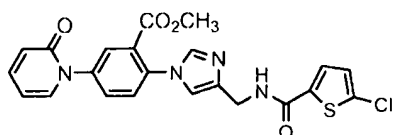
mmol) e 5 N NaOH aq. (0,5 mL, 2,5 mmol) em DMSO (2 mL) em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi purificada por HPLC para fornecer o composto título (5 mg). MS 427,0 e 429,0 (M+H, padrão Cl).

5

**EXEMPLO 18**

5-cloro-N-((1-(2-metóxi carbonila-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (29)

10



A uma solução de ácido 2,5-diiodobenzóico (1,00 g, 2,67 mmol) em MeOH anidro (15 mL) resfriada em um banho de gelo, SOCl<sub>2</sub> (0,50 mL, 6,85 mmol) foi cuidadosamente adicionada (reação exotérmica). Após a adição, a solução foi aquecida em refluxo durante a noite. Foi então concentrada sob vácuo para fornecer 2,5-diiodobenzoato de metila (1,04 g).

20

Uma mistura de 2,5-diiodobenzoato de metila preparada acima (1,04 g, 2,67 mmol), 2-hidróxi piridina 1-7 (0,254 g, 2,67 mmol), 8-hidróxi quinolina (0,077 g, 0,53 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,13 g, 5,33 mmol) em dioxano (8 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (0,101 g, 0,53 mmol). A mistura em tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer 2-iodo-5-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) ácido benzóico (0,220 g). MS 342,0 (M+H).

25

Uma mistura de 2-iodo-5-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) ácido benzóico preparada acima (220 mg, 0,65 mmol), 4-

30

hidróxi metil imidazol II-1 (126 mg, 1,29 mmol), 8-hidróxi quinolina (19 mg, 0,13 mmol) e  $K_2CO_3$  (290 mg, 2,10 mmol) EM DMSO (2 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (25 mg, 0,13 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer 2-(4-(hidróxi metila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) ácido benzóico (92 mg). MS 312,1 (M+H).

A uma solução de 2-(4-(hidróxi metila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) ácido benzóico preparada acima (92 mg, 0,30 mmol) em MeOH (4 mL) e dioxano (2 mL) em temperatura ambiente, (trimetil silila) diazometano (2 M em éter, 0,30 mL, 0,60 mmol) foi adicionada. Após a mistura ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, mais (trimetil silila) diazometano (2M em éter, 0,40 mL, 0,80 mmol) foi adicionado. Depois de agitada por outro dia, a solução foi concentrada sob vácuo para fornecer um resíduo. O resíduo foi dissolvido em  $SOCl_2$  (4 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 20 min. antes de ser concentrada sob vácuo para fornecer um resíduo, que foi então dissolvido em DMF (3 mL). À solução,  $NaN_3$  (65 mg, 1,0 mmol) foi adicionado. Após a mistura ser agitada em temperatura ambiente por 2 h., água e EtOAc foram adicionadas, a seguir 5%  $NaHCO_3$  aq. foi adicionado. A camada orgânica foi separada, seca sobre  $Na_2SO_4$ , concentrada sob vácuo para fornecer 2-(4-(azidometila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) benzoato de metila (25 mg). MS 351,1 (M+H).

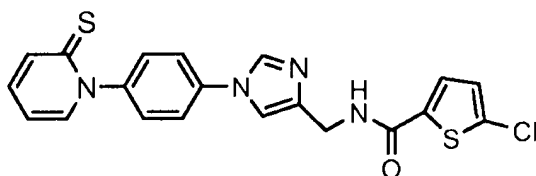
A uma solução de 2-(4-(azidometila)-1H-imidazol-

1-ila)-5-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) benzoato de metila preparada acima (25 mg, 0,071 mmol) em THF (1 mL) e H<sub>2</sub>O (0,025 mL, 1,4 mmol), Ph<sub>3</sub>P (64 mg, 0,24 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer 2-(4-(aminometila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(2-oxopiridina-2(2H)-ila) benzoato de metila como uma mistura bruta, que foi então utilizada na transformação seguinte. MS 325,1 (M+H).

A uma solução de 5-clorotiofeno-2-ácido carboxílico 1-5 (40 mg, 0,25 mmol) e TEA (0,068 mL, 0,49 mmol) em DMF (2 mL), BOP (142 mg, 0,32 mmol) foi adicionado. Após 5 min. de mistura, a solução foi adicionada à amostra 2-(4-(aminometila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) benzoato de metila preparada acima. A mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 1 h antes de ser purificada por HPLC para fornecer o composto título (4 mg). MS 469,0 e 471,0 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 19

5-cloro-N-((1-(4-(2-tioxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2- carboxamida (30)



Uma mistura de 1,4-diiodobenzeno 1-1 (2,00 g, 6,06 mmol), 2-hidróxi piridina 1-7 (0,576 g, 6,06 mmol), 8-hidróxi quinolina (0,088 g, 0,61 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,870 g, 6,30 mmol) em DMSO (8 mL) foi desgaseificada com Ar antes



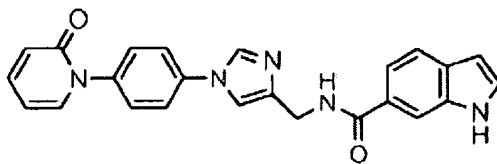
de ser carregada com CuI (0,115 g, 0,61 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Água e EtOAc foram adicionadas. A mistura foi filtrada através de CELITE. A camada orgânica foi separada, então aplicada a uma coluna de sílica gel, que foi eluída com 0-70% de EtOAc em hexano para fornecer 1-(4-iodofenil) piridina-2(1H)-ona como um sólido (0,760 g). MS 298,0 (M+H).

Uma mistura de 1-(4-iodofenil) piridina-2-(1H)-ona preparada acima (0,760 g, 2,56 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (2,15 g, 25,6 mmol) e P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (2,27 g, 10,2 mmol) em dioxano (20 mL) foi aquecida a 80°C durante a noite. Após ser resfriada à temperatura ambiente, água e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foram adicionadas. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob vácuo para fornecer 1-(4-iodofenil) piridina-2(1H)-tiona como um sólido (0,752 g). MS 313,8 (M+H).

Uma mistura de 1-(4-iodofenil) piridina-2(1H)-tiona preparada acima (65 mg, 0,21 mmol), 5-cloro-N-((1H-imidazol-4-ila) tiofeno-2-carboxamida 3-1 preparada no Exemplo 11 (65 mg, 0,18 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mg, 0,54 mmol) em DMSO (2 mL) foi degaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (27 mg, 0,14 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (15 mg). MS 427,0 e 429,0 (M+H, padrão Cl).

#### EXMEPLO 20

N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-1H-indol-6-carboxamida (31)

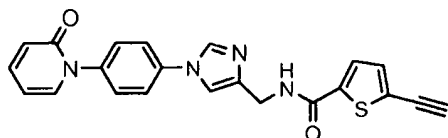


A uma solução de indol-6-ácido carboxílico (85  
5 mg, 0,528 mmol), 4-aminometila 1-(4-iodofenil) imidazol I-2  
preparada no Exemplo 1 (136 mg, 0,455 mmol) e TEA (0,150  
mL, 1,08 mmol) em DMF (4 mL), BOP (280 mg, 0,633 mmol) foi  
adicionada. Após a mistura ser agitada em temperatura  
ambiente durante a noite, água e EtOAc foram adicionadas. A  
10 camada orgânica foi separada, lavada com 5% NaHCO<sub>3</sub> aq.,  
seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob vácuo para fornecer N-  
((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-1H-indol-6-  
carboxamida como uma amostra bruta, que foi utilizada na  
reação seguinte sem purificação adicional. MS 443,0 (M+H).

15 Uma mistura de N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-  
4-ila) metila)-1H-indol-6- carboxamida preparada acima, 2-  
hidróxi piridina 1-7 (130 mg, 1,37 mmol), 8-hidróxi  
quinolina (30 mg, 0,21 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (246 mg, 1,78 mmol) em  
DMSO (2 mL) foi desgaseificada antes de ser carregada com  
20 CuI (43 mg, 0,23 mmol). A mistura em um tubo vedado foi  
aquecida a 130°C durante a noite. Foi então purificada por  
HPLC para fornecer o composto título (50 mg). MS 410,1  
(M+H).

#### EXEMPLO 21

25 5-etinila-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-  
ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-  
carboxamida (32)



Uma mistura de 5-bromo-tiofeno-2-carboxilato de etila (500 mg, 2,13 mmol), trimetil silil acetileno (0,445 mL, 3,2 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (15 mg) e  $\text{CuI}$  (10 mg) em diisopropil amina (10 mL) foi aquecida a 80°C por 2 h. Após ser resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de CELITE, e o filtrado foi derramado em água. O produto foi extraído com EtOAc. A solução de EtOAc foi lavada com salmoura, seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , concentrada sob vácuo para fornecer 5-(2-trimetil silila-etin-1-ila)-tiofeno-2-carboxilato de etila (529 mg). MS 253 (M+H).

A uma solução de 5-(2-trimetil silila-etin-1-ila)-tiofeno-2-carboxilato de etila preparada acima (529 mg, 2,10 mmol) em THF (20 mL), 1N LiOH aq. (7,0 mL, 7,0 mmol) foi adicionada. Após a mistura ser agitada a 40°C durante a noite, ela foi despejada em água. A solução aquosa foi acidificada com 1N HCl até pH 1. O produto foi extraído com EtOAc. A solução de EtOAc foi lavada com salmoura, seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , concentrada sob vácuo para fornecer 5-etinila-tiofeno-2-ácido carboxílico (316 mg). MS 153 (M+H).

Uma mistura de 1-(4-iodofenil) piridin-2(1H)-ona preparada no exemplo 19 (1,00 g, 3,37 mmol), 4-hidróxi metil imidazol II-1 (0,330 g, 3,37 mmol), 8-hidróxi quinolina (0,73 g, 0,50 mmol) em  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,00 g, 7,25 mmol) em DMSO (7 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com  $\text{CuI}$  (0,100 g, 0,52 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Água e EtOAc foram adicionados. A mistura foi filtrada através de CELITE. A camada orgânica foi separada, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado mediante

HPLC para fornecer 1-(4-(4-hidróxi metil)-1H-imidazol-1-ila) fenila)piridina-2(1H)-ona (335 mg). MS 268 (M+H).

A uma suspensão de 1-(4-(4-hidróxi metila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona preparada acima (335 mg, 1,25 mmol) em CH<sub>3</sub>CN (20 mL), SOCl<sub>2</sub> (5,0 mL) foi adicionado. Após a mistura ser agitada em temperatura ambiente por 2 h., foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi então dissolvido em DMF (20 mL). À solução, NaN<sub>3</sub> (244 mg, 3,75 mmol) foi adicionado. Após a mistura ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, água e EtOAc foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com 5% de NaHCO<sub>3</sub> aq., seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob vácuo para fornecer 1-(4-(4-azidometila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona (203 mg). MS 293 (M+H).

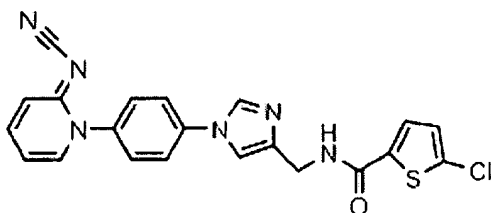
A uma solução de 1-(4-(4-(azidometila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona preparada acima (203 mg, 0,695 mmol) em MeOH (6 mL) e EtOAc (6 mL), SnCl<sub>2</sub> 2H<sub>2</sub>O (343 mg, 1,52 mmol) foi adicionado. Após a mistura ser aquecida até refluxo por 1 h., ela foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC para fornecer 1-(4-(4-(aminometila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona (145 mg). MS 267 (M+H).

A uma solução de 5-etinila-tiofeno-2-ácido carboxílico (83 mg, 0,54 mmol) e TEA (0,15 mL, 1,1 mmol) em DMF (4 mL), HATU (228 mg, 0,60 mmol) foi adicionado. Após ser agitado em temperatura ambiente por 30 min., uma solução de 1-(4-(4-(aminometila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona preparada acima (145 mg, 0,54 mmol) e TEA (0,15 mL, 1,1 mmol) em DMF (8 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a

noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (65 mg). MS 401 (M+H).

#### EXEMPLO 22

(E)-5-cloro-N-((1-(4-(2-(ciano imino) piridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (33)



10

A uma solução de 1-(4-iodofenila) piridina-2(1H)-tiona (180 mg, 0,575 mmol) em CH<sub>3</sub>CN (15 mL), CH<sub>3</sub>I (0,50 mL, 8,0 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer um sólido. O sólido foi dissolvido em CH<sub>3</sub>CN (5 mL). À solução, cianamida (200 mg, 4,76 mmol) e monohidrato de hidrazina (0,100 mL, 2,06 mmol) foram adicionados. Após ser agitado em temperatura ambiente por 2 h., a mistura foi purificada por HPLC para fornecer (E)-(1-(4-iodofenila) piridina-2(1H)-ilideno) cianamida (25 mg).

20

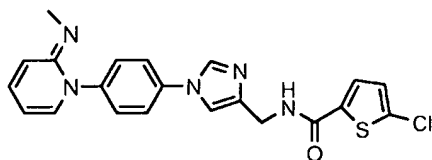
Uma mistura de (E)-(1-(4-iodofenila) piridina-2(1H)-ilideno) cianamida (25 mg, 0,078 mmol), 5-cloro-N-((1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 3-1 (65 mg, 0,18 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mg, 0,54 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (10 mg). MS 435,1 e 437,0 (M+H, padrão Cl).

30

#### EXEMPLO 23

(E)-5-cloro-N-((1-(4-(2-(metilimino) piridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (34)

5



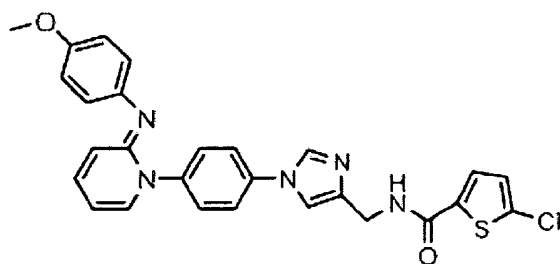
A uma solução de 1-(4-iodofenila) piridina-2(1H)-tiona (98 mg, 0,31 mmol) em CH<sub>3</sub>CN (5 mL), CH<sub>3</sub>I (0,25 mL, 4,0 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer um sólido. O sólido foi dissolvido em MeOH (7 mL). À solução, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (2M em THF, 0,80 mL, 1,6 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi purificada por HPLC para fornecer (E)-N-(1-(4-iodofenil) piridina-2(1H)-ilideno) metanamina (59 mg).

Uma mistura de (E)-N-(1-(4-iodofenila) piridina-2(1H)-ilideno) metanamina (59 mg, 0,14 mmol), 5-cloro-N-((1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 3-1 (63 mg, 0,18 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0,72 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (15 mg). MS 424,1 e 426,1 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 24

(E)-5-cloro-N-((1-(4-(2-(4-metóxi fenil imino) piridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (35)

30



5

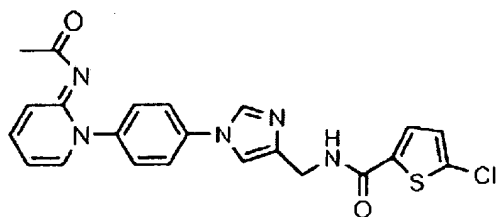
A uma solução de 1-(4-iodofenil)piridina-2(1H)-  
tiona (192 mg, 0,61 mmol) em CH<sub>3</sub>CN (5 mL), CH<sub>3</sub>I (0,40 mL,  
6,4 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura  
ambiente durante a noite, a mistura foi concentrada sob  
10 vácuo para fornecer um sólido. O sólido foi dissolvido em  
DMF (3 mL). À solução, p-anisidina (317 mg, 2,6 mmol) foi  
adicionado. Após ser agitada a 100°C durante a noite, a  
mistura foi purificada por HPLC para fornecer (E)-N-(1-(4-  
iodofenila) piridina-2(1H)-ilideno)-4-metóxi benzenamina  
15 (90 mg).

Uma mistura de (E)-N-(1-(4-iodofenila)p iridina-  
2(1H)-ilideno)-4-metóxi benzenamina (90 mg, 0,17 mmol), 5-  
cloro-N-((1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida  
3-I (62 mg, 0,17 mmol), 8-hidróxi quinolina (14 mg, 0,096  
20 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0,72 mmol) em DMSO (2 mL) foi  
desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (20  
mg, 0,10 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a  
130°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para  
fornecer o composto título (25 mg). MS 516,0 e 518,1 (M+H,  
25 padrão Cl).

#### EXEMPLO 25

(E)-N-((1-(4-(2-(acetil imino) piridina-1(2H)-  
ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila)metila)-5-clorotiofeno-2-  
carboxamida (36)

30



5 A uma solução de 1-(4-iodofenil) piridina-2(1H)-  
tiona (384 mg, 1,23 mmol) em CH<sub>3</sub>CN (10 mL), CH<sub>3</sub>I (0,80 mL,  
12,8 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura  
ambiente durante a noite, a mistura foi concentrada sob  
vácuo para fornecer um sólido. O sólido foi dissolvido em  
10 DMF (6 mL). À solução, NH<sub>3</sub> em MeOH (7N, 3,0 mL, 21,0 mmol)  
e trietil amina (1,5 mL, 10,8 mmol) foram adicionados. Após  
ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, a  
mistura foi purificada por HPLC para fornecer um sólido. O  
sólido foi dissolvido em piridina (3 mL) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). À  
15 solução, cloreto de acetila (0,200 mL, 2,8 mmol) foi  
adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente  
durante a noite, a mistura foi purificada por HPLC para  
fornecer (E)-N-(1-(4-iodofenil) piridina-2(1H)-ilideno)  
acetamida (120 mg).

20 Uma mistura de (E)-N-(1-(4-iodofenil)piridina-  
2(1H)-ilideno) acetamida (120 mg, 0,27 mmol), 5-cloro-N-  
((1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 3-1 (109  
mg, 0,30 mmol), 8-hidróxi quinolina (15 mg, 0,10 mmol) e  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0,72 mmol) em DMSO (2 mL) foi desgaseificada  
25 com Ar antes de ser carregada com CuI (24 mg, 0,12 mmol). A  
mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C por 5 h. Foi  
então purificada por HPLC para fornecer o composto título  
(8 mg). MS 452,0 e 454,0 (M+H, padrão Cl).

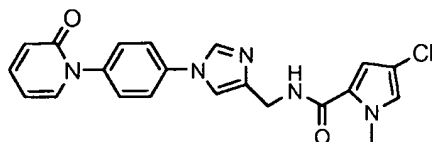
#### EXEMPLO 26

30 4-cloro-1-metila-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-



ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila)  
carboxamida (37)

metila) -1H-pirrol-2-



5

Uma mistura de 1,4-diiodobenzeno 1-1 (4,00 g, 12,1 mmol), 2-hidróxi piridina 1-7 (1,15 g, 12,1 mmol), 8-hidróxi quinolina (176 mg, 1,21 mmol) e  $K_2CO_3$  (1,64 g, 12,6 mmol) em DMSO (16 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (230 mg, 1,21 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Após ser resfriada até a temperatura ambiente,  $H_2O$  e EtOAc foram adicionados. Foi filtrada através de celite. A fase orgânica foi separada, seca sobre  $Na_2SO_4$ , concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica gel, eluída com EtOAc em hexanos (0-70% EtOAc) para fornecer 1-(4-iodofenil) piridina-2(1H)-ona (1130 g).

A uma solução de 1-metila-2-ácido pirrol carboxílico (1,03 g, 8,22 mmol) em MeOH (5 mL) e dioxano (5 mL) em temperatura ambiente, trimetil silil diazometano (2M em éter, 5,0 mL, 10,0 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente por 1 h, a mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer 1-metila-2-pirrol carboxilato de metila como um óleo volátil (1,14 g).

A uma solução de 1-metila-2-pirrol carboxilato de metila (1,14 g, 8,22 mmol) em éter (10 mL) a 0°C,  $SO_2Cl_2$  (0,800 mL, 9,96 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente por 15 min., a mistura foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por uma coluna de

30

sílica gel, eluído com 5% EtOAc em hexano para fornecer 4-cloro-1-metila-1H-pirrol-2-carboxilato de metila (0,13 g). As frações contendo 5-cloro-1-metila-1H-pirrol-2-carboxilato de metila foram adicionalmente purificadas por HPLC para fornecer o 5-cloro-isômero.

A uma solução de 4-cloro-1-metila-1H-pirrol-2-carboxilato de metila (1,30 mg, 0,75 mmol) em MeOH (4 mL), 1N NaOH aq. (3 mL) foi adicionado. Após ser agitado em temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi acidificada com 1N HCl em pH 1-2. O produto foi extraído com EtOAc. A fase de EtOAc foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob vácuo para fornecer 4-cloro-1-metila-1H-pirrol-2-ácido carboxílico como um sólido (111 mg).

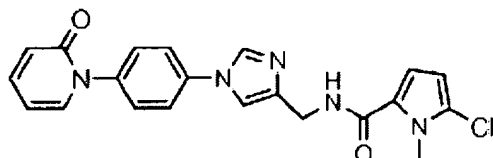
A uma solução de 4-cloro-1-metila-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (55 mg, 0,34 mmol) e trietil amina (0,100 mL, 0,72 mmol) em DMF (2 mL), BOP (217 mg, 0,49 mmol) foi adicionado. Após 5 min. de agitação, uma solução de 4-aminometil imidazol II-2 (100 mg, 1,03 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionada. Após ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi purificada por HPLC para fornecer N-((1H-imidazol-4-ila) metila)-4-cloro-1-metila-1H-pirrol-2-carboxamida (81 mg).

Uma mistura de N-((1H-imidazol-4-ila) metila)-4-cloro-1-metila-1H-pirrol-2-carboxamida (81 mg, 0,23 mmol), 1-(4-iodofenila) piridina-2(1H)-ona (100 mg, 0,33 mmol), 8-hidróxi quinolina (15 mg, 0,10 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (193 mg, 1,40 mmol) em DMSO (2 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (21 mg, 0,11 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (25

mg). MS 408,1 e 410,1 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 27

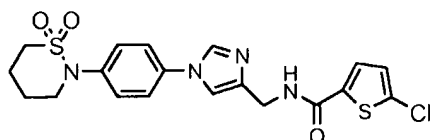
5-cloro-1-metila-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-  
ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-1H-pirrol-2-  
5 carboxamida (38)



O composto título foi preparado de forma análoga à preparação de 4-cloro-1-metila-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-1H-pirrol-2-carboxamida do Exemplo 26. MS 408,1 e 410,1 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 28

4-cloro-N-((1-(4-(1,1-dioxotiomorfolino) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (39)

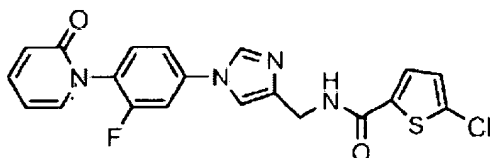


Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (56 mg, 0,10 mmol), 1,4-butanesultam (52 mg, 0,38 mmol), 8-hidróxi quinolina (6 mg, 0,040 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada antes de ser carregada com CuI (10 mg, 0,052 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (10  
mg). MS 451,1 e 453,1 (M+H, padrão Cl).

## EXEMPLO 29

5-cloro-N-((1-(3-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-  
ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-  
carboxamida (40)

5



Uma mistura de 2,5-diiodofluorobenzeno II-4 (2,50  
10 g, 7,18 mmol), cloridreto de 4-hidróxi metil imidazol  
(0,967 g, 7,18 mmol), 8-hidróxi quinolina (0,104 g, 0,717  
mmol) e  $K_2CO_3$  (2,00 g, 14,5 mmol) em DMSO (12 mL) foi  
desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (0,136  
g, 0,716 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a  
15 130°C durante a noite. Após ser resfriada até a temperatura  
ambiente,  $H_2O$  e EtOAc foram adicionados. Foi filtrada  
através de celite. A fase orgânica foi separada, seca sobre  
 $Na_2SO_4$ , concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por  
uma coluna de sílica gel, eluída com MeOH em  $CH_2Cl_2$  (0-5%  
20 de MeOH) para fornecer (1-(3-flúor-4-iodofenila)-1H-  
imidazol-4-ila) metanol (0,39 g).

A uma suspensão de (1-(3-flúor-4-iodofenila)-1H-  
imidazol-4-ila) metanol (0,39 g, 1,23 mmol) em  $CH_3CN$  (7 mL)  
(2,5 mL) foi adicionado. Após a adição, a suspensão se  
25 tornou clara. Foi então concentrada sob vácuo. O resíduo  
foi dissolvido em DMF (7 mL),  $NaN_3$  (0,32 g, 4,92 mmol) foi  
adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente  
durante a noite.  $H_2O$  e EtOAc foram adicionados. A fase  
orgânica foi separada, lavada com 5%  $NaHCO_3$ , seca sobre  
30  $Na_2SO_4$ , concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em

MeOH (6 mL), Ra-Ni (50% de pasta em H<sub>2</sub>O, ~200 mg) foi adicionado. A mistura foi hidrogenada sob H<sub>2</sub> de balão por 2 h. Foi então filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer (1-(3-flúor-4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metanamina como um sólido (0,268 g).

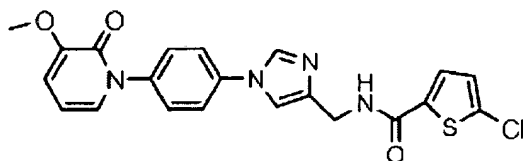
A uma solução de 5-cloro-2-ácido tiofenocarboxílico 1-5 (165 mg, 1,01 mmol) e trietil amina (0,300 mL, 2,16 mmol) em DMF (5 mL), BOP (472 mg, 1,07 mmol) foi adicionado. Após 5 min. de agitação, uma solução de (1-(3-flúor-4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metanamina (268 mg, 0,845 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. H<sub>2</sub>O e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 5% NaHCO<sub>3</sub>, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC para fornecer 5-cloro-N-((1-(3-flúor-4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (83 mg).

Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(3-flúor-4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (83 mg, 0,14 mmol), 2-hidróxipiridina 1-7 (30 mg, 0,31 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura foi aquecida a 130°C em um tubo vedado por 4 h. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (8 mg). MS 429,0 e 431,0 (M+H, padrão Cl).

### EXEMPLO 30

5-cloro-N-((1-(4-(3-metóxi-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-

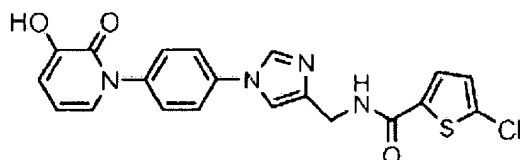
carboxamida (41)



5 Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (150 mg, 0,34 mmol), 3-metóxi-2-hidróxipiridina (85 mg, 0,68 mmol), 8-hidróxi quinolina (20 mg, 0,14 mmol) e  $K_2CO_3$  (100 mg, 0,72 mmol) em DMSO (2 mL) foi desgaseificada com Ar antes  
10 de ser carregada com CuI (25 mg, 0,13 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C por 4 h. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (99 mg). MS 441,0 e 443,0 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 31

15 5-cloro-N-((1-(4-(3-hidróxi-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (42)

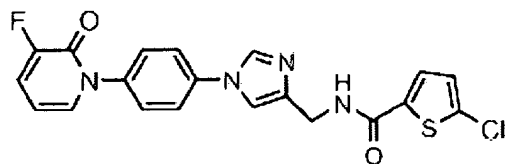


20 A uma solução de 5-cloro-N-((1-(4-(3-metóxi-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (75 mg, 0,14 mmol) em  $CH_2Cl_2$  (4 mL),  $BBr_3$  (0,365 mL, 3,8 mmol) foi adicionada. A mistura foi  
25 agitada em temperatura ambiente por 1 h. Foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC para fornecer o composto título (40 mg). MS 427,0 e 429,0 (M+H, padrão Cl).

30 EXEMPLO 32

5-cloro-N-((1-(4-(3-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-  
ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-  
carboxamida (43)

5

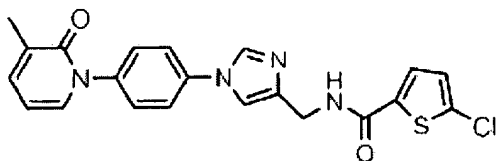


Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-  
imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (66 mg,  
0,15 mmol), 3-flúor-2-hidróxi piridina (46 mg, 0,40 mmol),  
10 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg,  
0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes  
de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em  
um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A  
mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o  
15 composto título (8 mg). MS 429,0 e 431,0 (M+H, padrão Cl).

### EXEMPLO 33

5-cloro-N-((1-(4-(3-metila-2-oxopiridina-1(2H)-  
ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-  
carboxamida (44)

20

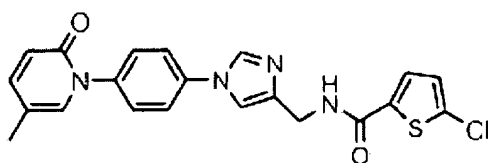


Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-  
25 imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (66 mg,  
0,15 mmol), 2-hidróxi-3- metil piridina (45 mg, 0,41 mmol),  
8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg,  
0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes  
de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em  
30 um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A

mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (10 mg). MS 425,0 e 427,0 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 34

5 5-cloro-N-((1-(4-(5-metila-2-oxopiridina-1(2H)-  
ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-  
carboxamida (45)



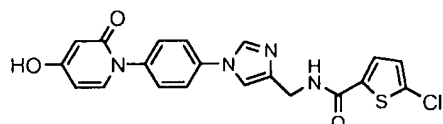
10

Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (56 mg, 0,13 mmol), 2-hidróxi-5-metil piridina (45 mg, 0,41 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (8 mg). MS 425,0 e 427,0 (M+H, padrão Cl).

20

#### EXEMPLO 35

5-cloro-N-((1-(4-(4-hidróxi-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (46)



25

Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (66 mg, 0,15 mmol), 2,4-diidróxi piridina (45 mg, 0,41 mmol), 8-

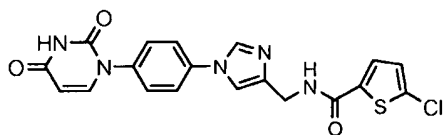
30



hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e  $K_2CO_3$  (50 mg, 0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (6 mg). MS 427,0 e 429,0 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 36

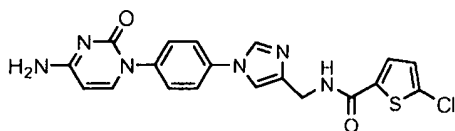
5-cloro-N-((1-(4-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (47)



Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (66 mg, 0,15 mmol), uracila (46 mg, 0,41 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e  $K_2CO_3$  (50 mg, 0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (25 mg). MS 428,0 e 430,0 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 37

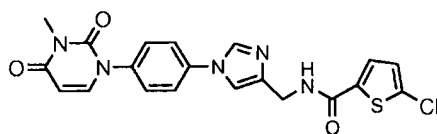
N-((1-(4-(4-amino-2-oxopirimidina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-5-clorotiofeno-2-carboxamida (48)



Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (66 mg, 0,15 mmol), citosina (46 mg, 0,41 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (10 mg). MS 427,1 e 429,1 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 38

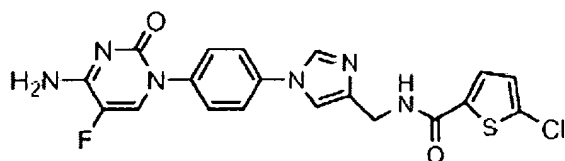
5-cloro-N-((1-(4-3-metila-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (49)



Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (66 mg, 0,15 mmol), 3-metil uracila (60 mg, 0,48 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 mg, 0,43 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (15 mg). MS 442,2 e 4244,2 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 39

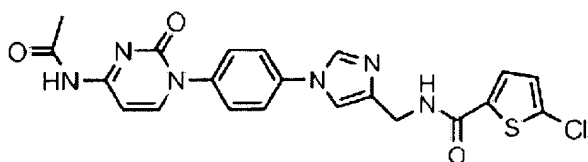
M-((1-(4-(4-amino-5-flúor-2-oxopirimidina-1(2H)-ila)fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila)-5-clorotiofeno-2-carboxamida (50)



5 Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (80 mg, 0,18 mmol), 5-fluorocitosina (60 mg, 0,46 mmol), 8-hidrôxi quinolina (12 mg, 0,083 mmol) e  $K_2CO_3$  (60 mg, 0,43 mmol) em DMSO (2 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser  
10 carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (15 mg). MS 445,2 e 447,0 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 40

15 N-((1-(4-(4-acetamido-2-oxopiridimina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-5-clorotiofeno-2-carboxamida (51)



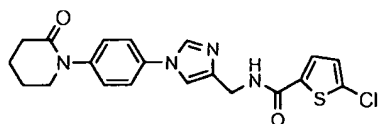
20

Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (80 mg, 0,18 mmol), N4-acetil citosina (65 mg, 0,42 mmol), 8-hidrôxi quinolina (12 mg, 0,083 mmol) e  $K_2CO_3$  (60 mg, 0,43  
25 mmol) em DMSO (2 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título  
30 (3 mg). MS 469,3 e 471,2 (M+H, padrão Cl).

**EXEMPLO 41**

5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiperidina-1-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (52)

5



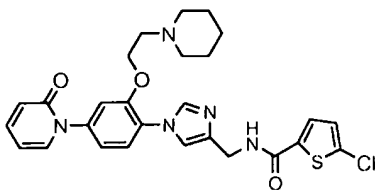
Uma mistura de cloridreto de 1-(4-(4-(aminometila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piperidina-2(1H)-ona (60 mg, 0,20 mmol) e Pd-C (10%, 31 mg) em MeOH (6 mL) foi  
10 hidrogenada sob H<sub>2</sub> de balão durante a noite. Foi então filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer 1-(4-(4-(aminometila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piperidina-2-ona (54 mg).

A uma solução de 5-cloro-tiofeno-2-ácido  
15 carboxílico 1-5 (43 mg, 0,26 mmol) e trietil amina (0,200 mL, 1,43 mmol) em DMF (2 mL), BOP (130 mg, 0,29 mmol) foi adicionada. Após 5 min. de agitação, a solução foi adicionada a uma amostra sólida de 1-(4-(4-(aminometila)-1H-imidazol-1-ila)fenila) piperidina-2-ona (54 mg, 0,18  
20 mmol) em um frasco. Após ser agitada em temperatura ambiente por 2 h., a mistura foi purificada por HPLC para fornecer o composto título (45 mg). MS 415,1 e 417,1 (M+H, padrão Cl).

**EXEMPLO 42**

25 5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)-2-(2-(piperidina-1-ila) etóxi) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (53)

30



Uma mistura de 2-flúor-4-iodoanilina (3,00 g, 12,6 mmol), 2-hidróxi piridina 1-7 (1,20 g, 12,6 mmol), 8-hidróxi quinolina (0,184 g, 1,26 mmol) e  $K_2CO_3$  (3,49 g, 25,3 mmol) em DMSO (20 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (0,241 g, 1,27 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Após ser resfriada até a temperatura ambiente,  $H_2O$  e nBuOH foram adicionados. A fase orgânica foi separada, concentrada sob vácuo para fornecer 1-(4-amino-3-fluorofenil)piridina-2(1H)-ona como um sólido (2,31 g).

A uma solução de anidrido trifluoroacético (10 mL, 71 mmol) em  $CH_2Cl_2$  (25 mL) resfriada a 0°C,  $H_2O_2$  (50% aq., 4,4 mL, 72 mmol) foi adicionada em gotas. Após agitar a 0°C por 1 h., a amostra de 1-(4-amino-3-fluorofenil)piridina-2(1H)-ona (2,31 g, 11,3 mmol) foi adicionada em forma sólida porção por porção. Após adição, a mistura foi gradualmente removida de 0°C até a temperatura ambiente, e foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo. Ao resíduo,  $H_2O$  foi adicionado para induzir precipitação, que foi coleado e seco sob vácuo para fornecer 1-(3-flúor-4-nitrofenil)piridina-2(1H)-ona (1,37 g).

A uma suspensão de 1-(3-flúor-4-nitrofenil)piridina-2(1H)-ona (0,70 g, 2,99 mmol) em THF anidro (6 mL) em temperatura ambiente, uma solução pré-misturada de 1-piperidineetanol (0,40 mL, 3,02 mmol) e NaH (60%, 157 mg, 3,92 mmol) em THF anidro (8 mL) foi adicionado. Após adição, a suspensão se tornou clara. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. HPLC mostrou que a reação estava incompleta. Outra solução pré-misturada de 1-

piperidineetanol (0,40 mL, 3,02 mmol) e NaH (60%, 157 mg, 3,92 mmol) em THF anidro (5 mL) foi adicionada. Após 1 h de agitação, a reação foi concluída. H<sub>2</sub>O e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 5% de NaHCO<sub>3</sub>, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob vácuo para fornecer 1-(4-nitro-3-(2-(piperidina-1-ila) etóxi) fenila) piridina-2(1H)-ona (0,74 g).

Uma mistura de 1-(4-nitro-3-(2-(piperidina-1-ila) etóxi) fenila) piridina-2-(1H)-ona (0,37 g, 1,08 mmol) e Pd-C (10%, 65 mg) em MeOH (15 mL) contendo 6N HCl (0,5 mL) foi hidrogenada em um agitador Parr sob 45 psi de H<sub>2</sub> durante a noite. Foi então filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer 1-(4-amino-3-(2-(piperidina-1-ila) etóxi) fenila) piridina-2(1H)-ona (0,44 g).

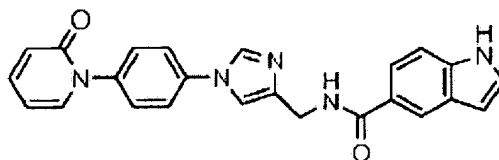
A uma solução de 1-(4-amino-3-(2-(piperidina-1-ila) etóxi) fenila) piridina-2(1H)-ona (0,44 g, 1,08 mmol) em HCl conc. (3 mL) a 0°C, uma solução de NaNO<sub>2</sub> (75 mg, 1,08 mmol) em H<sub>2</sub>O (2 mL) foi adicionada em gotas. Após 30 min. de agitação a 0°C., NaI (0,76 g, 5,07 mmol) em H<sub>2</sub>O (2 mL) foi adicionado. Após ser agitada a 0°C por 30 min., a mistura foi removida até a temperatura ambiente e foi agitada em temperatura ambiente por 4 h. A solução foi basificada com 5 N NaOH até pH 10-12. O produto foi extraído com EtOAc, lavado com 5% NaHCO<sub>3</sub>, seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC para fornecer 1-(4-iodo-3-(2-(piperidina-1-ila) etóxi) fenila) piridina-2(1H)-ona (116 mg).

Uma mistura de 1-(4-iodo-3-(2-(piperidina-1-ila) etóxi) fenila) piridina-2(1H)-ona (116 mg, 0,22 mmol) N-

((1H-imidazol-4-ila) metila)-5-clorotiofeno-2-carboxamida 3-1 (85 mg, 0,24 mmol), 8-hidróxi quinolina (14 mg, 0,10 mmol) e  $K_2CO_3$  (200 mg, 1,45 mmol) em DMSO (3 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (19 mg, 0,10 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (10 mg). MS 538,2 e 540,2 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 43

10 N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-1H-indol-5-carboxamida (54)

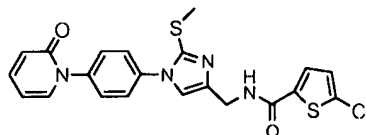


15

A uma solução de indol-5-ácido carboxílico (40 mg, 0,25 mmol) e trietil amina (0,150 mL, 1,08 mmol) em DMF (2, mL), BOP (135 mg, 0,30 mmol) foi adicionado. Após 5 min. de agitação, cloridreto de 1-(4-(4-amino metila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona (53 mg, 0,18 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (30 mg). MS 410,2 (M+H).

#### EXEMPLO 44

25 5-cloro-N-((2-(metiltio)-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (55)



30

A uma suspensão de 2-mercapto-1H-imidazol-4-carboxilato de etila (4,00 g, 23,3 mmol) em acetona (30 mL) em temperatura ambiente, MeI (6 mL, 96,3 mmol) foi adicionado. Durante os primeiros 10 min. de agitação, a suspensão se tornou clara, a seguir se tornou turva à medida que o produto começou a precipitar-se. Após ser agitado em temperatura ambiente durante a noite, o precipitado foi coletado, seco sob vácuo para fornecer 2-(metiltio)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila (3,47 g).

Uma mistura de 1,4-diiodobenzeno 1-1 (4,00 g, 12,1 mmol), 2-(metiltio)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila (2,26 g, 12,1 mmol), 8-hidróxi quinolina (270 mg, 1,86 mmol) e  $K_2CO_3$  (3,40 g, 24,6 mmol) em DMSO (12 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (345 mg, 1,82 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C por 3 dias. Após resfriar,  $H_2O$  e EtOAc foram adicionados. Após ser filtrada através de celite, a fase orgânica foi separada, seca sobre  $Na_2SO_4$ , concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica gel, eluído com EtOAc em hexano (10-35% de EtOAc) para fornecer 1-(4-iodofenila)-2-(metil tio)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila (0,49 g).

A uma solução de 1-(4-iodofenila)-2-(metiltio)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila (0,49 g, 1,26 mmol) em THF anidro (10 mL) em temperatura ambiente,  $LiBH_4$  (2M em THF, 3,2 mL, 6,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite.  $H_2O$  e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 5%  $NaHCO_3$ , seca sobre  $Na_2SO_4$ , concentrada sob vácuo para fornecer 1-(4-iodofenila)-2-(metil tio)-1H-



imidazol-4-ila) metanol (0,41 g).

A uma solução de (1-(4-iodofenila)-2-(metiltio)-1H-imidazol-4-ila) metanol (0,41 g, 1,18 mmol) em dioxano anidro (10 mL), azida de difenil fosforila (0,80 mL, 3,71 mmol) e DBU (0,600 mL, 4,02 mmol) foram adicionados. A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 110°C por 3 h. Após ser resfriada, H<sub>2</sub>O e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 5% de NaHCO<sub>3</sub>, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por uma coluna de sílica gel, eluída com EtOAc em hexano (0-20% de EtOAc) para fornecer 4-(azidometila)-1-(4-iodofenila)-2-(metil tio)-1H-imidazol (0,39 g).

A uma solução de 4-(azidometila)-1(4-iodofenila)-2-(metil tio)-1H-imidazol (0,26 g, 0,70 mmol) em EtOAc (10 mL). Diidrato de cloreto de estanho (II) (0,63 g, 2,8 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida em refluxo por 10 min. Após ser resfriada, 1N NaOH (10 mL) foi adicionado. O precipitado branco foi filtrado através de celite. A fase de EtOAc foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob vácuo para fornecer (1-(4-iodofenila)-2-(metiltio)-1H-imidazol-4-ila) metanamina (127 mg).

A uma solução de 5-cloro-tiofeno-2-ácido carboxílico 1-5 (72 mg, 0,44 mmol) e trietil amina (0,150 mL, 1,10 mmol) em DMF (5 mL), BOP (235 mg, 0,53 mmol) foi adicionado. Após 5 min. de agitação, a solução foi adicionada à amostra de (1-(4-iodofenila)-2-(metil tio)-1H-imidazol-4-ila) metanamina (127 mg, 0,37 mmol) em um frasco. Após ser agitado em temperatura ambiente durante a noite, H<sub>2</sub>O e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 5% de NaHCO<sub>3</sub>, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

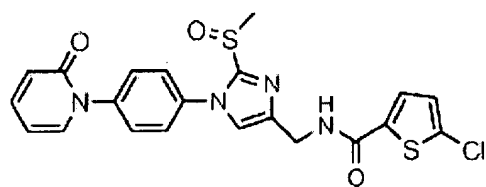
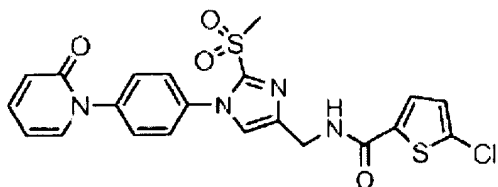
concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH<sub>3</sub>CN (8 mL), H<sub>2</sub>O (10 mL) foi adicionado para induzir precipitação, que foi coletado e seco sob vácuo para fornecer 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-2-(metiltio)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (56 mg).

Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-2-(metiltio)-1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida (56 mg, 0,11 mmol), 2-hidróxi piridina (30 mg, 0,32 mmol), 8-hidróxiquinolina (8 mg, 0,055 mmol), e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0,72 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (22 mg). MS 457,0 e 459,0 (M+H, padrão Cl).

#### EXEMPLO 45

5-cloro-N-((2-(metil sulfonila)-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (56) e

5-cloro-N-((2-(metil sulfinila)-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (57)



25

A uma solução de 5-cloro-N-((2-(metiltio)-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (42 mg, 0,092 mmol) em DMF (3 mL), uma solução de oxona (155 mg, 0,50 mmol) em H<sub>2</sub>O (2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura

30

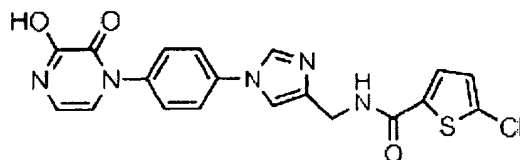
ambiente durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer produtos tanto de sulfona (6 mg) como sulfóxido (5 mg). MS 489,0 e 491,0 (M+H, padrão Cl, para sulfona); 473,0 e 475,0 (M+H, padrão Cl, para sulfóxido).

5

**EXEMPLO 46**

5-cloro-N-((1-(4-(3-hidróxi-2-oxopirazina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila)metila)tiofeno-2-carboxamida (58)

10



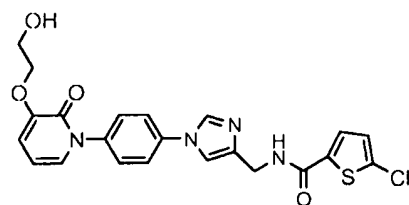
Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (80 mg, 0,18 mmol), pirazina-2,3-diol (50 mg, 0,44 mmol), 8-hidróxi quinolina (12 mg, 0,083 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0,72 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C por 4 h. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (5 mg). MS 428,0 e 430,0 (M+H, padrão Cl).

20

**EXEMPLO 47**

5-cloro-N-((1-(4-(3-(2-hidróxi etóxi)-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (59)

25



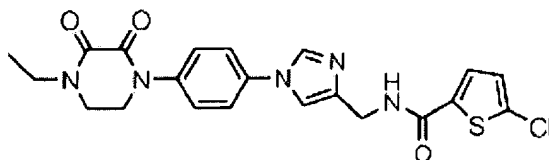
30

Uma mistura de 5-(cloro-N-((1-(4-(3-hidróxi-2-

oxopiridina-1(2H)-ila)-fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (30 mg, 0,070 mmol), 2-bromoetanol (0,020 mL, 0,28 mmol) e CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90 mg, 0,28 mmol) em DMSO (1 mL) foi agitada a 60°C por 1 h. Foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (5 mg). MS 471,0 e 473,0 (M+H, padrão Cl).

**EXEMPLO 48**

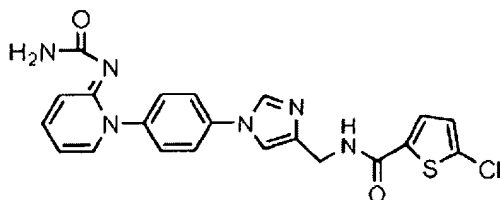
5-cloro-N-((1-(4-(4-etila-2,3-dioxopiperazina-1-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (60)



Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (70 mg, 0,16 mmol), N-etil piperazina-2,3-diona (45 mg, 0,32 mmol), N,N'-dimetil etilenodiamina (0,02 mL, 0,19 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 mg, 0,47 mmol) em DMSO (1 mL) e dioxano (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (20 mg, 0,10 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 110°C durante a noite. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (10 mg). MS 458,1 e 460,1 (M+H, padrão Cl).

**EXEMPLO 49**

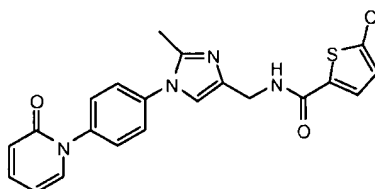
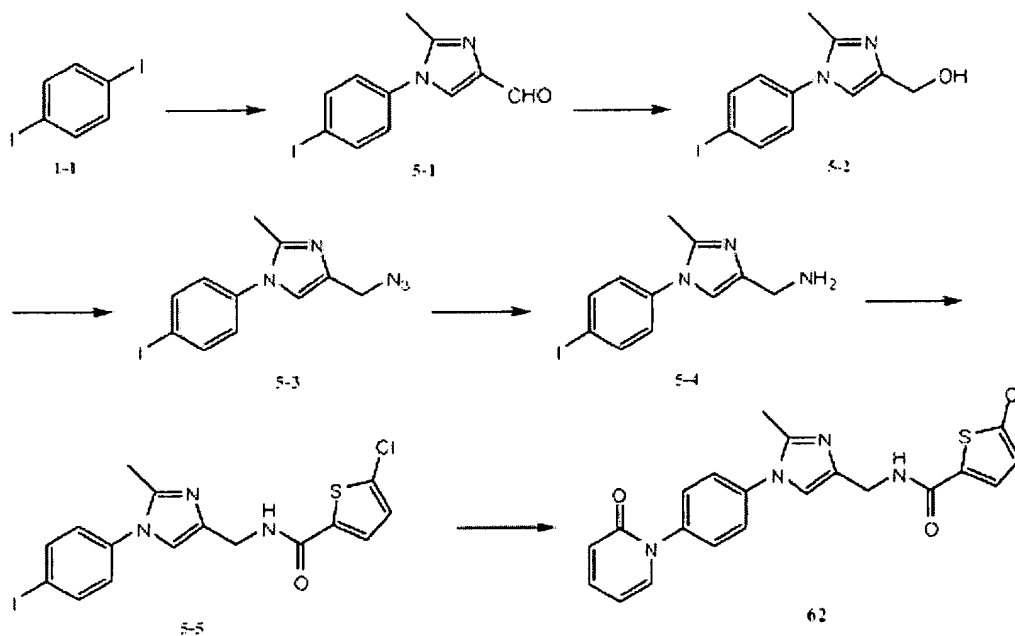
N-((1-(4-(2-(carbamoylimino) piridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-4-clorotiofeno-2-carboxamida (61)



Uma solução de (E)-5-cloro-N-((1-(4-(2-cianamidopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (5 mg, 0,011 mmol) em TFA (0,30 mL) e H<sub>2</sub>O (0,030 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 4 h. Os solventes foram removidos sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC para fornecer o composto título (2 mg). MS 453,0 e 455,1 (M+H, padrão Cl).

**EXEMPLO 50**

5-cloro-N-((2-metila-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (62)

**ESQUEMA 5****Etapa 1:**

A mistura de 1,4-diiodobenzeno 1-1 (600 mg, 1,8 mmol), 2-metila-1H-imidazol-4-carbaldeído (200 mg, 1,8

mmol),  $K_2CO_3$  (503 mg, 3,6 mmol), CuI (105 mg, 0,55 mmol) e 8-hidróxi quinolina (80 mg, 0,55 mol) em 5M DMSO e 5 mL de dioxano em um tubo vedado foi agitada por 2 dias a 120°C. Foi resfriada a rt, e à mesma foi adicionado 60 mL de água.

5 A mistura foi agitada por 30 min. e filtrada através de uma camada de celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo e submetido a HPLC preparativo de fase inversa para isolar 1-(4-iodofenila)-2-metila-1H-imidazol-4-carbaldeído 5-1. MS encontrado para  $C_{11}H_9IN_2O$  (M+H)+ 313,0.

10 Etapa 2:

O composto preparado na etapa acima (140 mg, 0,45 mmol) foi dissolvido em 5 mL de metanol e agitado em rt. Ao mesmo foi adicionado  $NaBH_4$  (26 mg, 0,67 mmol). A mistura foi agitada por 30 min. e submetida a HPLC preparativo para  
15 isolar (1-(4-iodofenil)-2-metila-1H-imidazol-4-ila) metanol 5-2. MS encontrado para  $C_{11}H_{11}IN_2O$  (M+H)+ 315,0.

Etapa 3:

O composto preparado na etapa acima (126 mg, 0,40 mmol) foi dissolvido em 4 mL de acetonitrila seca. Ao mesmo  
20 foram adicionados 20 mL de cloreto de tionila. A mistura foi agitada por 40 min. e concentrada sob vácuo. O resíduo seco foi então dissolvido em 4 mL de DMF seco. Ao mesmo foi adicionado azida de sódio (> 5 eq). A mistura foi agitada em rt por 1 hora e diluída com EtOAc. Foi lavada com  
25 salmoura, quatro vezes, seca, e concentrada sob vácuo para fornecer 4-(azidometila)-1-(4-iodofenila)-2-metila-1H-imidazol bruto 5-3. MS encontrado para  $C_{11}H_{10}IN_5$  (M+H)+ 340,0.

Etapa 4:

30 O composto bruto preparado acima foi dissolvido

em 2 mL de etanol e 2 mL de ácido acético. Pó de ferro (10 eq) foi adicionado. A mistura foi agitada em banho a 90°C por 30 min. Foi diluída com 20 mL de água. A mistura foi bem agitada e filtrada através de uma camada de celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo e submetido a HPLC preparativo para isolar (1-(4-iodofenila)-2-metila-1H-imidazol-4-ila) metanamina 5-4. MS encontrado para  $C_{11}H_{12}IN_3$  (M+H) + 314,0.

#### Etapa 5:

O composto preparado acima foi dissolvido em 50 mL de metanol e tratado com carbonato-MP (10 eq). A mistura foi suavemente agitada por 1 h e filtrada. O filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer a amina livre correspondente (40 mg, 0,13 mmol). Foi dissolvida em 2 mL de DMF. À mesma foi adicionado DIEA (16 uL, 0,15 mmol) e agitada em RT. Enquanto isso, 5-clorotiofeno-2-ácido carboxílico 1-5 (24 mg, 0,15 mmol) foi dissolvido em 2 mL de DMF seco. Ao mesmo foi adicionado DIEA (16 uL, 0,15 mmol) e HATU (57 mg, 0,15 mmol). A mistura foi agitada por 10 min. Foi adicionada à solução agitada da amina livre em DMF. A mistura foi agitada por 20 min. e submetida a HPLC preparativo para isolar 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-2-metila-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 5-5. MS encontrado para  $C_{16}H_{13}ClIN_3OS$  (M+H)+ 458,0, 460,0.

#### Etapa 6:

O composto preparado acima (30 mg, 0,07 mmol) foi dissolvido em 2 mL de DMSO em um tubo vedado. Ao mesmo foram adicionados 2-hidróxi piridina 1-7 (20 mg, 0,21 mmol), carbonato de potássio (48 mg, 0,35 mmol), CuI (8 mg, 0,04 mmol) e 8-hidróxi quinolina (6 mg, 0,04 mmol). A

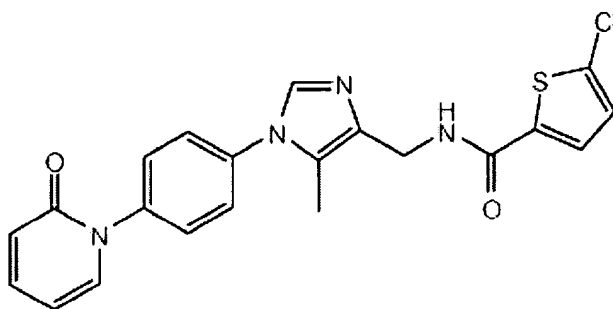
mistura foi agitada em banho a 130°C durante a noite. A mistura foi filtrada e submetida a HPLC preparativo de fase inversa para isolar o composto título. MS encontrado para  $C_{21}H_{17}ClN_4O_2S$  (M+H)<sup>+</sup> 425,1, 427,1.

5

**EXEMPLO 51**

5-cloro-N-((5-metila-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (63)

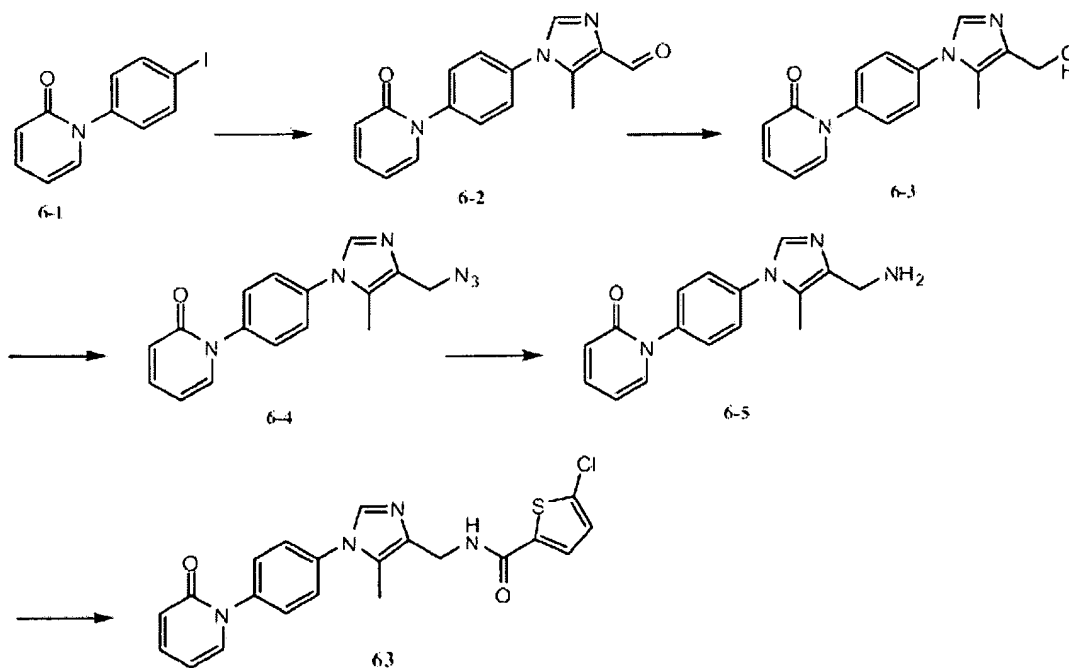
10



15

**ESQUEMA 6**

20



25

**Etapa 1:**

1-(4-iodofenila)piridina-2(1H)-ona 6-1 (200 mg, 0,67 mmol) foi dissolvido em 4 mL de DMSO em um tubo



vedado. Ao mesmo foram adicionados 5-metila-1H-imidazol-4-carbaldeído (300 mg, 2,7 mmol),  $K_2CO_3$  (470 mg, 3,4 mmol), CuI (65 mg, 0,34 mmol) e 8-hidróxi quinolina (50 mg, 0,34 mol). A mistura foi agitada a 130°C por 16 h. A mistura foi diluída com 100 mL de acetonitrila, bem agitada e filtrada através de uma camada de celite. O filtrado foi concentrado e submetido a HPLC prep. para isolar 5-metila-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-carbaldeído 6-2. MS encontrado para  $C_{16}H_{13}N_3O_2$  (M+H)+ 280,1.

10                    Etapa 2:

O composto preparado acima (120 mg, 0,43 mmol) foi agitado em 10 mL de metanol em RT.  $NaBH_4$  (25 mg, 0,64 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 h e submetida a HPLC prep para isolar 1-(4-(4-(hidróxi metila)-5-metila-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona 6-3. MS encontrado para  $C_{16}H_{15}N_3O_2$  (M+H)+ 283,1.

Etapa 3:

O composto preparado acima (80 mg, 0,28 mmol) foi agitado em 4 mL de acetonitrila e 4 mL de cloreto de tionila. A mistura foi agitada por 1 h e concentrada sob vácuo. O resíduo seco foi então dissolvido em 3 mL de DMSO. Ao mesmo foi adicionado azida de sódio (10 eq). A mistura foi agitada por 10 min. e submetida a HPLC prep para isolar 1-(4-(4-(azidometila)-5-metila-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona 6-4. MS encontrado para  $C_{16}H_{14}N_6O$  (M+H)+ 307,1.

Etapa 4:

O composto preparado acima (48 mg, 0,16 mmol) foi dissolvido em 1,5 mL de etanol e 3 mL de ácido acético. Ao mesmo foi adicionado pó de ferro (45 mg, 0,80 mmol). A

mistura foi agitada a 80°C por 20 min. e diluída com água. Foi filtrada e submetida a HPLC prep para isolar 1-(4-(4-(aminometila)-5-metila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona 6-5. MS encontrado para  $C_{16}H_{16}N_4O$  (M+H)+ 281,1.

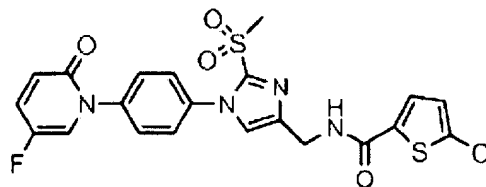
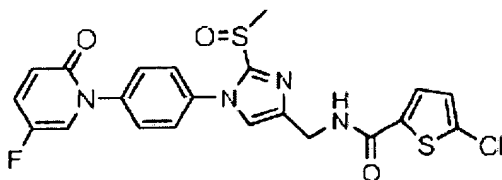
#### Etapa 5:

O composto preparado acima foi dissolvido em 30 mL de metanol e tratado com carbonato-MP (10 eq). A mistura foi suavemente agitada por 1 h e filtrada. O filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer a amina livre correspondente (45 mg, 0,16 mmol). Foi dissolvida em 3 mL de DMF. À mesma foi adicionada DIEA (36 uL, 0,20 mmol) e agitada em RT. Enquanto isso, 5-clorotiofeno-2-ácido carboxílico 1-5 (32 mg, 0,20 mmol) foi dissolvido em 3 mL de DMF seco. Ao mesmo foi adicionado DIEA (36 uL, 0,20 mmol) e HATU (76 mg, 0,20 mmol). A mistura foi agitada por 10 min. Foi adicionada à solução agitada da amina livre em DMF. A mistura foi agitada por 1 h e submetida a HPLC preparativo para isolar o composto título. MS encontrado para  $C_{21}H_{17}ClN_4O_2S$  (M+H)+ 425,1, 427,1.

#### EXEMPLO 52

5-cloro-N-((1-(4-(5-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-2-(metil sulfinila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (64) e

5-cloro-N-((1-(4-(5-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-2-(metil sulfonila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (65)



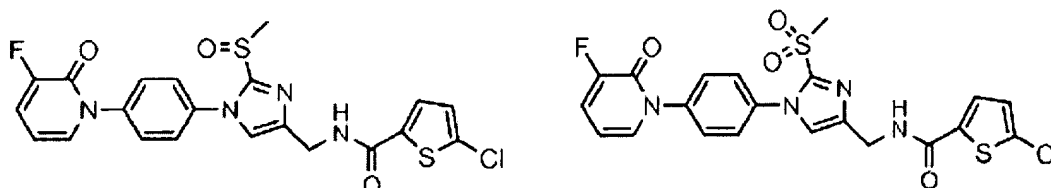
Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-2-metiltio)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (50 mg, 0,10 mmol), 5-flúor-2-hidróxi piridina (30 mg, 0,26 mmol), 8-hidróxiquinolina (10 mg, 0,069 mmol) e  $K_2CO_3$  (70 mg, 0,50 mmol) em DMSO (2 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (14 mg, 0,073 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Após ser resfriada à temperatura ambiente,  $H_2O$  (5 mL) foi adicionada para induzir a precipitação, que foi coletada e seca sob vácuo para fornecer um sólido (38 mg).

A uma solução do sólido (38 mg, 0,080 mmol) em DMF (3 mL), uma solução de oxona (145 mg, 0,47 mmol) em  $H_2O$  (2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer produtos tanto de sulfona (5 mg) como sulfóxido (4 mg). MS 507,0 e 509,0 (M+H, padrão Cl, para sulfona); 491,0 e 493,0 (M+H, padrão Cl, para sulfóxido).

#### EXEMPLO 53

5-cloro-N-((1-(4-(3-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-2-(metil sulfinila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (66) e

5-cloro-N-((1-(4-(3-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-2-(metil sulfonila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (67)



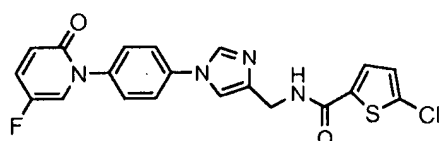
Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-2-metiltio)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida

(50 mg, 0,10 mmol), 3-flúor-2-hidróxi piridina (30 mg, 0,26 mmol), 8-hidróxiquinolina (10 mg, 0,069 mmol) e  $K_2CO_3$  (70 mg, 0,50 mmol) em DMSO (2 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (28 mg, 0,15 mmol). A  
 5 mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Após ser resfriada à temperatura ambiente,  $H_2O$  (5 mL) foi adicionada para induzir a precipitação, que foi coletada e seca sob vácuo para fornecer um sólido (34 mg).

A uma solução do sólido (34 mg, 0,072 mmol) em  
 10 DMF (4 mL), uma solução de oxona (200 mg, 0,65 mmol) em  $H_2O$  (3 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer produtos tanto de sulfona (2 mg) como sulfóxido (4 mg). MS 507,0 e 509,0 ( $M+H$ , padrão Cl, para sulfona); 491,0 e 493,0 ( $M+H$ , padrão Cl, para sulfóxido).  
 15 sulfona); 491,0 e 493,0 ( $M+H$ , padrão Cl, para sulfóxido).

#### EXEMPLO 54

5-cloro-N-((1-(4-(5-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-  
 15 ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (68)

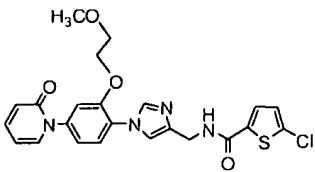
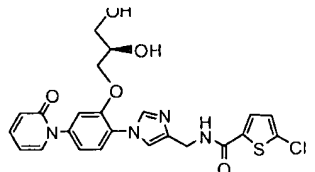
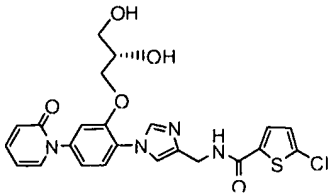


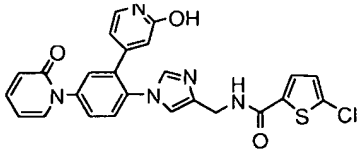
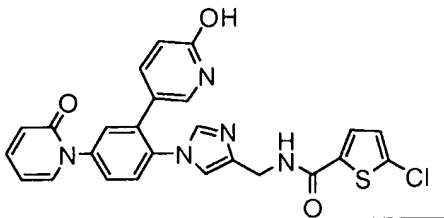
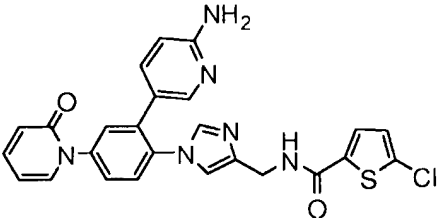
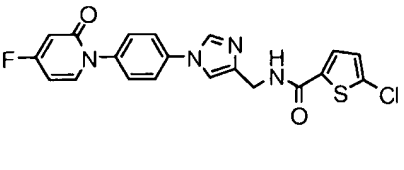
25 Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (66 mg, 0,15 mmol), 5-flúor-2-hidróxi piridina (46 mg, 0,40 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e  $K_2CO_3$  (50 mg, 0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes  
 30 de ser carregada com CuI (15 mg, 0,079 mmol). A mistura em

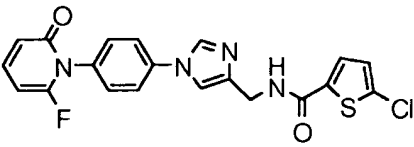
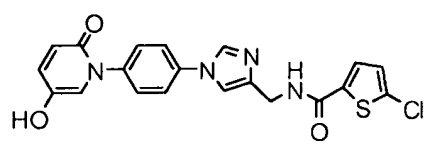
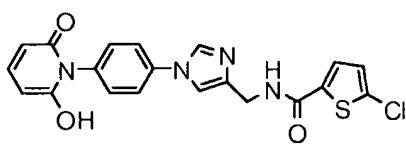
um tubo vedado foi aquecida a 130°C. A mistura foi então purificada por HPLC para fornecer o composto título (6 mg). MS 429,0 e 431,0 (M+H, padrão Cl).

Os compostos na Tabela 1 a seguir podem ser preparados utilizando métodos similares àqueles acima.

Tabela 1:

No.	estrutura	Nome
69		5-cloro-N-((1-(2-(2-metóxi etóxi)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida
70		(R)-5-cloro-N-((1-(2-(2,3-diidroxi propóxi) -4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida
71		(S)-5-cloro-N-((1-(2-(2,3-diidroxi propóxi) -4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida

72		5-cloro-N-((1-(2-(2-hidróxi piridina-4-ila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida
73		5-cloro-N-((1-(2-(6-hidróxi piridina-3-ila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida
74		N-((1-(2-(6-aminopiridina-3-ila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-5-cloro tiofeno-2-carboxamida
75		5-cloro-N-((1-(4-(4-flúor-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila)

		metila) tiofeno-2-carboxamida
76		5-cloro-N-((1-(4-(6-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida
77		5-cloro-N-((1-(4-(5-hidrôxi-2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida
78		5-cloro-N-((1-(4-(6-hidrôxi-2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida

**EXEMPLO 55**

Esse exemplo ilustra métodos para avaliar os compostos da invenção, juntamente com resultados obtidos para tais ensaios. As atividades de fator Xa humano in vitro e in vivo dos compostos inventivos podem ser determinadas por vários procedimentos conhecidos na técnica, como um teste para sua capacidade de inibir a

atividade de fator Xa de plasma humano. As afinidades potentes para inibição de fator Xa humano apresentadas pelos compostos inventivos podem ser medidas por um valor  $IC_{50}$  (em nM). O valor  $IC_{50}$  é a concentração (em nM) do  
5 composto necessária para fornecer 50% de inibição de atividade proteolítica de fator Xa humano. Quanto menor o valor de  $IC_{50}$ , mais ativo (potente) é um composto para inibir a atividade de fator Xa.

Um ensaio in vitro para detectar e medir  
10 atividade de inibição contra Fator Xa é como a seguir:

Determinações de  $IC_{50}$  e  $K_i$ :

Substrato:

O substrato S-2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA-HCl) foi obtido a partir de Diapharma (West Chester, OH).

15 Enzima:

O fator Xa de proteína de plasma humano foi adquirido de Haematologic Technologies (Essex Junction, VT).

Métodos:

20 Determinações de  $IC_{50}$

Todos os ensaios, que são executados em placas de microtítulo de 96 cavidades, medem atividade proteolítica da enzima (fator Xa) seguindo clivagem de um substrato de peptídeo paranitroanilida. O tampão de ensaio utilizado  
25 para ensaios proteolíticos foi solução salina tamponada Tris (20 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM  $CaCl_2$ , 0,1% de albumina de soro bovino (BSA), 5% de sulfóxido de dimetila (DMSO) pH 7,4). Em uma placa de microtítulos de 96 cavidades, o inibidor foi diluído em série para fornecer uma faixa de  
30 concentrações finais de 0.01 nM a 10  $\mu$ M. Conjuntos



duplicatas de cavidades foram ensaiados e cavidades de controle sem inibidor foram incluídas. Enzima foi adicionada a cada cavidade, (concentração de fator Xa = 1 nM), a placa foi agitada por 5 segundos e então incubada por 5 minutos em temperatura ambiente. S2765 foi adicionado (100 uM final) e a placa foi agitada por 5 segundos (volume final em cada cavidade foi de 200 ul). O grau de hidrólise de substrato foi medido em 405 nM em uma leitora de placa Thermomax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) por 2 minutos. As velocidades iniciais de clivagem de substrato (mOD/min), para cada faixa de concentrações de inibidor, foram adaptadas em uma equação de quatro parâmetros utilizando software de análise de dados Softmax. O parâmetro C, derivado do ajuste de curva resultante, correspondeu à concentração para metade máxima de inibição (IC<sub>50</sub>).

#### Determinação de K<sub>i</sub>

O tampão de ensaio para essa série de ensaios foi solução salina tamponada com Hepes (20 mM Hepes, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,1% de PEG-8000, pH 7,4). Em uma placa de microtítulo de 96 cavidades, o inibidor foi diluído em série em um conjunto duplicata de cavidades para fornecer uma faixa de concentrações finais de 5 pM a 3 uM. Os controles sem inibidor (8 cavidades) foram incluídos. A enzima, fator Xa (concentração final = 1 nM) foi adicionada às cavidades. O substrato S-2765 (concentração final = 200 uM) foi adicionado e o grau de hidrólise de substrato foi medido em 405 nM em uma leitora de placa Thermomax por 5 minutos, utilizando software Softmax. Velocidades iniciais (mOD/min) foram analisadas por regressão de quadrados mínimos não linear no software de Placa K<sub>i</sub> (BioKin Ltd.,

Pullman, WA) [Kusmic, e outros, Analytical Biochemistry 281: 62-67, 2000]. O modelo utilizado para ajustar as curvas de resposta-dose de inibidor foi a equação de Morrison. Um  $K_i$  ( $K_i^*$ ) aparente foi determinado. O  $K_i$  geral  
 5 foi calculado utilizando a seguinte equação:

$$K_i = \frac{K_i^*}{1 + \frac{[S]}{K_m}}$$

10 Onde  $[S]$  é concentração de substrato (200  $\mu$ M) e  $K_m$  é a constante Michaelis para S2765.

Os seguintes exemplos apresentaram valores de  $IC_{50}$  de Fator Xa menores ou iguais a 100 nM: 10-12, 14, 15, 18, 21-27, 30, 32, 33-36, 39-45, 47-53, 55-59, 61-62 e 64-  
 15 67.

Os seguintes exemplos apresentaram valores de  $IC_{50}$  de fator Xa maiores do que 100 nM e menores do que 500 nM: 17, 19, 28 e 46.

Os seguintes exemplos apresentaram valores de  
 20  $IC_{50}$  de Fator Xa maiores ou iguais a 500 nM: 13, 16, 20, 29, 31, 37-38, 54, 60 e 63.

#### EXEMPLO 56

O composto 10 foi utilizado na investigação de ratos. Uma dose intravenosa (IV) e oral (PO) do composto 10  
 25 (1,0 e 10 mg/kg, respectivamente) foi preparada. A dose IV foi solubilizada em 50% PEG 300 para fornecer uma concentração final de 1,0 mg/mL com um pH final de 5,13. A dose de PO foi suspensa em 0,5% de metil celulose em uma concentração de 2,0 mg/mL com um pH final de 2,70.

30 Para o estudo com cães e macacos, o composto 10

também foi utilizado. Uma dose IV e PO do composto 10 (1,0 e 5,0 mg/kg, respectivamente) foi preparada. A dose IV foi formulada similarmente àquela utilizada no estudo com ratos (50% de PEG300 em água). A dose PO foi suspensa em 0,5% de metil celulose em uma concentração de 1,0 mg/mL com um pH final de aproximadamente 3,50.

#### Desenho de estudo

Um total de seis ratos machos Sprague-Dawley (n=3/grupo de dosagem) a partir de Charles River Laboratories (Hollister, CA), três cães beagle machos da Marshall BioResources (North Rose, NY) e três macacos machos rhesus foram utilizados. Todos os procedimentos cirúrgicos em rato (cateterizações de veia jugular e femoral) foram executados 8 dias antes da utilização no estudo e ratos foram aclimatados em casa 5 dias antes da utilização. Os cães foram aclimatados em casa pelo menos sete dias antes da utilização e foram retornados à colônia quando da conclusão do estudo. Os estudos com macacos foram conduzidos por um laboratório de contrato fora do local.

Todos os animais ficaram sem alimento a partir da tarde antes do início do estudo até duas horas após a dose (aproximadamente 18 horas). Água foi fornecida ad libitum. Os espaços de todos os animais estavam em um ciclo de 12 horas claro-escuro (6 horas da manhã até 18 horas). Na manhã da experimentação, os animais foram pesados. Linhas de sangue de veia jugular e femoral de ratos (somente IV) foram exteriorizadas e ligadas a orifícios de acesso. Os cães foram pesados e raspados na amostragem de sangue e sítios de dosagem de IV (ao longo das veias de safena e cefálica).

Todos os animais receberam dose com base em pesos individuais com um volume de gavagem PO de 5,0 mL/kg e um volume de dose de bolo IV de 1,0 mL/kg. As amostras de sangue foram obtidas em 3,8% TSC (1:10 diluição) durante um período de 24, 56 e 96 horas pós-dosagem para o rato, cão e macaco, respectivamente. As amostras de sangue foram centrifugadas para plasma com insuficiência de plaqueta, e plasma resultante foi armazenado a -20°C até análise da amostra. Amostras de urina de rato foram coletadas em 200 uL de ácido bórico a 2% a partir de animais no grupo IV em 0 (durante a noite), 10 e 24 horas pós-dose. Nos momentos de coleta, o volume de urina e o consumo de água foram registrados. Amostras de urina foram armazenadas a -20°C até análise de amostra.

#### Análise de amostra

Amostras de urina e plasma foram analisadas para concentração de composto 10 utilizando uma espectrometria de massa tandem de cromatografia líquida (LC/MS/MS). Em resumo, amostras de urina e plasma foram processadas em uma placa de filtro Captiva™ de 96 cavidades (0,2 um, Varian, Inc., Palo Alto, CA). Alíquotas de amostras de plasma foram precipitadas com acetonitrila contendo 500 ng/mL de N-(2-(5-cloropiridina-2-ilcarbaomoíla)-4-metóxi fenila)-4-(N,N-dimetil carbamimidoíla)-2-fluorobenzamida, um padrão interno. Alíquotas de amostras de urina foram diluídas com plasma antes de mistura com acetonitrila contendo padrão interno. A mistura foi submetida a vértice e refrigerada a 4°C por 30 minutos para permitir precipitação completa de proteína. A mistura foi filtrada em uma placa de coleta de 96 cavidades. O filtrado foi injetado em um Seiex API3000

LC/MS/MS equipado com uma fonte de pulverização de turbo-  
íon. O composto 10 e N-(2-(5-cloropiridina-2-  
ilcarbaomoíla)-4-metóxi fenila)-4-(N,N-dimetil  
carbamimodoíla)-2-fluorobenzamida foram separados em uma  
5 coluna C<sub>18</sub> Thermo Hypersil-Keystone Betatsil (4,6 x 100 mm,  
5 µm; Fisher Scientific, Houston, TX). Uma mistura de  
gradiente de fase móvel de 90% de fase móvel A para 40% de  
fase móvel B (programada durante 2,8 minutos). As áreas de  
pico do m/z 411 -> 250 íon de produto (composto 10) foram  
10 medidas contra aquelas de m/z 470 -> 342 íon de produto (N-  
(2-(5-cloropiridina-2-ilcarbamoíla)-4-metóxi fenila)-4-  
(N,N-dimetil carbamimidoíla)-2-fluorobenzamida) em modo de  
íon positivo. A faixa de análise foi de 0,500 a 10.000  
ng/mL.

#### 15 Análise de dados

As concentrações de composto 10 de amostra abaixo  
do limite inferior de quantificação (LLQ) foram reportadas  
como < 0,500 ng/mL. Esses valores foram tratados como zero  
para cálculos farmacocinéticos.

20 Os valores de parâmetro farmacocinéticos do  
composto 10 foram calculados por análise não compartimentar  
dos dados de tempo-concentração de plasma utilizando  
software Watson LIMS (versão 7.1). A constante de taxa de  
eliminação terminal (k) foi calculada como o valor absoluto  
25 da inclinação de regressão linear do logaritmo natural (ln)  
de concentração de plasma versus tempo durante a fase  
terminal do perfil de tempo-concentração de plasma. Os  
valores de meia-vida terminal aparentes (T<sub>1/2</sub>) foram  
calculados como ln(2)/k. Os valores de área sob o perfil de  
30 tempo-concentração de plasma (AUC) foram estimados

utilizando a regra trapezoidal linear. Os valores de  $AUC_{all}$  foram calculados a partir do tempo 0 para o tempo da última concentração detectável. Valores  $AUC_{(0-inf)}$  foram calculados como a soma do  $AUC_{all}$  correspondente e a última concentração detectável dividida por  $k$ . Clearance sistêmica (CL) foi calculada a partir de  $IV \text{ dose}/AUC_{(0-inf)}$ . O volume de distribuição ( $V_z$ ) foi calculado a partir de  $IV \text{ Dose}/[k \cdot AUC_{(0-inf)}]$ . O volume de distribuição em estado constante ( $V_{ss}$ ) foi calculado a partir de  $CL \cdot \text{tempo de residência médio}$ . As concentrações máximas de plasma ( $C_{max}$ ) e tempo para atingir  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) foram registrados como observado. A percentagem de biodisponibilidade oral foi calculada tirando a razão de valores  $AUC_{(0-inf)}$  normalizados em dose ( $AUC/D$ ) após administração IV e PO. Os resultados são mostrados nas Tabelas 2-3 e figuras abaixo.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos do composto em rato, cão e macaco após administração intravenosa determinada por análise não compartimentar

Parâmetro	Unidade	Média $\pm$ SD		
		Rato	Cão	Macaco
Dose	mg/kg	1	1	1
$T_{1/2}$	hr	2.86 $\pm$ 1.40		
$AUC_{all}$	ng*hr/mL	5376 $\pm$ 1186	1615 $\pm$ 360	12550 $\pm$ 5995
$AUC_{(0-inf)}$	ng*hr/mL	5404 $\pm$ 1163	1622 $\pm$ 363	12560 $\pm$ 5998
$V_z$	L/kg	0.757 $\pm$ 0.328	2.73 $\pm$ 2.45	2.31 $\pm$ 1.71
CL	mL/min/kg	3.19 $\pm$ 0.734	10.7 $\pm$ 2.69	1.66 $\pm$ 1.06
$V_{ss}$	L/kg	0.368 $\pm$ 0.026	0.843 $\pm$ 0.288	0.353 $\pm$ 0.059
Dose excretada inalterada na urina	%	0.248 $\pm$ 0.019		

Análise não compartimentar foi executada utilizando software Watson LIMS (versão 7.1).

$T_{1/2}$ : meia-vida terminal

AUC: área sob a concentração de plasma vs. curva

de tempo

Vz: volume de distribuição

CL: clearance sistêmica

Vss: volume de distribuição em estado constante

Tabela 3: parâmetros farmacocinéticos do composto

5 10 em rato, cão e macaco após administração oral determinada por análise não compartimentar

Parâmetro	Unidade	Média ± SD		
		Rato	Cão	Macaco
Dose	mg/kg	10	5	5
$T_{1/2}$	hr	$2.72 \pm 0.29$		
$T_{max}$	hr	$0.250 \pm 0.00$	$0.583 \pm 0.382$	$2.00 \pm 0.00$
$C_{max}$	ng/mL	$28890 \pm 2084$	$2717 \pm 474$	$6041 \pm 1877$
$AUC_{0-12}$	ng*hr/mL	$68510 \pm 12510$	$5464 \pm 1471$	$42140 \pm 17240$
$AUC_{(0-12)}$	ng*hr/mL	$68590 \pm 12490$	$5475 \pm 1475$	$42150 \pm 17250$
$AUC/D$	kg*hr/mL	$6859 \pm 1249$	$1095 \pm 295$	$8430 \pm 3449$
F	%	$127 \pm 23.1$	$68.5 \pm 15.5$	$71.6 \pm 18.1$

15 Análise não compartimentar foi executada utilizando software Watson LIMS (versão 7.1).

$T_{1/2}$ : meia-vida terminal

$T_{max}$ : tempo para atingir concentração máxima de plasma

$C_{max}$ : concentração máxima de plasma

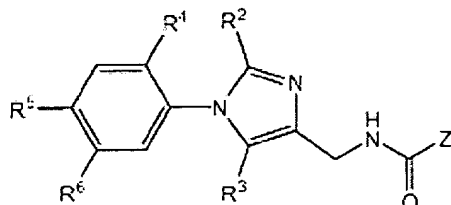
20 AUC: área sob a concentração de plasma vs. curva de tempo

% F: biodisponibilidade absoluta

A presente invenção provê diversas modalidades. É evidente que os exemplos podem ser alterados para fornecer  
 25 outras modalidades da presente invenção. Portanto, será reconhecido que o escopo da presente invenção deve ser definido pelas reivindicações apenas em vez de pelas modalidades específicas, que foram representadas como exemplo.

## REIVINDICAÇÕES

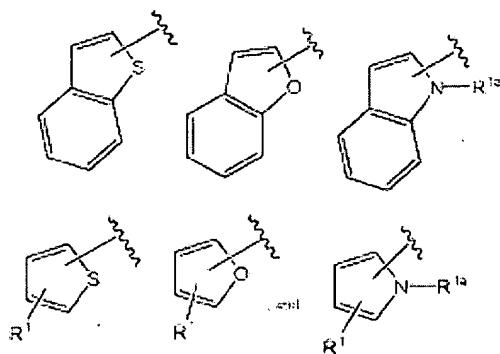
1. Composto caracterizado por ter a seguinte fórmula:



(I)

Onde

Z é selecionado do grupo que consiste em:

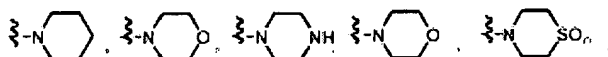
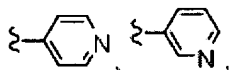


$R^1$  é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila  $C_{1-8}$ , alquenila  $C_{2-8}$  e alquinila  $C_{2-8}$ ;

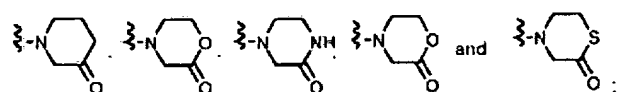
$R^{1a}$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila  $C_{1-4}$ ;

$R^2$  e  $R^3$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila  $C_{1-4}$ ,  $SR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$ ,  $S(O)_2R^{4a}$ ,  $COR^{4a}$ ,  $CO_2R^{4a}$ ,  $CONR^{4a}R^{4b}$ , CN e  $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ .

$R^4$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio,  $OR^{4a}$ ,  $SR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$ ,  $S(O)_2R^{4a}$ ,  $NR^{4a}R^{4b}$ ,  $CO_2R^{4a}$ ,





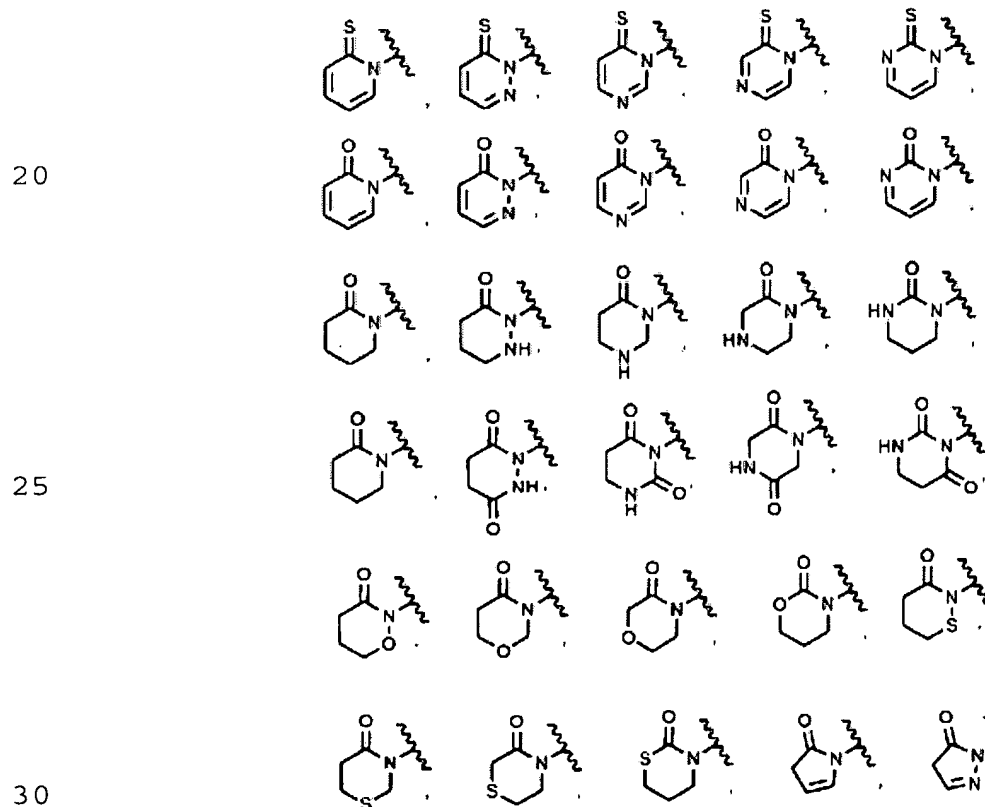


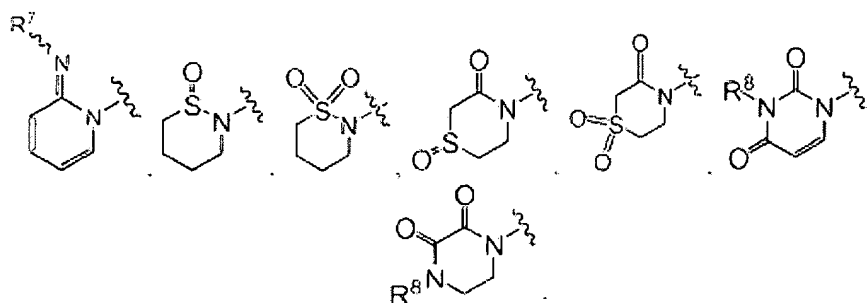
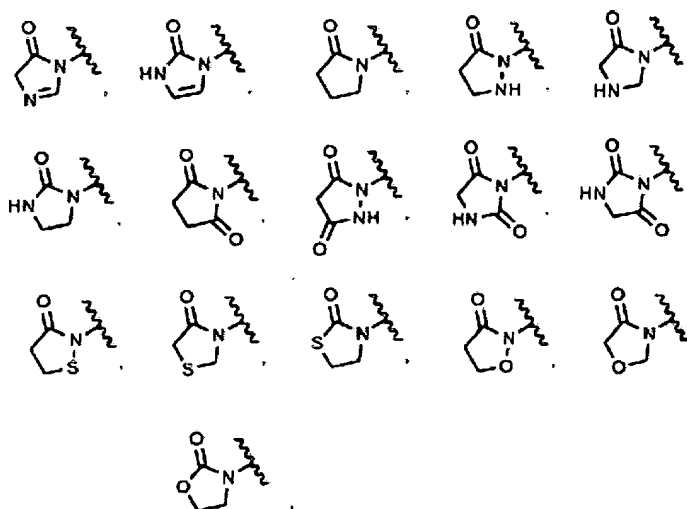
onde cada um desses sistemas de anel é  
5 opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes  
independentemente selecionados do grupo que consiste em  
halogênio, amino, oxo, alquila  $C_{1-8}$ , haloalquila  $C_{1-8}$ ,  
hidróxi, alcóxi  $C_{1-8}$ , heterocicloalquila, heteroarila, e  
heteroarila-alquila  $C_{1-4}$ ;

10 cada um de  $R^{4a}$  ou  $R^{4b}$  é independentemente  
hidrogênio ou alquila  $C_{1-4}$ , opcionalmente substituído com 1  
a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo  
que consiste em halogênio, hidroxila, alcóxi,  
heterociclila, oxo, amino e carboxila;

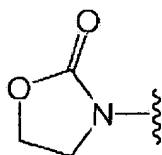
15 O subscrito n é um número inteiro a partir de 0 a  
2;

$R^5$  é selecionado do grupo que consiste em:





onde cada um desses sistemas de anel é  
opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes  
independentemente selecionados do grupo que consiste em  
halogênio, alquila C<sub>1-8</sub>, haloalquila C<sub>1-8</sub>, -NH- C(O)-alquila  
C<sub>1-8</sub>, hidróxi, amino, oxo, alcóxi C<sub>1-8</sub>, heterocicloalquila,  
heteroarila, e heteroarila-alquila C<sub>1-4</sub>, com a condição de  
que quando R<sup>5</sup> é



então não pode haver um substituinte de  
alquila (ou alquila substituída) na  
posição 5 do anel R<sup>5</sup>;

R<sup>6</sup> é selecionado do grupo que consiste em  
hidrogênio, halogênio e alquila C<sub>1-4</sub>;

$R^7$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila  $C_{1-4}$ , ciano, fenila opcionalmente substituída, e  $C(O)R^9$  onde  $R^9$  é alquila  $C_{1-4}$  ou  $NH_2$ ;

$R^8$  é selecionado do grupo que consiste em  
5 hidrogênio e alquila  $C_{1-4}$ ;

a linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres, e pró-medicamentos dos mesmos.

10 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^6$ , são hidrogênio.

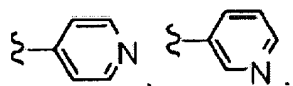
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila  $C_{1-4}$ ,  $SR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$ ,  
15  $S(O)_2R^{4a}$ ,  $COR^{4a}$ ,  $CO_2R^{4a}$ ,  $CONR^{4a}R^{4b}$ , CN e  $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ .

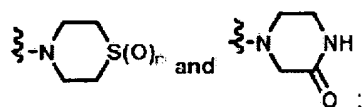
4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metila, -S-metila, -S(O)-metila e -S(O)<sub>2</sub>-metila.

20 5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  é hidrogênio ou metila.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^6$  é hidrogênio ou flúor.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1,  
25 caracterizado pelo fato de que  $R^4$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio,  $OR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$ ,  $S(O)_2R^{4a}$ ,  $NR^{4a}R^{4b}$ ,  $CO_2R^{4a}$ ,



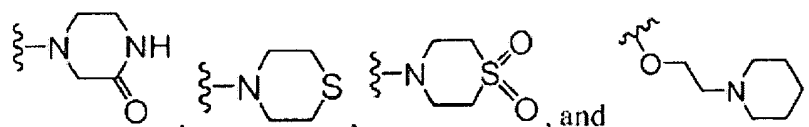
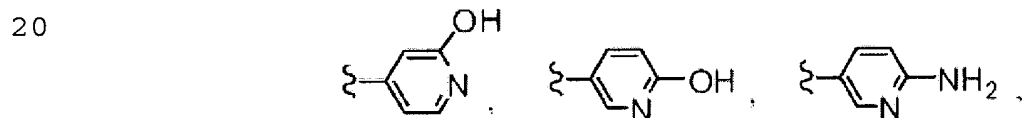


onde cada um desses sistemas de anel é  
 5 opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes  
 independentemente selecionados do grupo que consiste em  
 halogênio, amino, oxo, alquila C<sub>1-8</sub>, haloalquila C<sub>1-8</sub>,  
 hidróxi, alcóxi C<sub>1-8</sub>, heterocicloalquila, heteroarila, e  
 heteroarila-alquila C<sub>1-4</sub>;

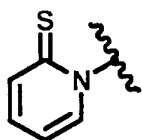
10 o subscrito n é 0, 1 ou 2; e

cada um entre R<sup>4a</sup> ou R<sup>4b</sup> é independentemente  
 hidrogênio ou alquila C<sub>1-4</sub>, opcionalmente substituído com  
 hidroxila, alcóxi, ou heterociclila, e a linha ondulada  
 indica o ponto de fixação ao resto da molécula.

15 8. Composto, de acordo com a reivindicação 7,  
caracterizado pelo fato de que R<sup>4</sup> é selecionado do grupo  
 que consiste em hidrogênio, hidroxila, flúor, S(O)CH<sub>3</sub>,  
 S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -  
 OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH,

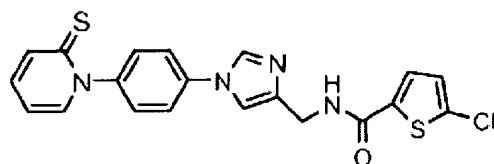


25 9. Composto, de acordo com qualquer uma das  
 reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo  
 fato de que R<sup>5</sup> é



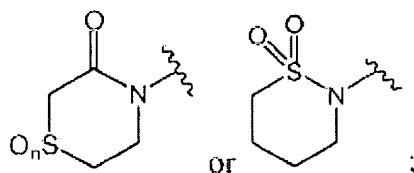
opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, alquila C<sub>1-8</sub>, haloalquila C<sub>1-8</sub>, hidróxi, alcóxi C<sub>1-8</sub>, heterocicloalquila, heteroarila e heteroarila-  
5 alquila C<sub>1-4</sub>.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por ter a fórmula



e sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres e pró-medicamentos dos mesmos.

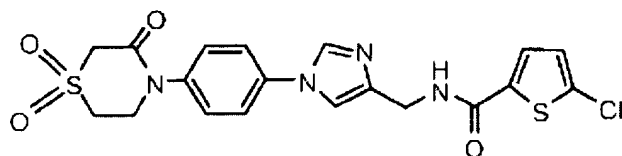
11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo  
15 fato de que R<sup>5</sup> é

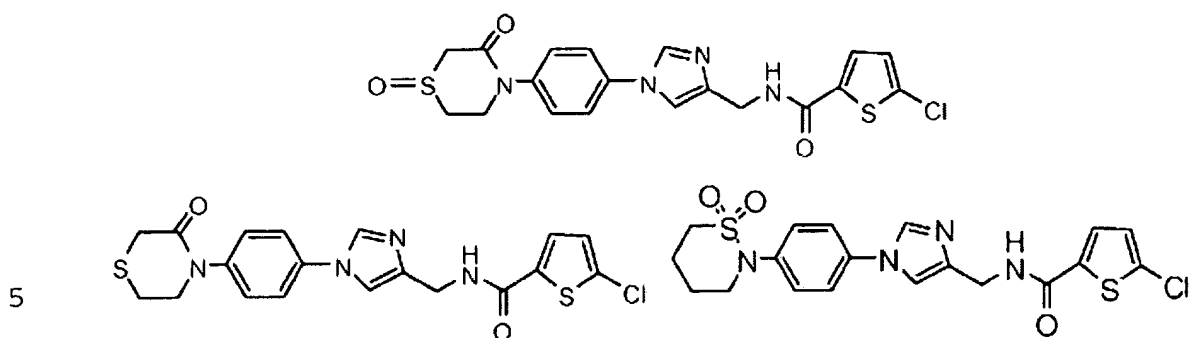


20 opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, alquila C<sub>1-8</sub>, alquila C<sub>1-8</sub>, haloalquila C<sub>1-8</sub>, hidróxi, alcóxi C<sub>1-8</sub>, heterocicloalquila, heteroarila e heteroarila-alquila C<sub>1-4</sub>; e

25 o subscrito n é 0, 1 ou 2.

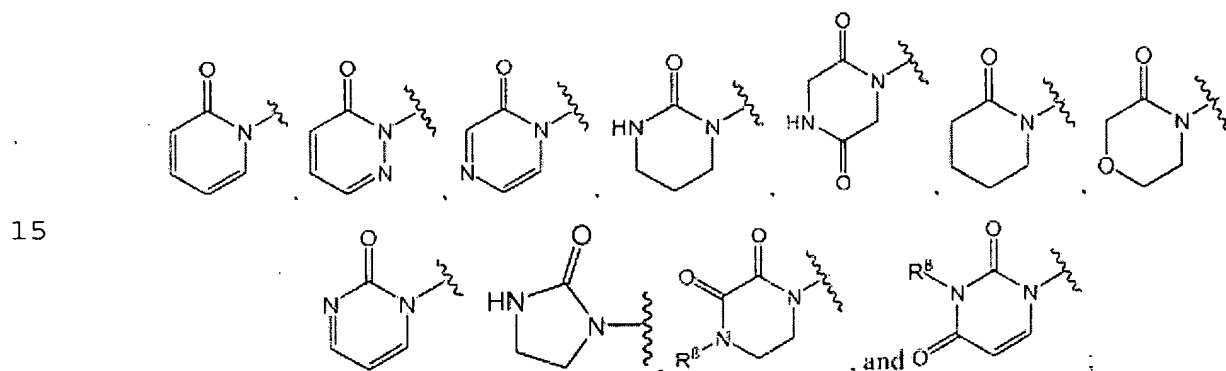
12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por ter a fórmula:





e sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e pró-medicamentos dos mesmos.

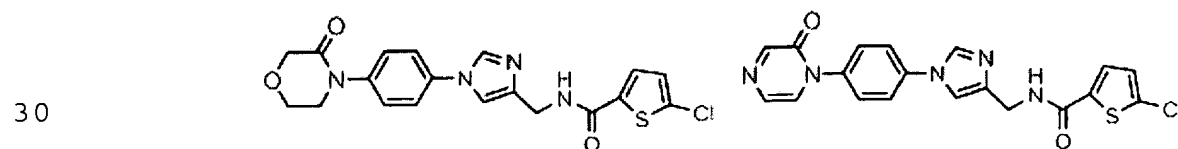
13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que R<sup>5</sup> é selecionado do grupo que consiste em

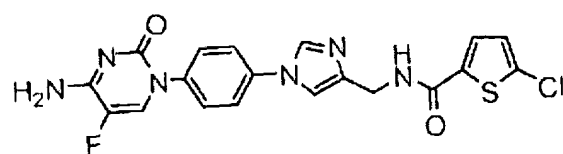
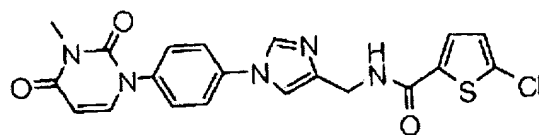
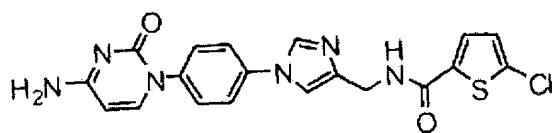
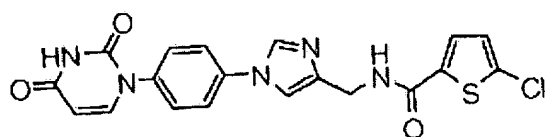
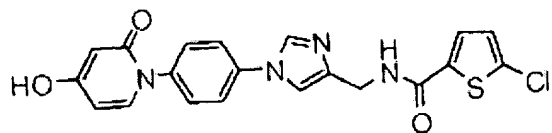
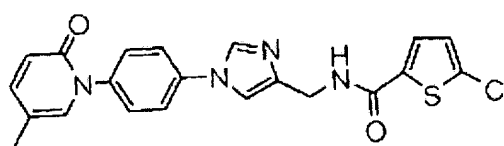
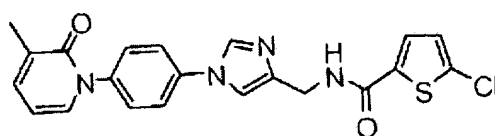
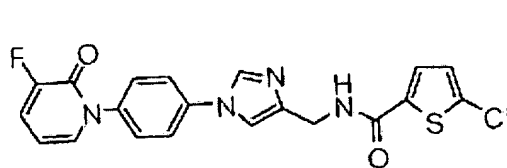
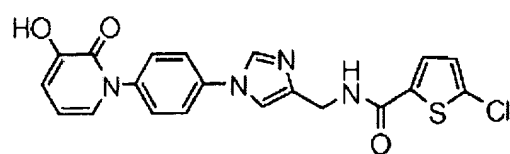
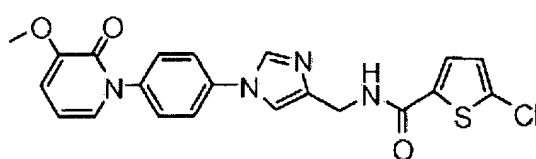
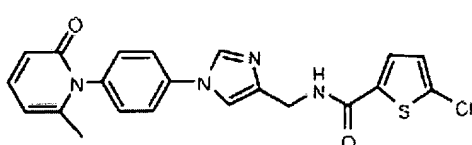
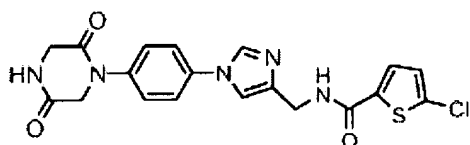
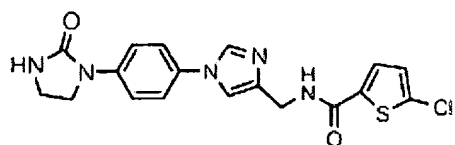
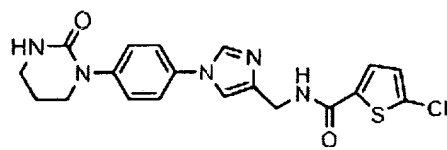
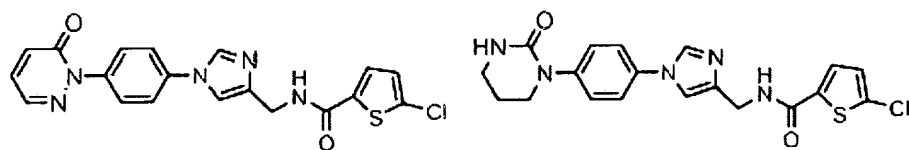


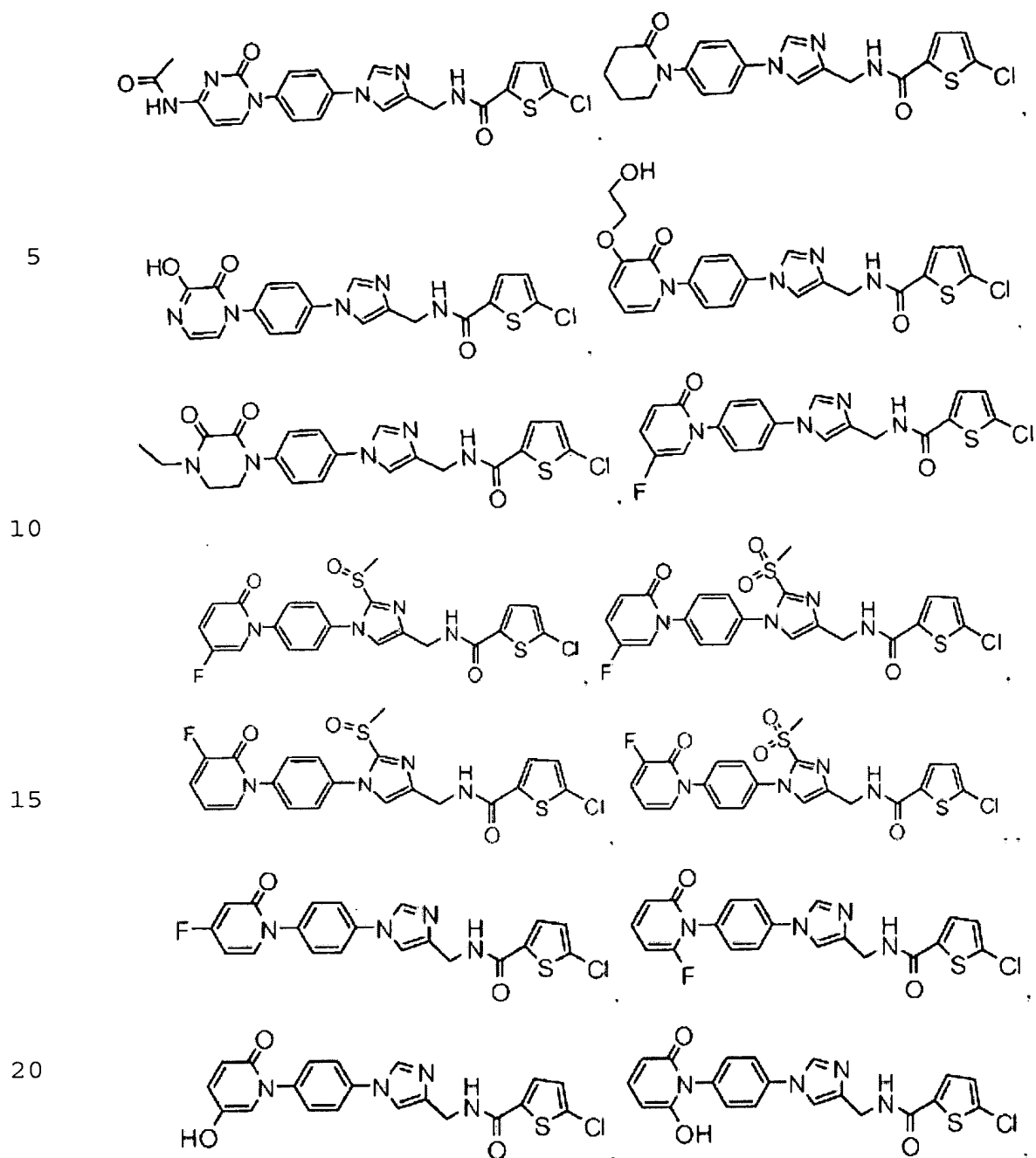
onde cada um desses sistemas de anel é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes, independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila C<sub>1-8</sub>, -NH-C(O)-alquila C<sub>1-8</sub>, haloalquila C<sub>1-8</sub>, hidróxi, amino, oxo, alcóxi C<sub>1-8</sub>, heterocicloalquila, heteroarila e heteroarila-alquila C<sub>1-4</sub>

25 e R<sup>8</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-4</sub>.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por ter a fórmula selecionada do grupo que consiste em:

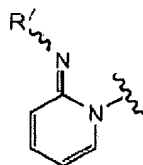






e sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e  
pró-medicamentos dos mesmos.

25 15. Composto, de acordo com qualquer uma das  
reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo  
fato de que  $R^5$  é

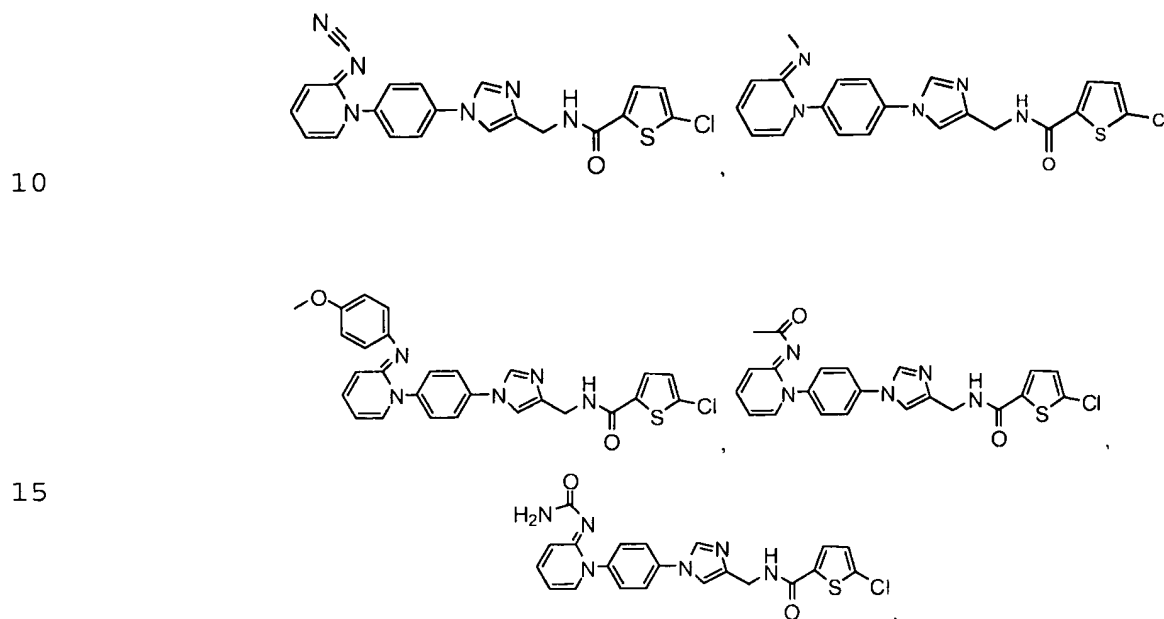


30



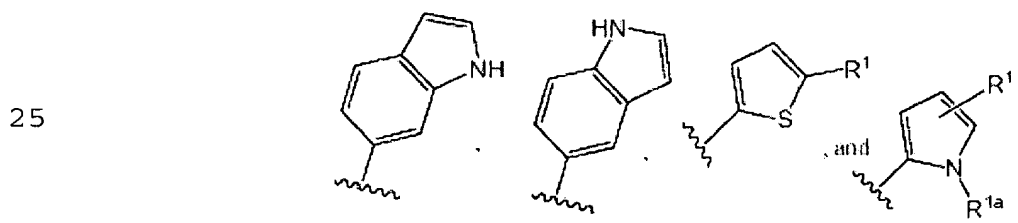
onde  $R^7$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila  $C_{1-4}$ , ciano, fenila opcionalmente substituída, e  $C(O)R^9$  onde  $R^9$  é alquila  $C_{1-4}$  ou amino.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por ter a fórmula selecionada do grupo que consiste em:



e sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres e pró-medicamentos dos mesmos.

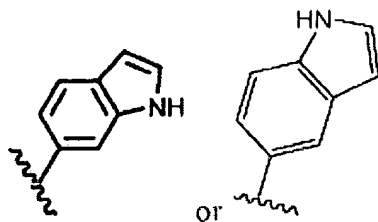
17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que Z é selecionado do grupo que consiste em:



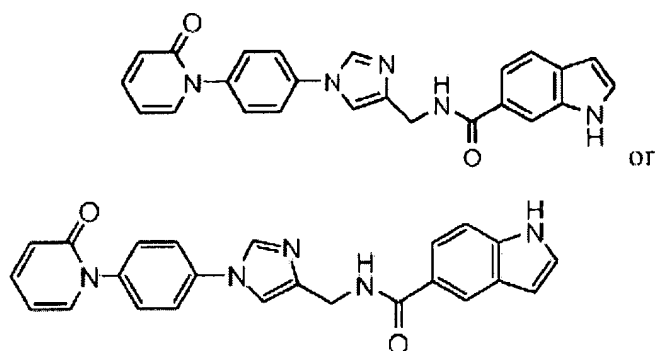
e  $R^1$  é halogênio ou alquila  $C_{2-8}$  e  $R^{1a}$  é hidrogênio ou metila.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17,

caracterizado pelo fato de que Z é:

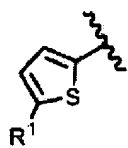


19. Composto, de acordo com a reivindicação 18,  
caracterizado por ter a fórmula:



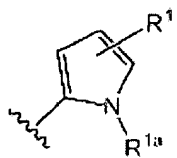
e sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres e  
pró-medicamentos dos mesmos.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 17,  
caracterizado pelo fato de que Z é



e  $R^1$  é halogênio ou alquinila  $C_{2-8}$ .

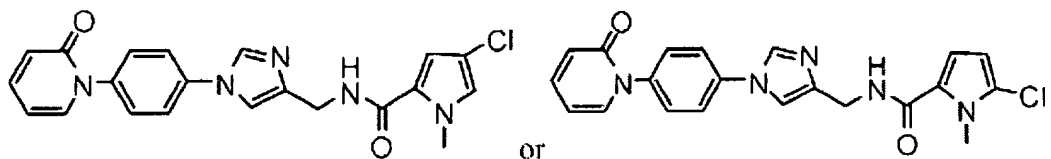
21. Composto, de acordo com a reivindicação 17,  
caracterizado pelo fato de que Z é:



onde  $R^1$  é halogênio ou alquinila  $C_{2-8}$  e  $R^{1a}$  é  
hidrogênio ou metila.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21,

caracterizado por ter a fórmula:

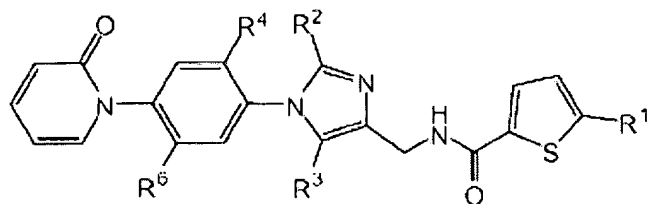


5

e sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e pró-medicamentos dos mesmos.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula:

10



(II)

15

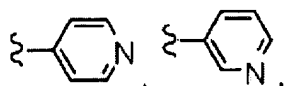
onde

$R^1$  é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila  $C_{1-8}$ , alquenila  $C_{2-8}$  e alquinila  $C_{2-8}$ ;

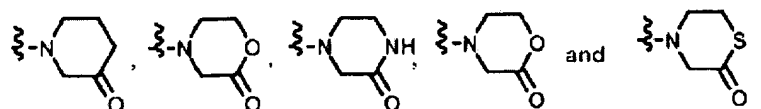
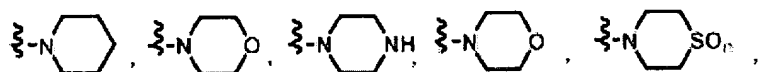
$R^2$  e  $R^3$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila  $C_{1-4}$ ,  $SR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$  e  $S(O)_2R^{4a}$ ;

20

$R^4$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio,  $OR^{4a}$ ,  $SR^{4a}$ ,  $S(O)R^{4a}$ ,  $S(O)_2R^{4a}$ ,  $NR^{4a}R^{4b}$ ,  $CO_2R^{4a}$ ,



25



30

onde cada um desses sistemas de anel é  
 opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes  
 independentemente selecionados do grupo que consiste em  
 halogênio, amino, oxo, alquila C<sub>1-8</sub>, haloalquila C<sub>1-8</sub>,  
 5 hidróxi, alcóxi C<sub>1-8</sub>, heterocicloalquila, heteroarila, e  
 heteroarila-alquila C<sub>1-4</sub>;

Cada R<sup>4a</sup> ou R<sup>4b</sup> é independentemente hidrogênio ou  
 alquila C<sub>1-4</sub>, opcionalmente substituído com 1 a 2  
 substituintes independentemente selecionados do grupo que  
 10 consiste em halogênio, hidroxila, alcóxi, heterociclila,  
 oxo, amino e carboxila;

R<sup>6</sup> é selecionado do grupo que consiste em  
 hidrogênio, halogênio e alquila C<sub>1-4</sub>;

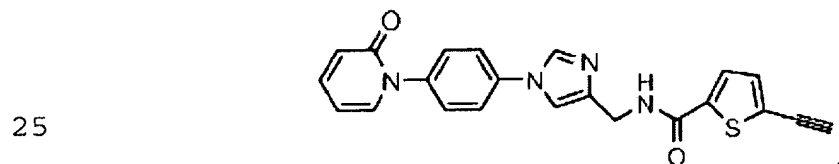
o subscrito n é um número inteiro de 0 a 2;

15 a linha ondulada indica o ponto de fixação ao  
 resto da molécula;

e sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e  
 pró-medicamentos dos mesmos.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 23,  
 20 caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é alquinila C<sub>2-8</sub>.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24,  
caracterizado por ter a fórmula:

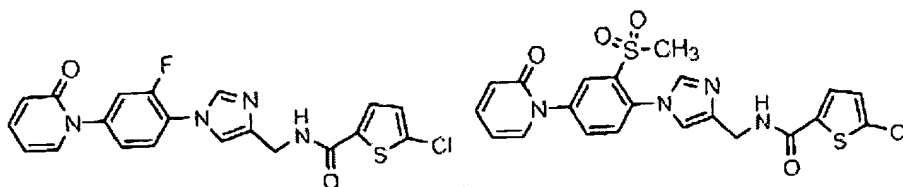


e sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e  
 pró-medicamentos dos mesmos.

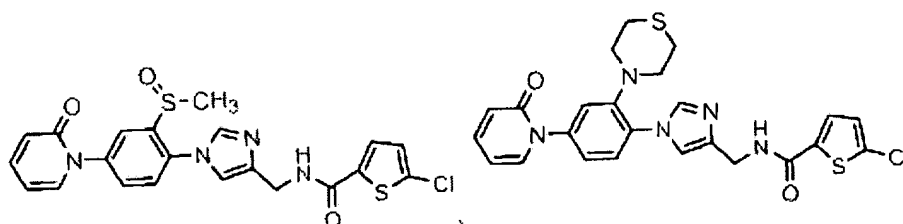
26. Composto, de acordo com a reivindicação 23,  
 30 caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é halogênio.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por ter a fórmula selecionada do grupo que consiste em

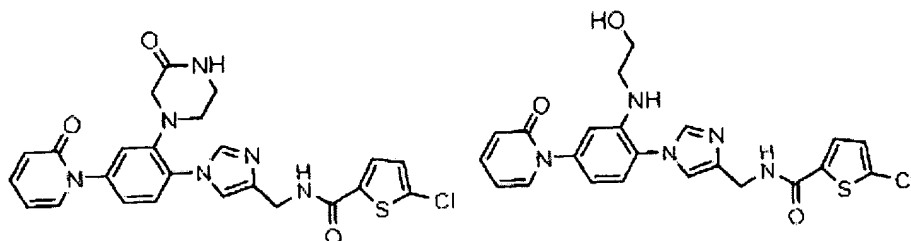
5



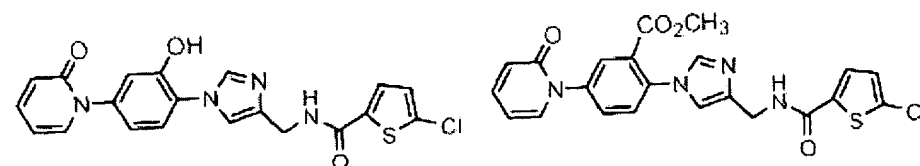
10



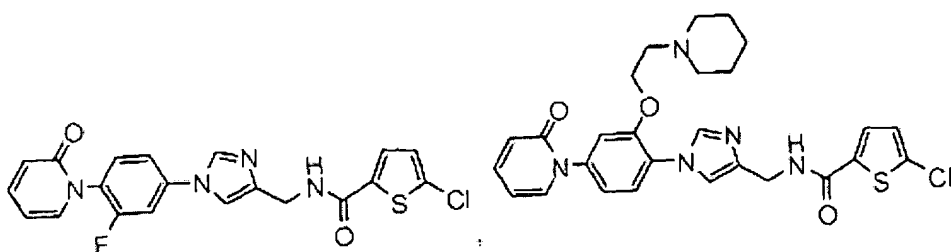
15



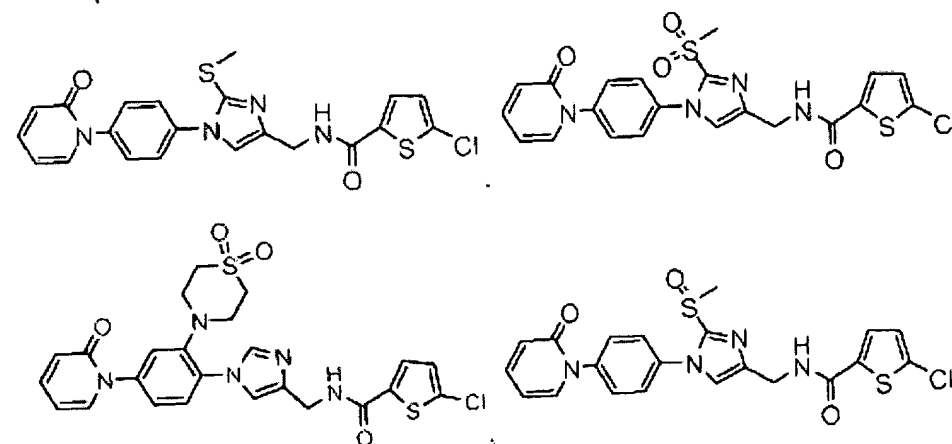
20

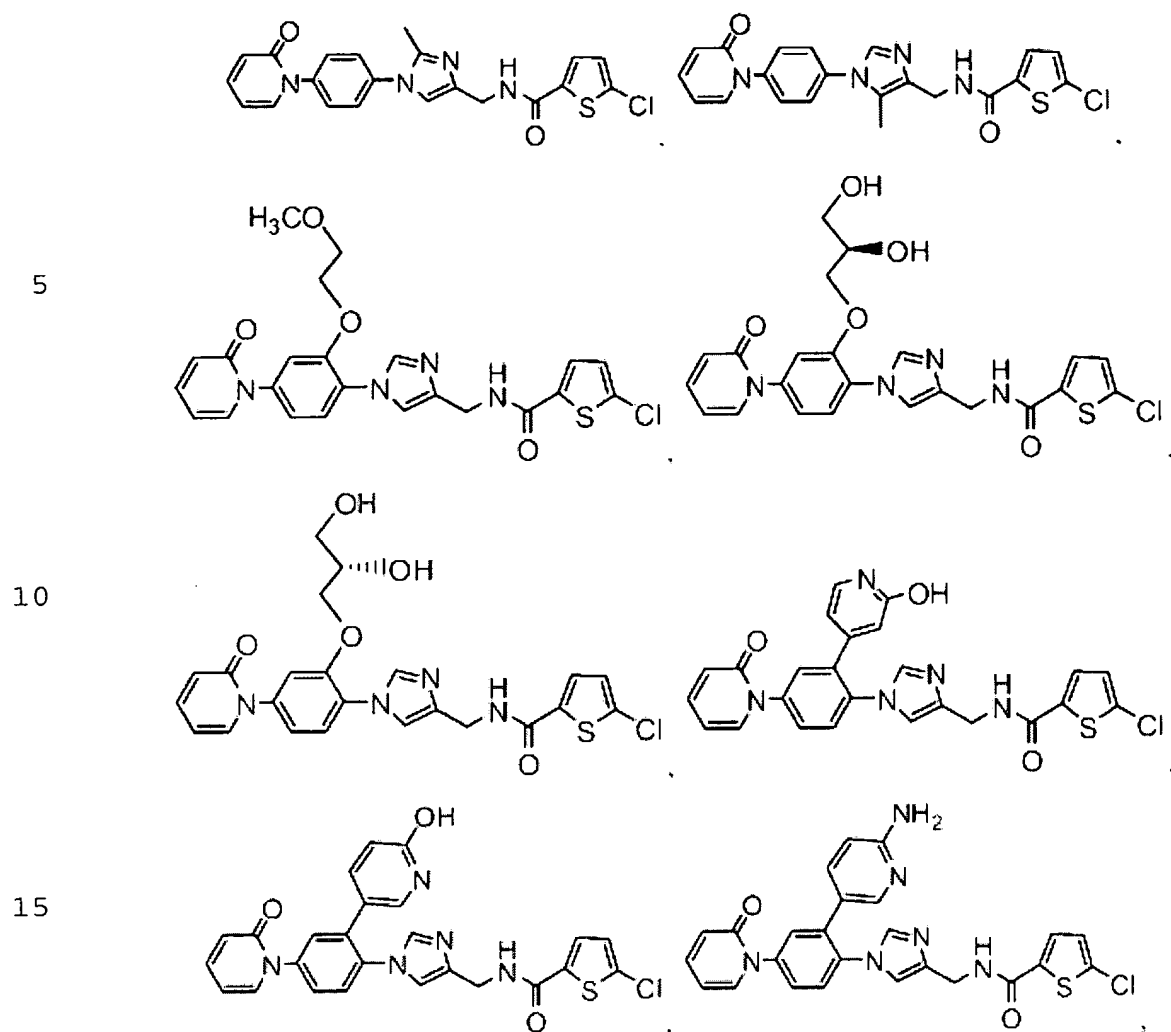


25



30



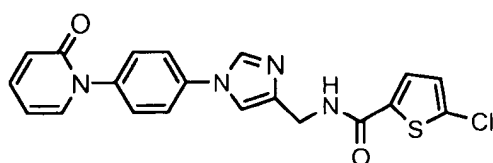


e sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres e  
20 pró-medicamentos dos mesmos.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 23,  
caracterizado pelo fato de que  $R^4$  é hidrogênio.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 28,  
caracterizado por ter a fórmula:

25



e sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres e  
30 pró-medicamentos dos mesmos.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ou 29, caracterizado por estar uma forma isolada e purificada.

31. Composição, caracterizada por compreender um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30.

32. Método para prevenir ou tratar uma condição em um mamífero que se caracteriza por trombose indesejável, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30.

33. Método, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a condição é selecionada do grupo que consiste em síndrome coronária aguda, infarto de miocárdio, angina instável, angina refratária, trombo coronário oclusivo que ocorre pós-terapia trombolítica ou pós angioplastia coronária, uma síndrome cerebrovascular mediada de forma trombótica, derrame embólico, derrame trombótico, ataques isquêmicos transientes, trombose venosa, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, coagulopatia, coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênico trombótico, tromboangeíte obliterante, doença trombótica associada a trombocitopenia induzida por heparina, complicações trombóticas associadas à circulação

extracorpórea, complicações trombóticas associadas à instrumentação como cateterização cardíaca ou outra cateterização intravascular, bomba de balão intra-aórtico, stent coronário ou válvula cardíaca, condições que requerem  
5 a adaptação de dispositivos prostéticos, e similares.

34. Método para inibir a coagulação de uma amostra de sangue caracterizado por compreender contatar a amostra com um composto de qualquer uma das reivindicações  
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,  
10 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30.



Figura 1.

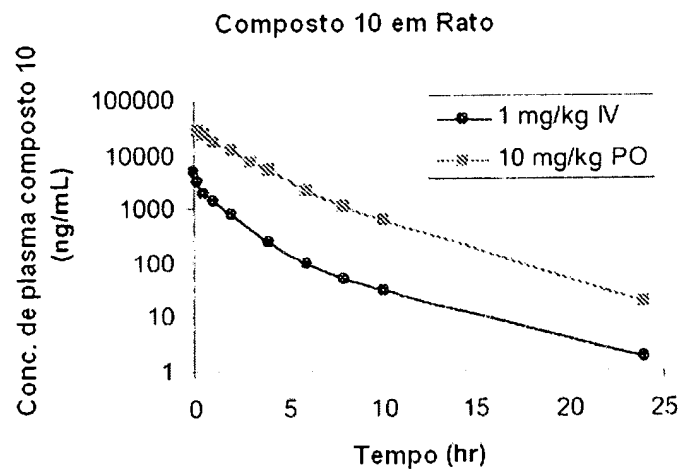


Figura 2.

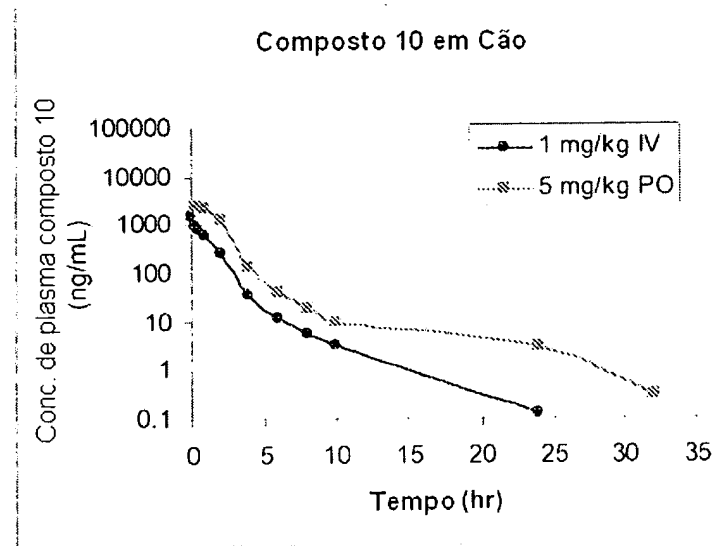
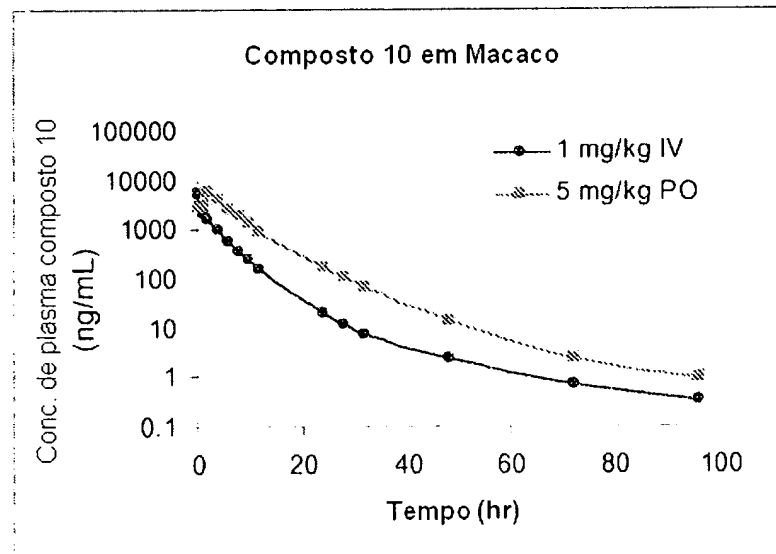


Figura 3.



## INIBIDORES DE FATOR XA

A presente invenção é dirigida aos compostos da fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis; ésteres; e pró-medicamentos dos mesmos que são inibidores de fator Xa.

- 5 A presente invenção também é dirigida a intermediários utilizados na fabricação de tais compostos, composições farmacêuticas contendo tal composto, métodos para evitar ou tratar diversas condições caracterizadas por trombose indesejável e métodos de inibir a coagulação de uma amostra
- 10 de sangue.