



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

(21) PI0711296-3 A2



* B R P I 0 7 1 1 2 9 6 A 2 *

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

(51) Int.CI.:
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 Pharmaceutical, 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 2007/131179de 15/11/2007

(57) Resumo: 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. 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 5 número de série 60/883.667, depositado em 05 de janeiro de 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 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 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 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 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 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 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 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.

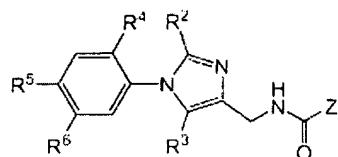
15 Vários inibidores de fator Xa foram reportados como polipeptídeos derivados a partir de organismos hematófagos, bem como compostos que não são inibidores do tipo polipeptídeo grande. Inibidores de fator Xa adicionais incluem compostos orgânicos de molécula pequena, como os 20 compostos heterocíclicos 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 alquíleno 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 alquíleno 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.

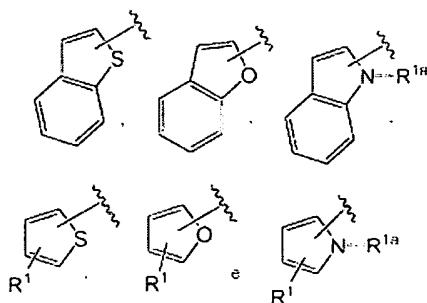
Existe necessidade de agentes terapêuticos eficazes para a regulação de hemostasia, e para a prevenção e tratamento de formação de trombo e outros processos patológicos na vasculatura induzida por trombina como restenose e inflamação. Em particular, continua a haver necessidade de compostos que inibem 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.

20 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

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



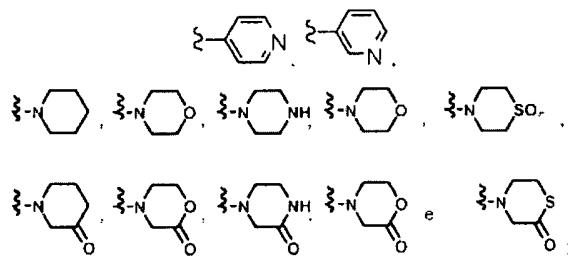
25 Na fórmula (I), o símbolo Z é selecionado do grupo que consiste em:



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 independente mente 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} ,



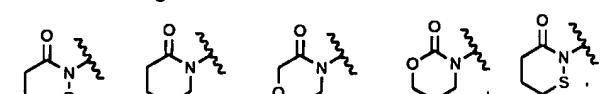
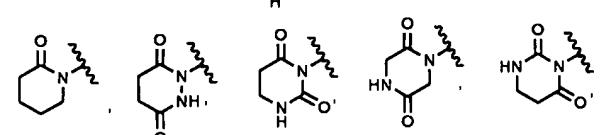
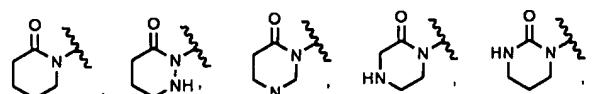
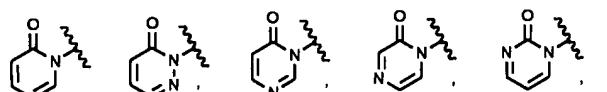
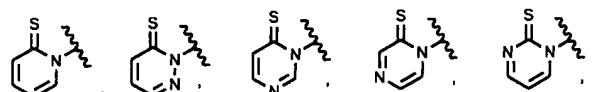
onde cada um desses sistemas de anel é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, oxo, alquila C_{1-8} , haloalquila C_{1-8} , hidróxi, alcóxi C_{1-8} , heterocicloalquila, heteroarila, e heteroarila-alquila C_{1-4} .

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

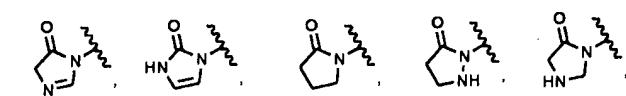
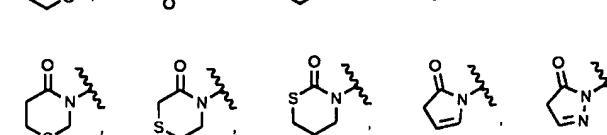
que consiste em halogênio, hidroxila, alcóxi, heterociclica, oxo, amino e carboxila. O subscrito n é um número inteiro a partir de 0 a 2.

O símbolo R⁵ é selecionado do grupo que consiste

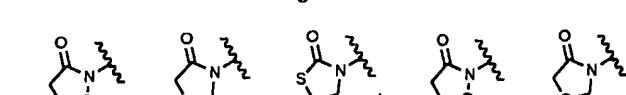
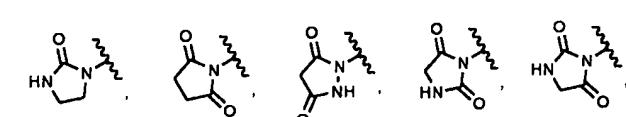
5 em:



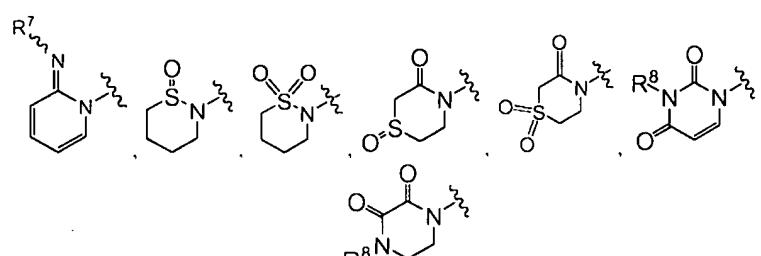
10



15



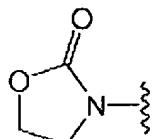
20



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_{1-8} , haloalquila C_{1-8} , $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ alquila C_{1-8} , hidróxi, 5 amino, oxo, alcóxi C_{1-8} , heterocicloalquila, heteroarila, e heteroarila-alquila C_{1-4} , com a condição de que quando R^5 é



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

De forma surpreendente, verificou-se que a inclusão do grupo de anel R^5 tendo pelo menos uma ligação exo (isto é, $=\text{O}$, $=\text{N}-\text{R}$, $=\text{S}$) e sendo ligado através do átomo de nitrogênio provê propriedades farmacocinéticas 15 aperfeiçoadas.

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

O símbolo R^7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_{1-4} , ciano, fenila opcionalmente 20 substituída, e $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ onde R^9 é alquila C_{1-4} ou amino.

O símbolo R^8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila C_{1-4} .

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

25 A presente invenção também considera sais farmaceuticamente 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 transitórios, trombose venoso, trombose venoso profundo, embolia pulmonar, coagulopatia, coagulação intravascular disseminada, púrpura 15 trombocitopênico trombótico, tromboangeite 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 oral 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, C₁₋₈ 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 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 C₃₋₆) e sendo totalmente saturado entre vértices de anel. O termo "cicloalquenila" se refere 5 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 10 combinação com "alquila" como em cicloalquila C₃₋₅-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 alquíleno tendo de um a três átomos de carbono (por 15 exemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂- ou -CH₂CH₂CH₂-).

O termo "alquíleno" por si só ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de um alcano, como exemplificado por -CH₂CH₂CH₂CH₂- . Tipicamente, um grupo de alquila (ou alquíleno) terá de 1 a 20 24 átomos de carbono, com aqueles grupos tendo 10 ou menos átomos de carbono sendo preferidos na presente invenção. Uma "alquila inferior" ou "alquíleno inferior" é um grupo de alquíleno ou alquila de cadeia mais curta, genericamente tendo quatro ou menos átomos de carbono.

25 A menos que mencionado de outro modo, alquila, alcóxi, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, e alquíleno 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 30 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 -NH₂ 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 (-N₃), carboxila (-C(O)OH), alcóxi carbonila (-C(O)-O-alquila), amido (-C(O)-amino), ciano (-CN), cicloalquila, cicloalquenila, halogênio, hidroxila, 10 nitro, sulfonil amino (-N(R)-S(O)₂-OR), aminossulfonila (-S(O)₂amino), sulfanila (-S-R), sulfinila (-S(O)-R), sulfonila (-S(O)₂-R), e ácido sulfônico (-S(O)₂-OH), onde cada R pode independentemente ser hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo.

15 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^aR^b ou uma variante dos mesmos, onde R^a e R^b são independentemente alquila ou alquila substituída), as porções de alquila podem ser iguais ou diferentes e podem ser também combinadas para 20 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^aR^b 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 25 piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, azetidinila e 30

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, 5 bromo ou iodo. Adicionalmente, termos como "haloalquila" pretendem incluir monoaloalquila e polialoalquila até o número máximo de halogênios permitidos. Por exemplo, o termo "haloalquila C₁₋₈" pretende incluir trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila, e 10 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, 15 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 20 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 25 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,

5 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-10 5-ona, pirrolidina-2,5-diona, imidazolidina-2,4-diona, pirrolidina, pirrol, furano, tiofeno, e similares.

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

15 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 20 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, 25 -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, perfluoro(C₁-C₄) alcóxi, e perfluoro(C₁-C₄)alquila, em um número que varia de zero ao 30 número total de valências abertas no sistema de anel; e

onde R', R'' e R''' são independentemente selecionados entre hidrogênio, alquila C₁₋₈, cicloalquila C₃₋₆, alquenila C₂₋₈, alquinila C₂₋₈, arila e heteroarila não substituída, alquila-C_{1-C₄}-(arila não substituída) e alquila-C_{1-C₄}5 arilóxi não substituído. Outros substituintes apropriados incluem cada um dos substituintes de arila acima ligados a um átomo de anel por uma fixação de alquíleno de 1-4 átomos de carbono. Esse grupo de substituintes também é utilizado para descrever os substituintes para fenila opcionalmente substituída.

10

Dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel de arila ou heteroarila podem ser opcionalmente substituídos com um substituinte da fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, onde T e U são independentemente -NH-, -O-, -CH₂- ou 15 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-(CH₂)_r-B-, onde A e B são independentemente -CH₂-, -O-, -20 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 25 ser opcionalmente substituídos com um substituinte da fórmula -(CH₂)_sX-(CH₂)_t-, onde s e t são independentemente números inteiros de 0 a 3, e X -e -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 C₁₋₆ não 30 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 $-\text{NR}'\text{R}''$ onde R' e 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 SO_2 -heterocíclico, e onde R' e R'' são opcionalmente unidos, juntamente com o nitrogênio ligado ao mesmo para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, com a condição de que R' e R'' sejam ambos não hidrogênio, e em que alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila e heterocíclico são como definido aqui. Quando R' é hidrogênio e R'' é alquila, o grupo amino substituído é às vezes mencionado aqui como alquil amino. Quando R' e R'' são alquila, o grupo amino substituído é às vezes mencionado aqui como dialquil amino. Ao se referir a um amino monossubstituído, quer dizer que R' ou R'' é hidrogênio, porém não ambos. Ao se referir a um amino dissubstituído, quer dizer que nem R' nem R'' são hidrogênio.

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

"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 "saís farmaceuticamente aceitáveis" pretende incluir saís dos compostos ativos que são preparados com ácidos relativamente não tóxicos ou bases, 5 dependendo dos substituintes específicos encontrados nos compostos descritos aqui. Quando compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente acídicas, saís de adição de base podem ser obtidos pelo contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade 10 suficiente da base desejada, pura ou em um solvente inerte apropriado. Os exemplos de saís derivados de bases inorgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, manganoso, potássio, sódio, zinco e similares. 15 Sais derivados de bases orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem saís 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, 20 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, 25 purinas, teobromo, trietil amina, trimetil amina, tripropil amina, trometamina e similares. Quando compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, saís de adição de ácido podem ser obtidos por contatar a forma neutra de tais compostos com uma 30 quantidade suficiente do ácido desejado, puro ou em um

solvente inerte apropriado. Os exemplos de sais de adição de ácido farmaceuticamente 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 farmaceuticamente aceitáveis de derivados de ácido carboxílico, como metila, etila, ou pivaloilóxi metila, ou 5 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-medicamento ou liberação controlada.

10 Além das formas de sal, a presente invenção provê os compostos que estão em uma forma de pró-medicamento. Pró-medicamentos dos compostos descritos aqui são aqueles compostos que são submetidos facilmente a alterações químicas sob condições fisiológicas para fornecer os 15 compostos da presente invenção. Adicionalmente, pró-medicamentos podem ser convertidos em compostos da presente invenção por métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente ex vivo. Por exemplo, pró-medicamentos podem ser convertidos lentamente em compostos da presente invenção 20 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 25 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 30 usos considerados pela presente invenção e pretendem estar

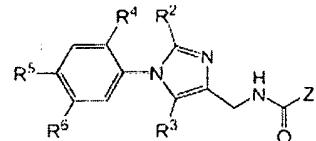
compreendidos no escopo da presente invenção.

Certos compostos da presente invenção possuem átomos de carbono assimétricos (centros ópticos) ou ligações duplas; os racematos, diastereômeros, isômeros 5 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 10 constituem tais compostos. Por exemplo, os compostos podem ser radiorrotulados com isótopos radioativos como, por exemplo, trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C). Todas as variações isotópicas dos compostos da presente invenção sejam radioativas ou não, pretendem ser abrangidas 15 no escopo da presente invenção.

2. Modalidades da invenção

a. Compostos

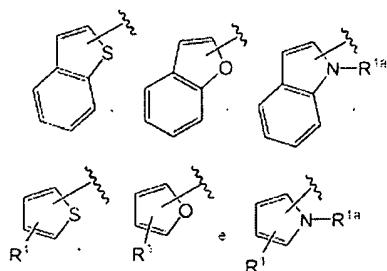
Em um aspecto, a presente invenção provê os compostos tendo a seguinte fórmula:



(I)

20

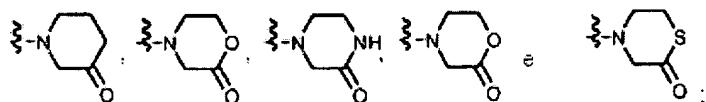
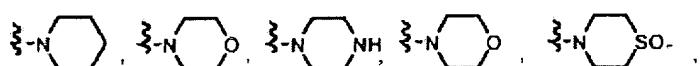
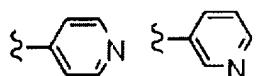
Na fórmula (I), o símbolo Z é selecionado do grupo que consiste em:



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} ,



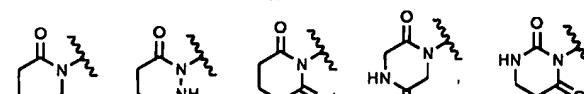
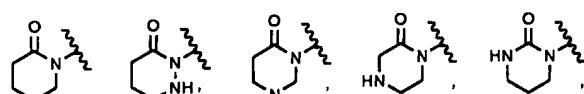
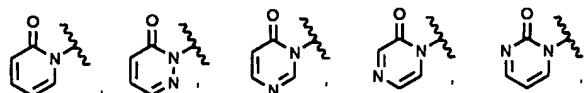
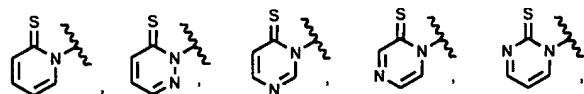
Onde cada um desses sistemas de anel é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, oxo, alquila C_{1-8} , haloalquila C_{1-8} , hidróxi, alcóxi C_{1-8} , heterocicloalquila, heteroarila, e heteroarila-alquila C_{1-4} .

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, heterociclica, oxo, amino e carboxila.

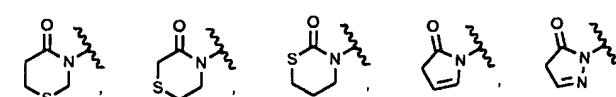
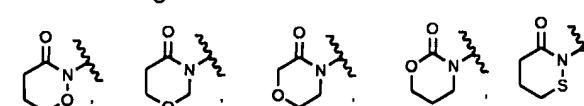
O subscrito n é um número inteiro a partir de 0 a 2.

O símbolo R^5 é selecionado do grupo que consiste

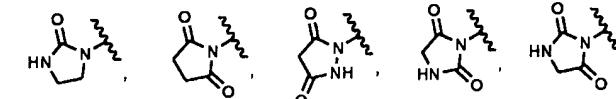
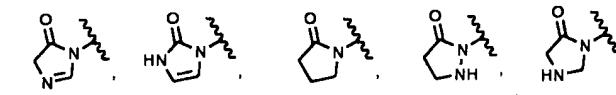
em:



10



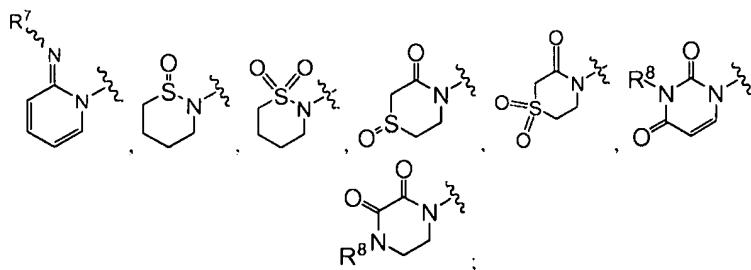
15



20

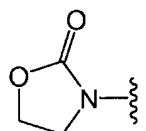


25



30

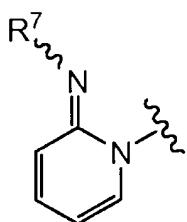
onde cada um desses sistemas de anel é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila C₁₋₈, haloalquila C₁₋₈, -NH-C(O)-alquila C₁₋₈, hidróxi, amino, oxo, alcóxi C₁₋₈, heterocicloalquila, heteroarila, e heteroarila-alquila C₁₋₄, com a condição de que quando R⁵ é



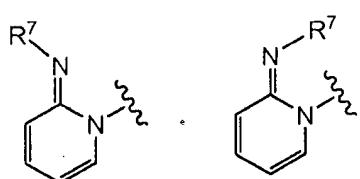
então não pode haver um substituinte de alquila (ou alquila substituída) na posição 5 do anel R⁵.

A estrutura mostrada acima como:

15



20



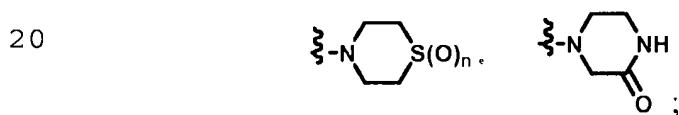
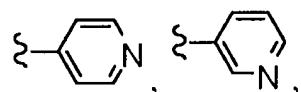
O símbolo R⁶ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e alquila C₁₋₄.

O símbolo R⁷ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁₋₄, ciano, fenila opcionalmente substituída, e C(O)R⁹ onde R⁹ é alquila C₁₋₄ ou amino.

O símbolo R⁸ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila C₁₋₄.

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, R², R³ e R⁶ são hidrogênio. Em um grupo de modalidades, R² é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁₋₄, SR^{4a}, S(O)R^{4a}, S(O)₂R^{4a}, COR^{4a}, CO₂R^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, CN, e 10 S(O)₂NR^{4a}R^{4b}. Em um grupo de modalidades, R² é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metila, -S-metila, -S(O)-metila, e -S(O)₂-metila. Em um grupo de modalidades, R³ é hidrogênio ou metila. Em um grupo de modalidades, R⁶ é hidrogênio ou flúor. Em um grupo de modalidades, R⁴ é 15 selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, OR^{4a}, S(O)R^{4a}, S(O)₂R^{4a}, NR^{4a}R^{4b}, CO₂R^{4a},

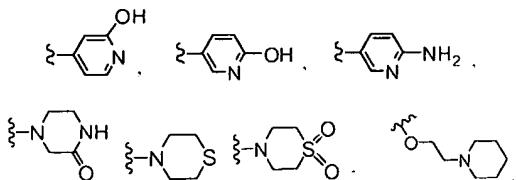


Onde cada um desses sistemas de anel é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes 25 independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, oxo, alquila C₁₋₈, haloalquila C₁₋₈, hidróxi, alcóxi C₁₋₈, heterocicloalquila, heteroarila, e heteroarila-alquila C₁₋₄; e cada um entre R^{4a} ou R^{4b} é independentemente hidrogênio ou alquila C₁₋₄, opcionalmente 30 substituído com hidroxila, alcóxi, ou heterociclica, e a

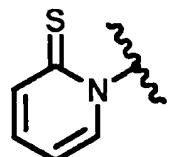
linha ondulada indica o ponto de fixação ao resto da molécula. O sobrescrito n é 0, 1 e 2.

Em uma modalidade, R⁴ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, flúor, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃,

5 NH(CH₂)₂OH, -C(O)₂CH₃, -O(CH₂)₂OCH₃, -OCH₂CH(OH)CH₂OH,

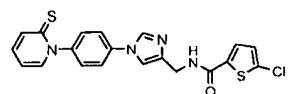


10 Em outro grupo de modalidades, R⁵ é



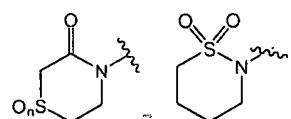
15 Opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, alquila C₁₋₈, haloalquila C₁₋₈, hidróxi, alcóxi C₁₋₈, heterocicloalquila, heteroarila e heteroarila-alquila C₁₋₄.

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, R⁵ é

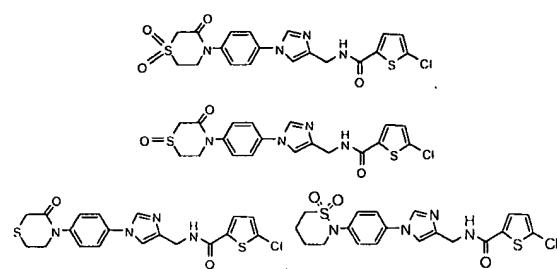


30

Opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, amino, alquila C₁₋₈, alquila C₁₋₈, haloalquila C₁₋₈, hidróxi, alcóxi C₁₋₈, heterocicloalquila, heteroarila e 5 heteroarila-alquila C₁₋₄; e o subscrito n é 0, 1 ou 2.

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

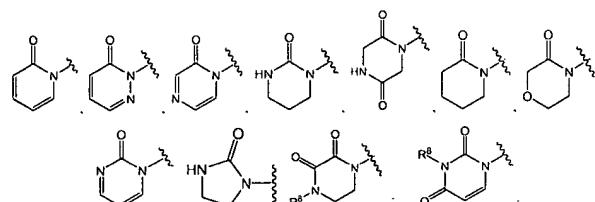
10



E sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e 15 pró-medicamentos dos mesmos.

Em outro grupo de modalidades, R⁵ é selecionado do grupo que consiste em

20

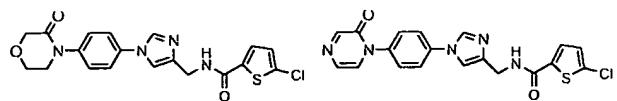


25

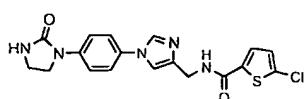
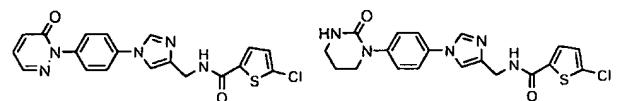
Onde cada um desses sistemas de anel é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes, independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila C₁₋₈, -NH-C(O)-alquila C₁₋₈, haloalquila C₁₋₈, hidróxi, amino, oxo, alcóxi C₁₋₈, heterocicloalquila, heteroarila e heteroarila-alquila C₁₋₄ e R⁸ é hidrogênio ou alquila C₁₋₄.

Em outra modalidade, a invenção considera os 30 compostos tendo a fórmula selecionada do grupo que consiste

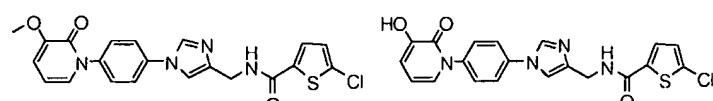
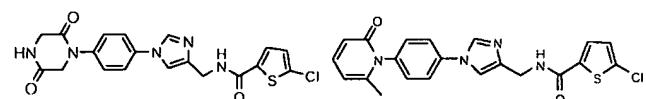
em:



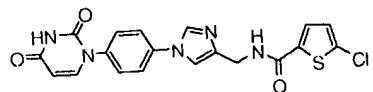
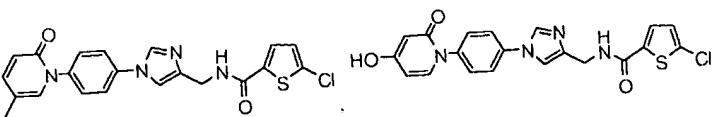
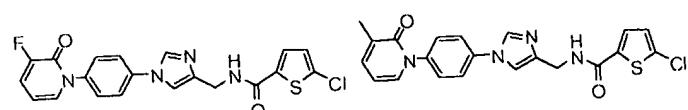
5



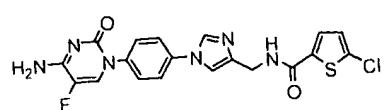
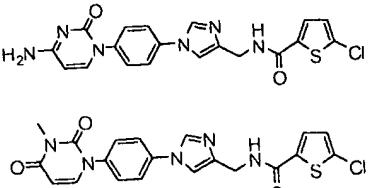
10



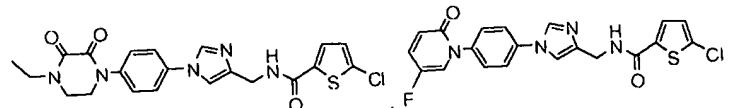
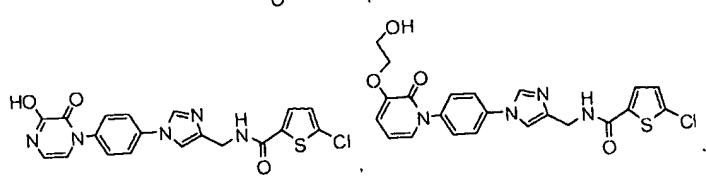
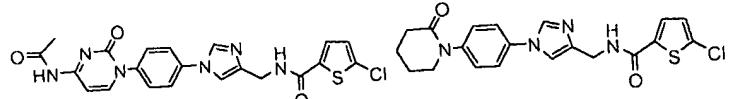
15



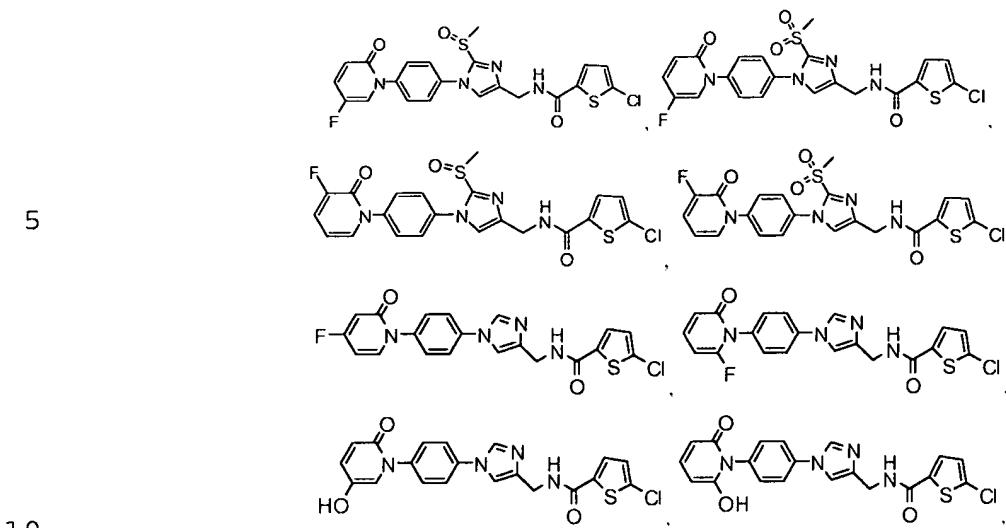
20



25



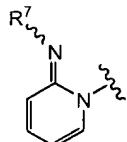
30



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

Em um grupo de modalidades, R⁵ é

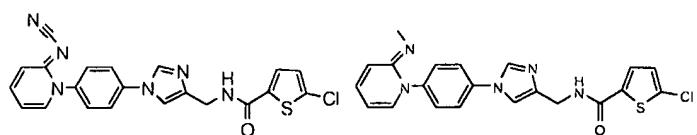
15



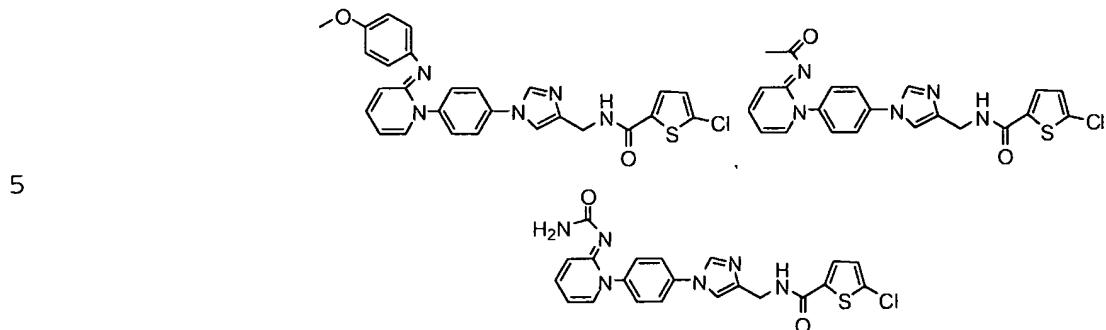
Onde R⁷ é selecionado do grupo que consiste em
20 hidrogênio, alquila C₁₋₄, ciano, fenila opcionalmente substituída, e C(O)R⁹. R⁹ é alquila C₁₋₄ ou amino.

Naquelas modalidades, a invenção inclui compostos selecionados de:

25

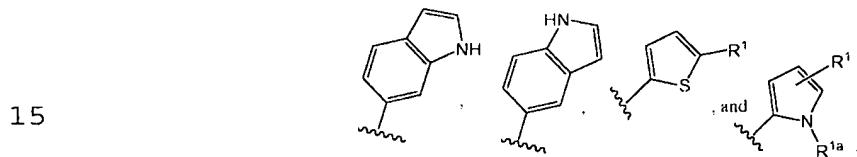


30



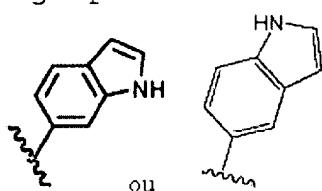
E sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e
10 pró-medicamentos dos mesmos.

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

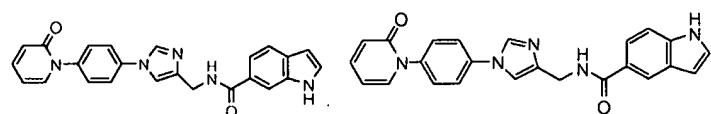


E R¹ é halogênio ou alquinila C₂₋₈ e R^{1a} é
hidrogênio ou metila.

20 Em outro grupo de modalidades, Z é:

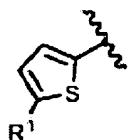


25 Em outra modalidade, a invenção considera
compostos tendo a fórmula:



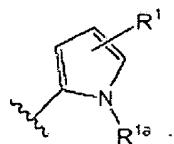
E sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e
30 pró-medicamentos dos mesmos.

Em outro grupo de modalidades, Z é:



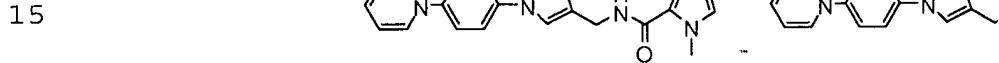
5 E R¹ é halogênio ou alquinila C₂₋₈.

Em outro grupo de modalidades, Z é:



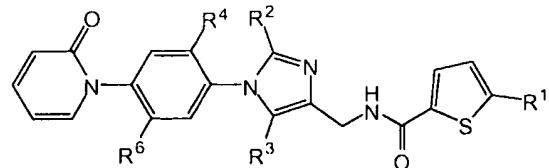
10 Onde R¹ é halogênio ou alquinila C₂₋₈ e R^{1a} é hidrogênio ou metila.

A invenção considera os compostos tendo a fórmula:



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

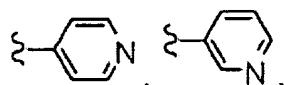
20 Em outro grupo de modalidades, o composto tem a seguinte fórmula:



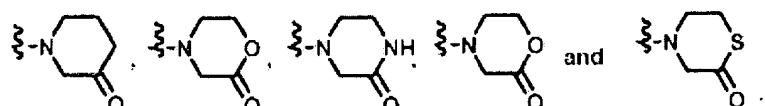
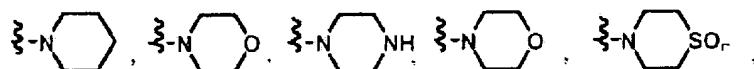
25 (II)

Com referência à fórmula (II), R¹ é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila C₁₋₈, alquenila C₂₋₈ e alquinila C₂₋₈; R² e R³ são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila C₁₋₄, SR^{4a}, S(O)R^{4a} e S(O)₂R^{4a}; e R^{4a} 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} ,



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
15 heteroarila-alquila C_{1-4} ;

20 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, heterociclica, oxo, amino e carboxila;

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

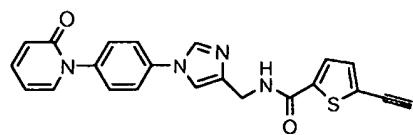
O subscrito n é um número inteiro de 0 a 2;

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

E sais farmaceuticamente 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:

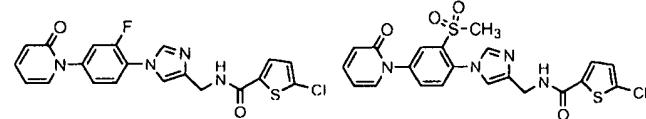


5 E a invenção considera sais farmaceuticamente
aceitáveis, ésteres e pro-medicamentos dos mesmos.

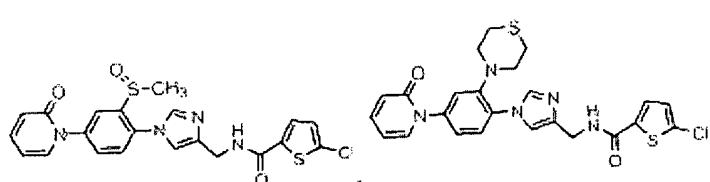
Em outro grupo de modalidades, R^1 é halogênio.

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

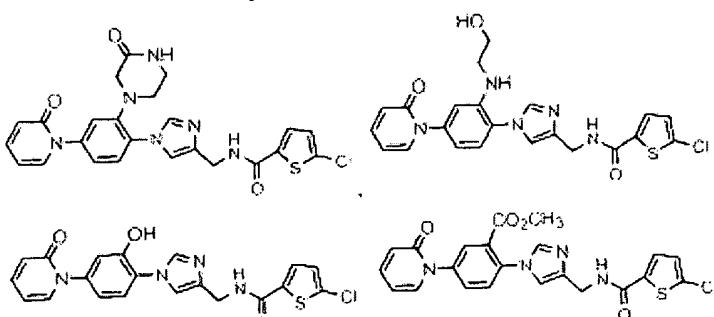
10



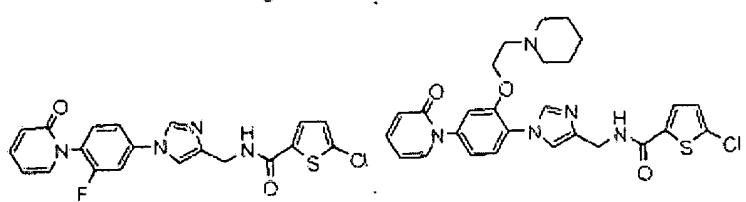
15



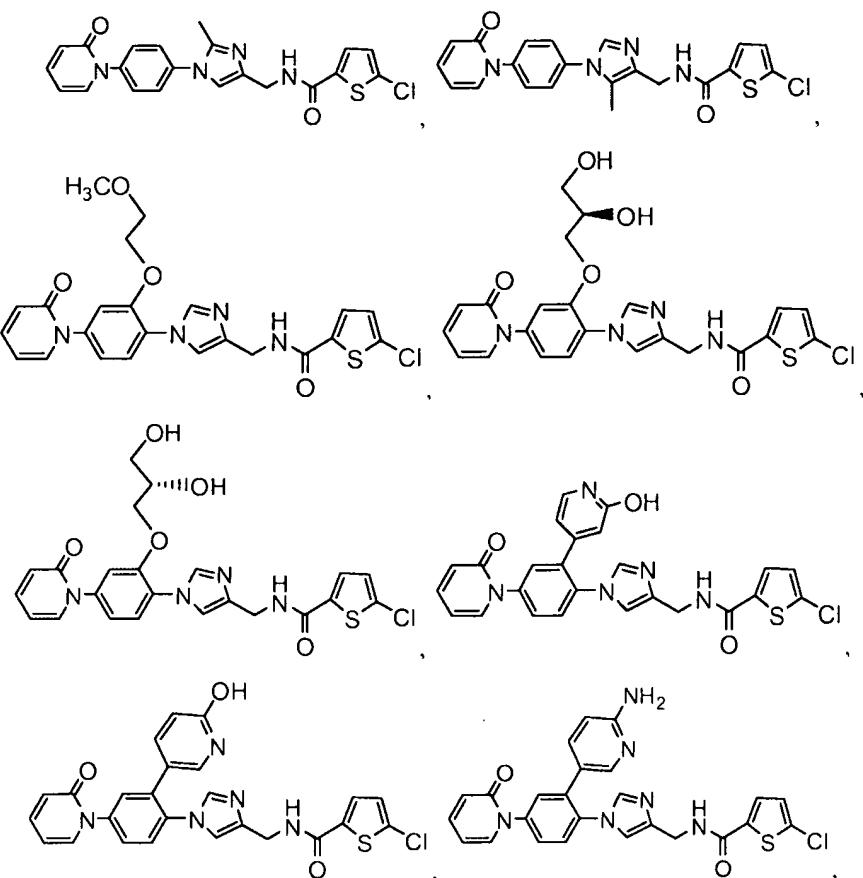
20



25



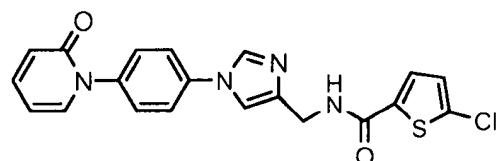
30



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

20 Em outro grupo de modalidades, R⁴ é hidrogênio.

Em outra modalidade, o composto tem a fórmula:



25

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 farmaceuticamente 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)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-

30

carboxamida;
 5-cloro-N-((1-(2-(metil sulfonila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-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-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;
 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;
 5-cloro-N-((1-(2-hidróxi-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;
 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(2H0-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;
 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-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)-
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)-
ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-
carboxamida;

25 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)-

1 ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-
 2 carboxamida;
 3 5-cloro-N-((1-(4-(3-metila-2-oxopiridina-1(2H)-
 4 ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-
 5 carboxamida;
 6 5-cloro-N-((1-(4-(5-metila-2-oxopiridina-1(2H)-
 7 ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-
 8 carboxamida;
 9 5-cloro-N-((1-(4-(4-hidróxi-2-oxopiridina-1(2H)-
 10 ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-
 11 carboxamida;
 12 5-cloro-N-((1-(4-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-
 13 1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-
 14 carboxamida;
 15 N-((1-(4-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-ila)
 16 fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) 5-clorotiofeno-2-
 17 carboxamida;
 18 5-cloro-N-((1-(4-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-
 19 diidropirimidina-1(2H)-ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila)
 20 metila) tiofeno-2-carboxamida;
 21 N-((1-(4-(4-amino-5-flúor-2-oxopirimidina-1(2H)-
 22 ila) fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) -5-clorotiofeno-2-
 23 carboxamida;
 24 N-((1-(4-(4-acetamido-2-oxopirimidina-1(2H)-ila)
 25 fenila) -1H-imidazol-4-ila) metila) -5-clorotiofeno-2-
 26 carboxamida;
 27 5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiperidina-1-ila) fenila)-
 28 1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;
 29 5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-2-(2-
 30 (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 5-cloro-N-((2-(metil tio)-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;
 10 5-cloro-N-((2-(metil sulfonila)-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;
 15 5-cloro-N-((2-(metil sulfinila)-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;
 20 5-cloro-N-((1-(4-(3-hidróxi-2-oxopirazina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;
 25 5-cloro-N-((1-(4-(3-(2-hidróxi etóxi)-2-oxopiridina-1-(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;
 30 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;
 5-cloro-N-((2-metila-1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida;
 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)-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;

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

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

25 (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;

(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;

30 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) 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;
 10 5-cloro-N-((1-(4-(6-flúor-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida; e
 15 5-cloro-N-((1-(4-(5-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-medicamento do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Será reconhecido que os compostos da fórmula (I) nessa invenção podem ser derivatizados em grupos funcionais para fornecer derivados de pró-medicamento que são capazes de conversão de volta nos compostos de origem in vivo. Os exemplos de tais pró-medicamentos incluem os derivados de éster instável metabolicamente e fisiologicamente aceitáveis, 25 como ésteres de metóxi metila, ésteres de metil tiometila,
 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, lucoeftanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridreto, bromidreto, hidroiodeto, 2-hidróxi etanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 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 báscio

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 estéril, como óleo, água, álcool e combinações dos mesmos. 5 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 20 em formulações de suspensão.

Veículos farmaceuticamente aceitáveis que podem 25 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, misturas de glicerídeo parcial de ácidos graxos vegetais 30 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 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 5 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, 10 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. 15 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 20 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 25 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 30 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 5 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 farmaceuticamente aceitáveis naturais, como azeite ou óleo 10 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 15 dosagem farmaceuticamente 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 20 farmaceuticamente 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 25 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 30 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 5 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 farmaceuticamente aceitáveis. Veículos apropriados 10 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 15 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 20 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 25 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.

30 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 LD₅₀ e ED₅₀. O LD₅₀ é a dose letal para 50% da população e o ED₅₀ é a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população. O LD₅₀ e ED₅₀ 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 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 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 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 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 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 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

5 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

10 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

15 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

20 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

25 farmacêutica poderia compreender o composto ou sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-medicamento do mesmo, de acordo com a fórmula (I), outro agente terapêutico (por exemplo, metotrexato) ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-medicamento do

30 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente aceitáveis e/ou composições neutras podem ser formulados juntamente com um excipiente ou veículo farmaceuticamente 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 farmacêuticos inventivos e/ou sais dos mesmos são utilizados em combinação com veículos farmaceuticamente aceitáveis para tratar estados, distúrbios, sintomas e doenças onde o fator Xa desempenha um papel.

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 °C a aproximadamente 150 °C, mais preferivelmente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C, e mais preferivelmente e convenientemente aproximadamente em temperatura ambiente, por exemplo, aproximadamente 20 °C a aproximadamente 75 °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 5 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 10 aparelho Mel-Temp da Laboratory Devices (Holliston, Mass.).

Separações preparativas foram realizadas utilizando um sistema de cromatografia Sq16x ou Sg100c e colunas de sílica gel pré-tamponadas, todos adquiridos da Teledyne Isco, (Lincoln, NE). Alternativamente, compostos e 15 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 20 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%.

25 As seguintes abreviaturas são utilizadas em todos os exemplos:

µL = microlitro

µM = micromolar

aq. = aquosa

30 BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxi

tris (dimetil amino)-fosfônio

CaCl₂ = cloreto de cálcio

CH₂Cl₂ = diclorometano

CH₃CN = acetonitrila

5 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 IC₅₀ = a concentração de um inibidor que é necessária para 50% de inibição de uma enzima in vitro

IV = intravenosa

K₂CO₃ = carbonato de potássio

K₃PO₄ = fosfato de potássio

20 Kg = quilograma

M = molar

M/z = razão de massa para carga

mCPBA = ácido m-cloroperóxi benzóico

MeOH = metanol

25 mg = milígrama

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

NaHCO₃ = bicarbonato de sódio

NaN₃ = azida de sódio

NaSMe = metil tiolato de sódio

NaSO₄ = sulfato de sódio

15 nBuOH = n-butanol

ng = nanograma

nm = nanômetro

nM = nanomolar

Pd(PPh₃)₄ = tetraquis-(trifenil fosfan)-paládio

20 PEG = polietileno glicol

pM = picomolar

PO = oral

PPh₃ ou Ph₃P = trifenil fosfina

Ra-Ni = Níquel Rainey

25 SOCl₂ = cloreto de tionila

TEA = trietil amina

TSC = citrato de trissódio

Métodos gerais

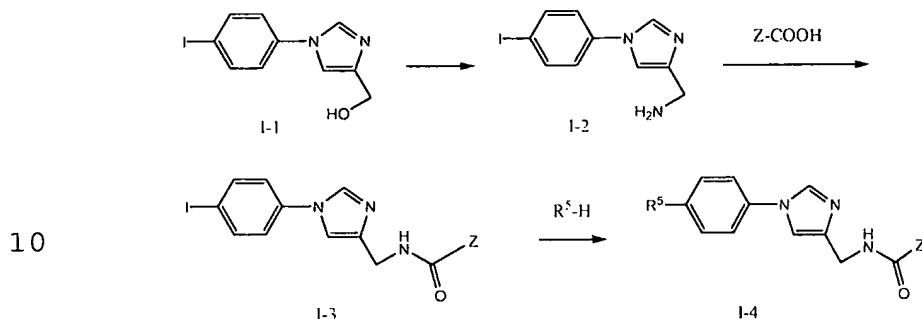
Os seguintes esquemas de reação sintética são

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

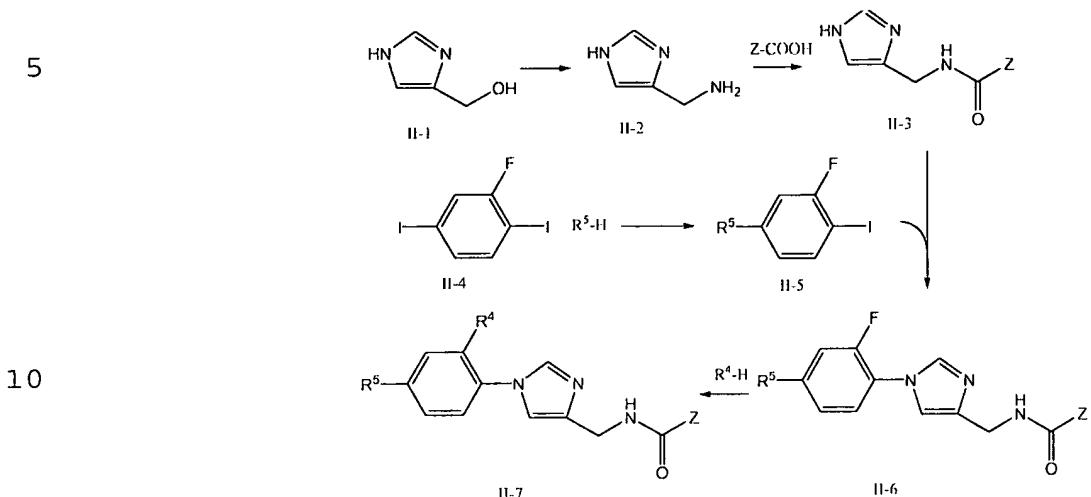
Esquema I



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 halogenuído 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 R⁵ correspondente, como sob condições básicas, como com K₂CO₃, e na presença de 8-hidróxi quinolina e CuI provê o composto desejado I-4, onde R⁵ é como definido aqui. Certas frações R⁵ 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.

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 15 R⁵-H como sob condições básicas, como com K₂CO₃, e na presença de 8-hidróxi quinolina e CuI provê o composto II-5. O deslocamento subseqüente do segundo grupo iodo com o composto II-3 sob condições similares fornece o composto 20 II-6. O composto II-6 pode ser preparado também através de R⁴-H como exemplificado pelo Esquema 4 abaixo. O deslocamento do grupo flúor com R⁴-H fornece o produto 25 desejado II-7, onde R⁴ como definido aqui.

Exemplo 1

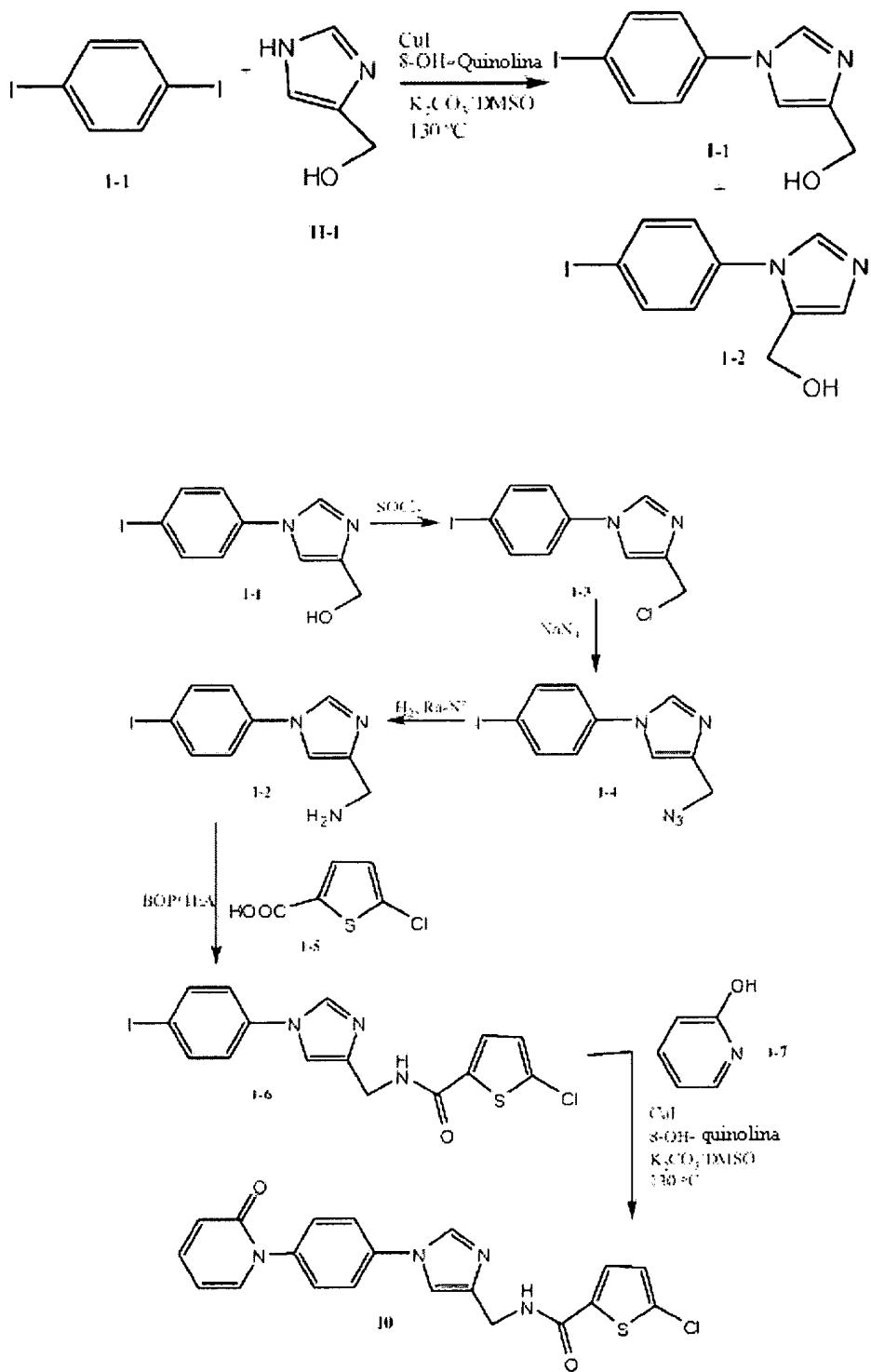
30 5-cloro-n-((1-(4-(2-oxopiridin-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida

(10)

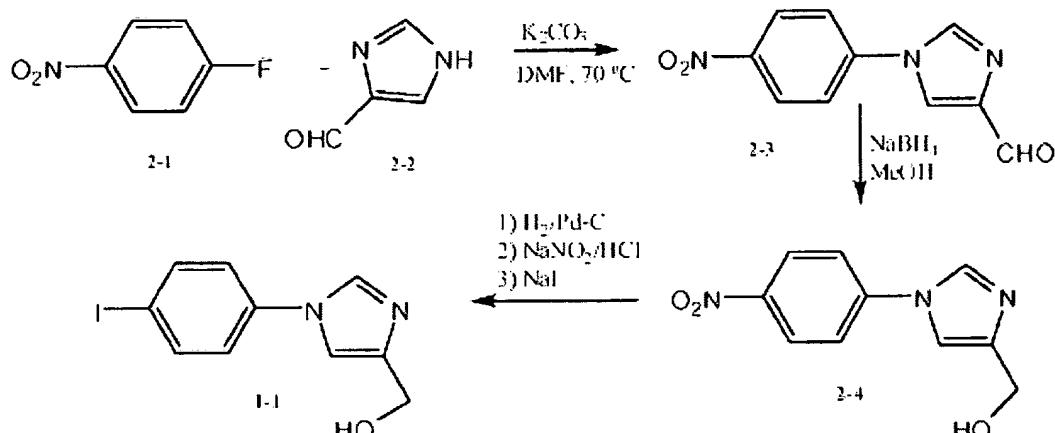
O Esquema 1 representa um método sintético para a síntese do composto 10. O esquema 2 representa um método alternativo para a síntese do composto I-1>

5

ESQUEMA 1



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°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 I-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, 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 Na_2SO_4 , concentrada sob vácuo para fornecer 4-azido metila 1-(4-iodofenil) imidazol 1-4 como sólido (0,725 g). MS 326,0 ($\text{M}+\text{H}$).

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 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 ($\text{M}+\text{H}$).

Etapa 5:

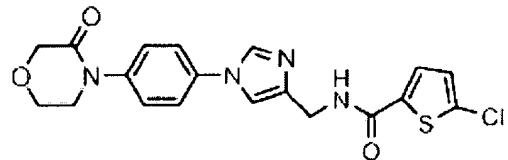
A uma mistura de 5-clorotiofeno-2-ácido carboxílico 1-5 (0,346 g, 2,13 mmol), 4-amino metil 1-(4-iodofenil) imidazol I-2 preparada acima (0,578 g, 1,93 mmol) e TEA (0,670 mL, 4,82 mmol) em DMF (10 mL), BOP (1,03 g, 2,33 mmol) foi adicionado. A mistura foi então agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água e EtOAc foram adicionadas. A camada orgânica foi separada, lavada com 5% de NaHCO_3 , seca sobre Na_2SO_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 e suficiente para a reação seguinte. MS 443,9 e 445,9 ($\text{M}+\text{H}$, 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_2CO_3 (0,333 g, 2,41 mmol) em DMSO (2 mL) foi desgaseificada antes de ser carregada com Cul (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 10 HPLC para fornecer o composto título 10 (0,80 g). MS 411,0 e 413,0 (M+H, padrão Cl): 1H NMR (DMSO- d_6 , 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).

15 EXEMPLO 2

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



20

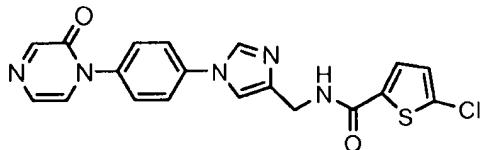
NaH (60%, 3,2 g, 80 mmol) em um frasco foi lavado com hexano. Ao frasco, resfriado em um banho de gelo, uma solução de etanol amina (4,4 mL, 73 mmol) em dioxano (40 mL) foi adicionado. A mistura foi aquecida em refluxo por 25 10 min. até que nenhum gás H_2 se desenvolveu. A pasta espessa foi então resfriada 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 30 foi concentrado sob vácuo para fornecer um óleo, que foi

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 K₂CO₃ (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

15 5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopirazin-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (12)



20

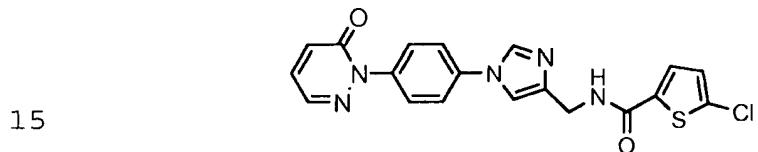
A uma solução de cloridreto de glicinamida (1,10 g, 10,0 mmol) em 5 N NaOH (6 mL) em temperatura ambiente, gioxal (40% em H₂O, 1,5 mL, 13,1 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O produto foi extraído a partir da solução aquosa com nBuOH, e o extrato de 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

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

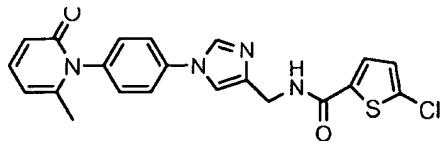
10 5-cloro-N-((1-(4-(6-oxopiridazin-1-(6H)-ila)fenila) 1H-imidazol-4-ila) metil) tiofeno-2-carboxamida (13)



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

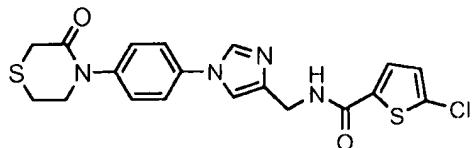
30 5-cloro-n-((1-(4-(6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (14)



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_2CO_3 (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)



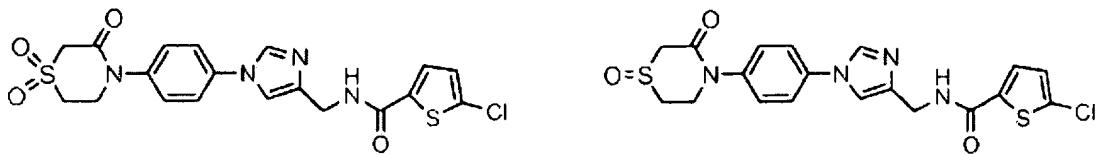
20 Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenil)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 preparada no Exemplo 1 (230 mg, 0,518 mmol), 3-tiomorfolinona (121 mg, 1,03 mmol), 1,2-trans-diaminocicloexano (26 uL, 0,21 mmol) e K_3PO_4 (220 mg, 1,04 mmol) em dioxano (2 mL) foi desgaseificada com Ar 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).

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)

10

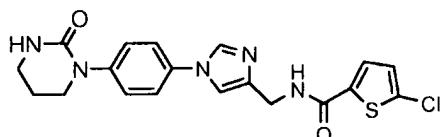


A uma solução de 5-cloro-N-((1-(4-(3-oxotiomorfolino) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida preparada no Exemplo 6 (56 mg, 0,13 mmol) em acetona (3 mL) em temperatura ambiente, mCPBA (38 MG, 70-77%, 0,15 mmol) foi adicionado. Foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. HPLC mostrou 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)

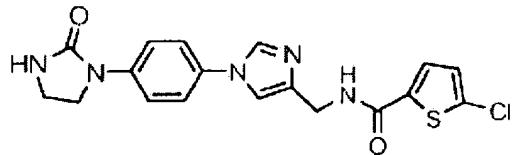
30



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 μ L, 0,11 mmol) e K_3PO_4 (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

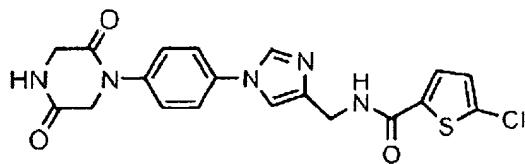
5-cloro-N-((1-(4-(2-oxomidazolidin-1-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (19)



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 μ L, 0,12 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 (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)

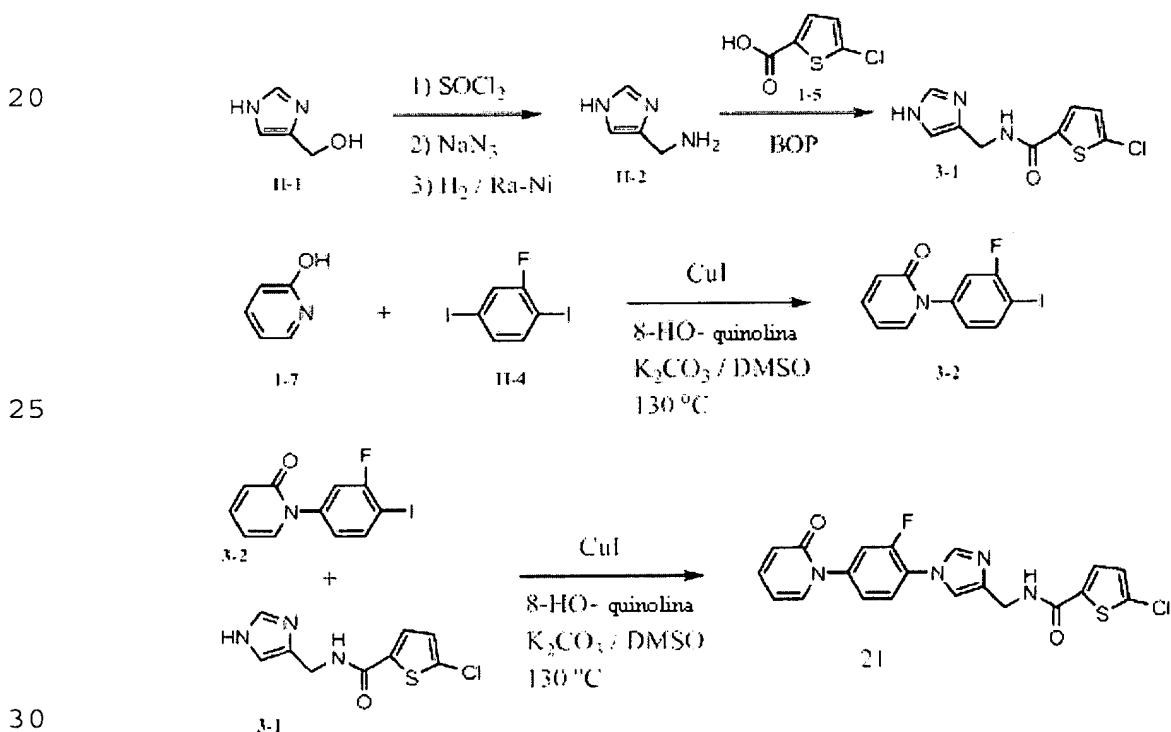


Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 preparado no exemplo 1 (80 mg, 0,18 mmol), anidrido de glicina (40 mg, 0,35 mmol), 1,2-trans-diaminocicloexano (30 μ L, 0,24 mmol) e K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes 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).

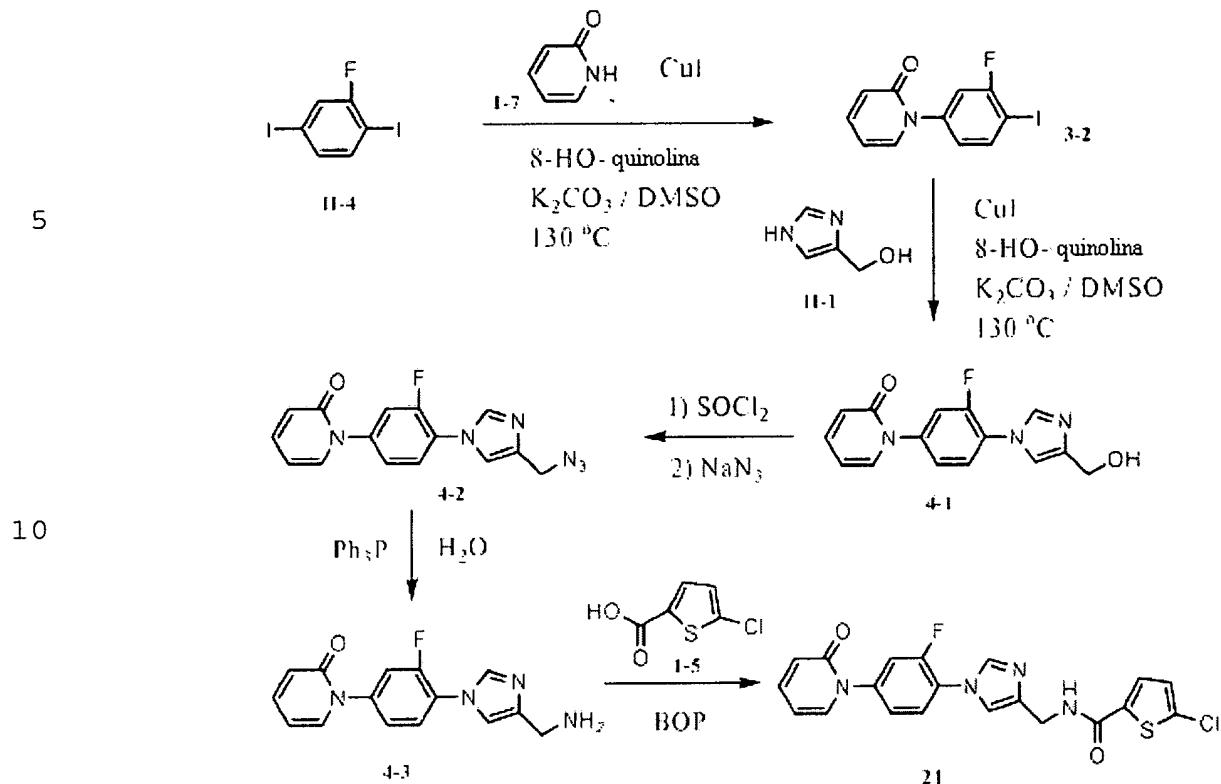
EXEMPLO 11

15 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 K_2CO_3 (1,00 g, 7,25 mmol) em DMSO (10 mL) foi desgasificada antes de ser carregada com CuI (0,109 g, 0,57 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°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 ($\text{M}+\text{H}$).

A uma suspensão de 4-hidróxi metilimidazol II-1 (1,09 g, 11,1 mmol) em CH_3CN (12 mL), 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 NaN₃ (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 5 seguir 5% NAHCO₃ aq. Foi também adicionado. A camada orgânica foi separada, seca sobre Na₂SO₄, 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 10 acima (0,759 g, 6,17 mmol) e Ra-Ni (50% de pasta em H₂O, 900 mg) em MeOH (15 mL) foi hidrogenada sob balão de H₂ 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).

15 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 20 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).

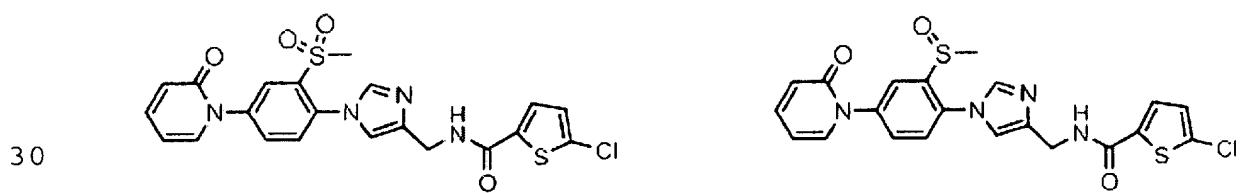
25 Uma mistura de 5-cloro-N-((1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida 3-1 preparada acima (0,940 g, 2,64 mmol), 1-iodo-2-flúor-4-(2-oxopiridin-1(2H)-ila)benzeno 3-2 preparado acima (0,820 g, 2,60 mmol), 8-hidróxi quinolina (0,066 g, 0,45 mmol) e K₂CO₃ (0,630 g, 4,56 mmol) 30 em DMSO (8 mL) foi 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 metil imidazol II-1 na presença de 8-hidróxi quinolina e K₂CO₃ 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 NaN₃ 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 Ph₃P 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 sulfonila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (23)

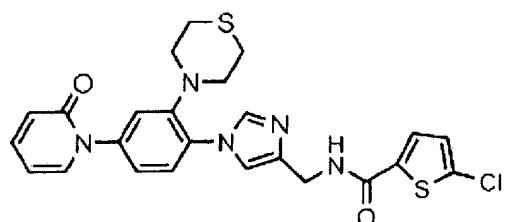


Uma solução de 5-cloro-N-((1-(2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 21 preparada no Exemplo 11 (96 mg, 0,22 mmol) e NaSMe (68 mg, 0,97 mmol) em DMSO (2 mL) foi aquecida a 80°C por 1 h. A mistura foi purificada por HPLC para fornecer 5-cloro-N-((1-(2-(metiltio)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)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



25

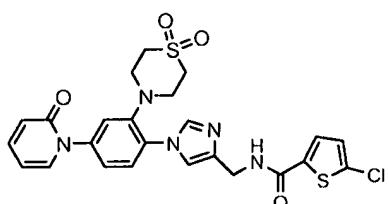
Uma solução de 5-cloro-N-((1-(2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida preparada no exemplo 11 (70 mg, 0,16 mmol) e tiomorfolina (1 mL) em DMSO (1 mL) foi aquecida a 150°C por 3 dias. A mistura foi purificada por HPLC para

fornecer 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



15

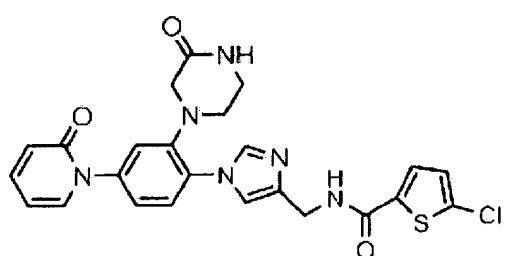
A uma solução de 5-cloro-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)-2-tiomorfolino fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida preparada no exemplo 13 (22 mg, 0,043 mmol) em acetona (2 mL), mCPBA (70%, 32 mg, 0,13 mmol) foi adicionado. Após ser agitado em temperatura ambiente por 2 h., a mistura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

EXEMPLO 15

20

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



30

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 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

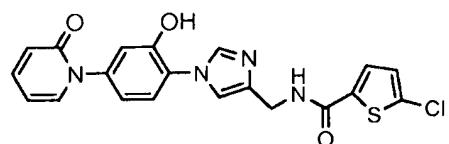
5-cloro-N-((1-(2-(2-hidróxi etil amino)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (27)



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)

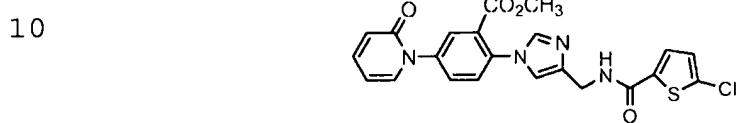


Uma solução de 5-cloro-N-((1-(2-flúor-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida preparada no exemplo 11 (80 mg, 0,19

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)



A uma solução de ácido 2,5-diodobenzóico (1,00 g, 2,67 mmol) em McOH anidro (15 mL) resfriada em um banho de gelo, SOCl_2 (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-diodobenzoato de metila (1,04 g).

20 Uma mistura de 2,5-diodobenzoato 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_3PO_4 (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).

Uma mistura de 2-iodo-5-(2-oxopiridina-1(2H)-ila-30 ácido benzóico preparada acima (220 mg, 0,65 mmol), 4-

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 25% $NaHCO_3$ 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).

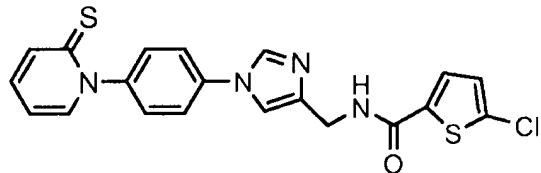
30 A uma solução de 2-(4-(azidometila)-1H-imidazol-

1-ila)-5-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) benzoato de metila preparada acima (25 mg, 0,071 mmol) em THF (1 mL) e H₂O (0,025 mL, 1,4 mmol), Ph₃P (64 mg, 0,24 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente 5 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) .

10 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)-15 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

20 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_2CO_3 (0,870 g, 6,30 mmol) em DMSO (8 mL) foi desgaseificada com Ar antes

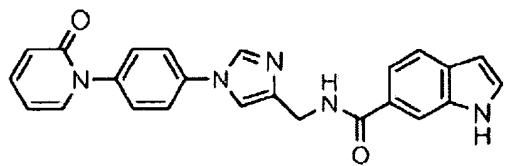
de ser carregada com CuI (0,115 g, 0,61 mmol). A mistura em um tubo vedado foi aquecida a 130°C durante a noite. Água e EtOAc foram adicionadas. A mistura foi filtrada através de CELITE. A camada orgânica foi separada, então aplicada a 5 uma coluna de sílica gel, que foi eluída com 0-70% de EtOAc em 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), NaHCO₃ (2,15 g, 10,6 mmol) e P₂S₅ (2,27 g, 10,2 mmol) em dioxano (20 mL) 10 foi aquecida a 80°C durante a noite. Após ser resfriada à temperatura ambiente, água e CH₂Cl₂ foram adicionadas. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, concentrada sob vácuo para fornecer 1-(4- 15 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 20 Exemplo 11 (65 mg, 0,18 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K₂CO₃ (75 mg, 0,54 mmol) em DMSO (2 mL) foi desgaseificada 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 25 fornecer o composto título (15 mg). MS 427,0 e 429,0 (M+H, padrão Cl).

EXEMPLO 20

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

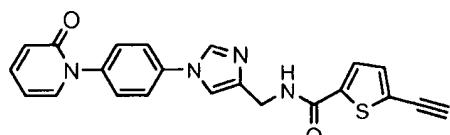


A uma solução de indol-6-ácido carboxílico (85 mg, 0,528 mmol), 4-aminometila 1-(4-iodofenil) imidazol I-2 preparada no Exemplo 1 (136 mg, 0,455 mmol) e TEA (0,150 mL, 1,08 mmol) em DMF (4 mL), BOP (280 mg, 0,633 mmol) foi adicionada. Após a mistura ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, água e EtOAc foram adicionadas. A 10 camada orgânica foi separada, lavada com 5% NaHCO₃ aq., seca sobre Na₂SO₄, 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 K₂CO₃ (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 silihil acetileno (0,445 mL, 3,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg) e 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 $MgSO_4$, concentrada sob vácuo para fornecer 5-(2-trimetil silihila-etyl-1-ila)-tiofeno-2-carboxilato de etila (529 mg). MS 253 (M+H).

A uma solução de 5-(2-trimetil silihila-etyl-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 $MgSO_4$, concentrada sob vácuo para fornecer 5-etylila-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 K_2CO_3 (1,00 g, 7,25 mmol) em DMSO (7 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com 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 Na_2SO_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 CH₃CN (20 mL), SOC₁₂ (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, NaN₃ (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 NaHCO₃ aq., seca sobre Na₂SO₄, concentrada sob vácuo para fornecer 1-(4-(4-azidometila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona (203 mg). MS 293 (M+H).

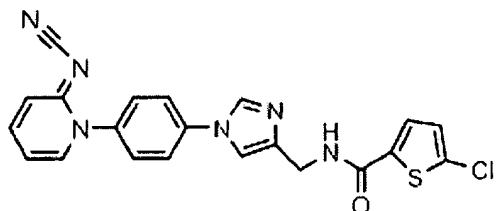
A uma solução de 1-(4-(4-(azidometila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona preparada acima (203 mg, 0,695 mmol) em MeOH (6 mL) e EtOAc (6 mL), SnCl₂ 2H₂O (343 mg, 1,52 mmol) foi adicionado. Após a mistura ser aquecida até refluxo por 1 h., ela foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado 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)-tona (180 mg, 0,575 mmol) em CH₃CN (15 mL), CH₃I (0,50 mL, 8,0 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi concentrada sob 15 vácuo para fornecer um sólido. O sólido foi dissolvido em CH₃CN (5 mL). À solução, cianamida (200 mg, 4,76 mmol) e monoidrato 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)-(1-20 4-iodofenila) piridina-2(1H)-ilideno) cianamida (25 mg).

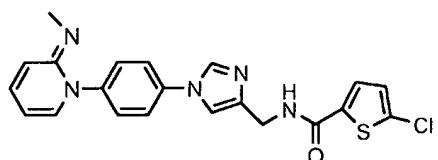
Uma mistura de (E)-(1-(4-iodofenila) piridina-2(1H)-ilideno) cianamida (25 mg, 0,078 mmol), 5-cloro-N-((1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 3-1 (65 mg, 0,18 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e 25 K₂CO₃ (75 mg, 0,54 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser 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

1 (2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-
carboxamida (34)

5

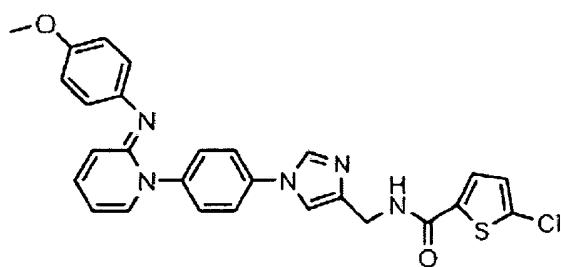


A uma solução de 1-(4-iodofenila) piridina-2(1H)-tiona (98 mg, 0,31 mmol) em CH₃CN (5 mL), CH₃I (0,25 mL, 10 4,0 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer um sólido. O sólido foi dissolvido em MeOH (7 mL). À solução, CH₃NH₂ (2M em THF, 0,80 mL, 1,6 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura 15 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-20 ((1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 3-1 (63 mg, 0,18 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K₂CO₃ (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 25 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) 30 tiofeno-2-carboxamida (35)



5

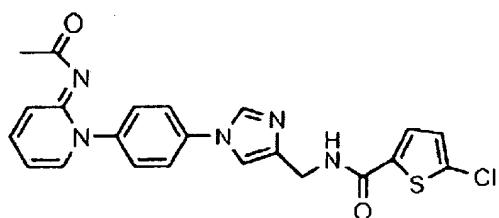
A uma solução de 1-(4-iodofenil)piridina-2(1H)-tiona (192 mg, 0,61 mmol) em CH₃CN (5 mL), CH₃I (0,40 mL, 6,4 mmol) foi adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi concentrada sob 10 vácuo para fornecer um sólido. O sólido foi dissolvido em DMF (3 mL). À solução, 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)piridina-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 mmol) e K₂CO₃ (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, 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 CH₃CN (10 mL), CH₃I (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, NH₃ 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 CH₂Cl₂ (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).

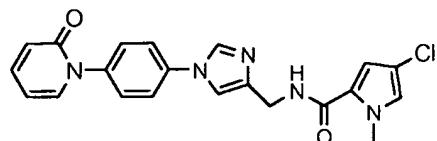
20 Uma mistura de (E)-N-(1-(4-iodofenil)piridina-
 2(1H)-ilideno) acetamida (120 mg, 0,27 mmol), 5-cloro-N-
 ((1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 3-1 (109
 mg, 0,30 mmol), 8-hidróxi quinolina (15 mg, 0,10 mmol) e
 K₂CO₃ (100 mg, 0,72 mmol) em DMSO (2 mL) foi desgaseificada
 25 com Ar antes 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) metila)-1H-pirrol-2-
carboxamida (37)

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 siliil 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

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 5 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_2SO_4 , concentrada sob vácuo para fornecer 4-cloro-1-metila-1H-pirrol-2-ácido carboxílico como um sólido (111 mg).

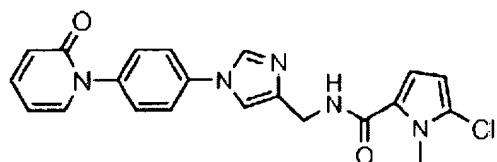
A uma solução de 4-cloro-1-metila-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (55 mg, 0,34 mmol) e trietil amina (0,100 mL, 0,72 mmol) em DMF (2 mL), BOP (217 mg, 0,49 mmol) foi adicionado. Após 5 min. de agitação, uma solução de 4-aminometil imidazol II-2 (100 mg, 1,03 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionada. Após ser agitada em temperatura ambiente 20 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), 25 1-(4-iodofenila) piridina-2(1H)-ona (100 mg, 0,33 mmol), 8-hidróxi quinolina (15 mg, 0,10 mmol) e K_2CO_3 (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 30 purificada por HPLC para fornecer o composto título (25

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

EXEMPLO 27

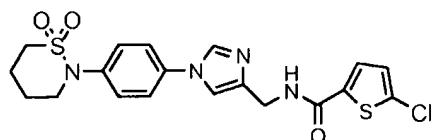
5-cloro-1-metila-N-((1-(4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-1H-pirrol-2-carboxamida (38)



10 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).

15 **EXEMPLO 28**

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

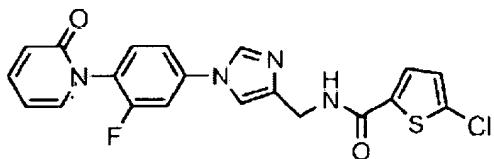


20 Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (56 mg, 0,10 mmol), 1,4-butanesultam (52 mg, 0,38 mmol), 8-hidróxi quinolina (6 mg, 0,040 mmol) e K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada antes de ser carregada com CuI (10 mg, 0,052 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 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 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% 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 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 Na_2SO_4 , concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em

MeOH (6 mL), Ra-Ni (50% de pasta em H₂O, ~200 mg) foi adicionado. A mistura foi hidrogenada sob H₂ de balão por 2 h. Foi então filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer (1-(3-flúor-4-5 iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metanamina como um sólido (0,268 g).

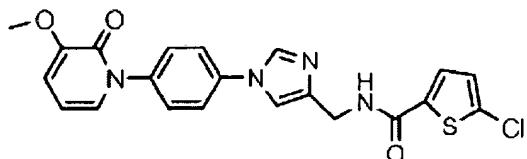
A uma solução de 5-cloro-2-ácido tiofenocarboxílico 1-5 (165 mg, 1,01 mmol) e trietil amina (0,300 mL, 2,16 mmol) em DMF (5 mL), BOP (472 mg, 1,07 mmol) foi adicionado. Após 5 min. de agitação, uma solução de (1-(3-flúor-4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metanamina (268 mg, 0,845 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. H₂O e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 5% NaHCO₃, seca sobre Na₂SO₄, 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 K₂CO₃ (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)-30 ilo) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-

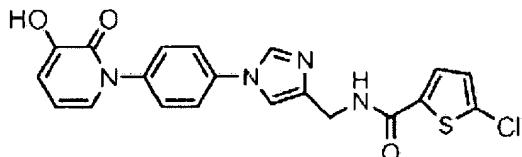
carboxamida (41)



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)



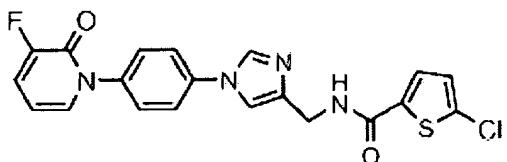
20 A uma solução de 5-cloro-N-((1-(4-(3-metóxi-2-oxopiridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (75 mg, 0,14 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL), BBR_3 (0,365 mL, 3,8 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Foi concentrada sob vácuo. O resíduo 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

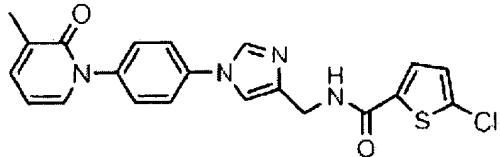


Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (66 mg, 0,15 mmol), 3-flúor-2-hidróxi piridina (46 mg, 0,40 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com 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 (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

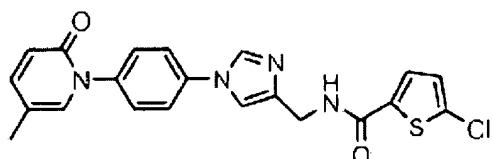


Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (66 mg, 0,15 mmol), 2-hidróxi-3- metil piridina (45 mg, 0,41 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com 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 (10 mg). MS 425,0 e 427,0 (M+H, padrão Cl).

EXEMPLO 34

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



10

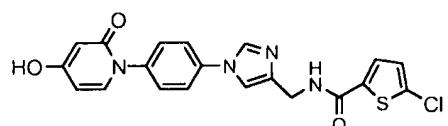
Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (56 mg, 0,13 mmol), 2-hidróxi-5-metil piridina (45 mg, 0,41 mmol), 8-hidróxi quinolina (10 mg, 0,069 mmol) e K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com 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 (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



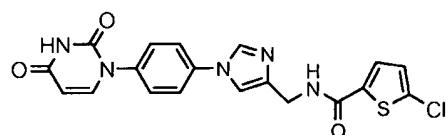
30

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-

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

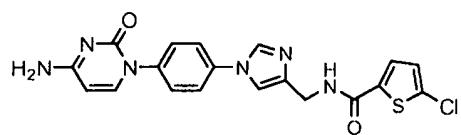
5-cloro-N-((1-(4-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (47)



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

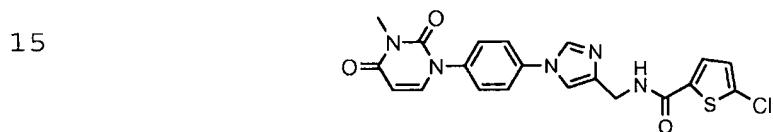
N-((1-(4-(4-amino-2-oxopirimidina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-5-clorotiofeno-2-carboxamida (48)



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 K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) em 5 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).

10 **EXEMPLO 38**

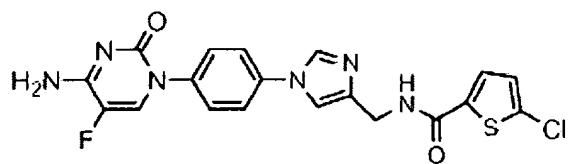
5-cloro-N-((1-(4-3-metila-2,4-dioxo-3,4-didropirimidina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila tiofeno-2-carboxamida (49)



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 K₂CO₃ (60 mg, 0,43 mmol) em 20 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 (15 mg). MS 442,2 e 4244,2 (M+H, padrão Cl).

30 **EXEMPLO 39**

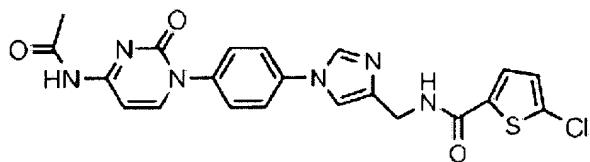
M-((1-(4-(4-amino-5-flúor-2-oxopirimidina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-5-clorotiofeno-2-carboxamida (50)



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-hidróxi 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)



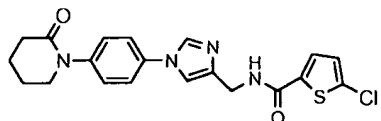
20

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-hidróxi 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 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 (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



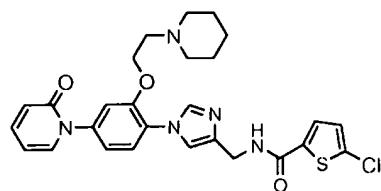
Uma mistura de cloridreto de 1-(4-(4-(aminometila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona (60 mg, 0,20 mmol) e Pd-C (10%, 31 mg) em MeOH (6 mL) foi hidrogenada sob H₂ de balão durante a noite. Foi então filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer 1-(4-(4-(aminometila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piperidina-2-ona (54 mg).

A uma solução de 5-cloro-tiofeno-2-ácido 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 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-fluorofenila)piridina-2(1H)-ona como um sólido (2,31 g).

A uma solução de anidrido trifluoroacético (10 mL, 71 mmol) em CH_2Cl_3 (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-nitrofenila)piridina-2(1H)-ona (1,37 g).

A uma suspensão de 1-(3-flúor-4-nitrofenila)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. H₂O e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 5% de 5 NaHCO₃, seca sobre Na₂SO₄, 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 10 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 H₂ 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 15 (0,44 g).

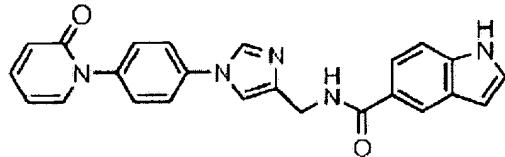
A uma solução de 1-(4-amino-3-(2-(piperidina-1-ila) etóxi) fenila) piridina-2(1H)-ona (0,44 g, 1,08 mmol) em HCl conc. (3 mL) a 0°C, uma solução de NaNO₂ (75 mg, 1,08 mmol) em H₂O (2 mL) foi adicionada em gotas. Após 30 20 min. de agitação a 0°C., NaI (0,76 g, 5,07 mmol) em H₂O (2 mL) foi adicionado. 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 25 basificada com 5 N NaOH até pH 10-12. O produto foi extraído com EtOAc, lavado com 5% NaHCO₃, seco sobre Na₂SO₄, 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)

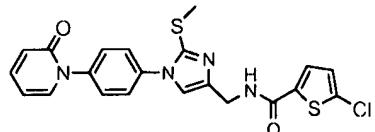


15

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-mercápto-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-(metiltio)-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-(metiltio)-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, H₂O e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com 5% de NaHCO₃, seca sobre Na₂SO₄, concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por 10 uma coluna de sílica gel, eluída com EtOAc em hexano (0-20% de EtOAc) para fornecer 4-(azidometila)-1-(4-iodofenila)-2-(metiltio)-1H-imidazol (0,39 g).

A uma solução de 4-(azidometila)-1-(4-iodofenila)-2-(metiltio)-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 Na₂SO₄, concentrada sob 20 vácuo para fornecer (1-(4-iodofenila)-2-(metiltio)-1H-imidazol-4-ila) metanamina (127 mg).

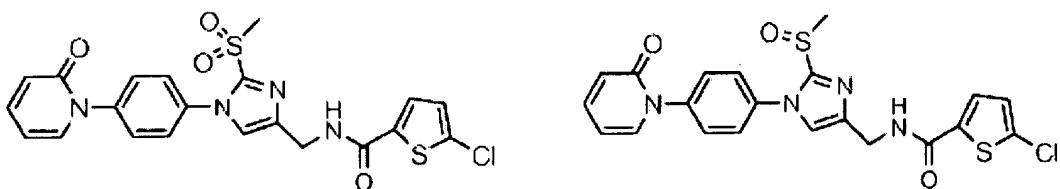
A uma solução de 5-cloro-tiofeno-2-ácido carboxílico 1-5 (72 mg, 0,44 mmol) e trietil amina (0,150 mL, 1,10 mmol) em DMF (5 mL), BOP (235 mg, 0,53 mmol) foi adicionado. Após 5 min. de agitação, a solução foi adicionada à amostra de (1-(4-iodofenila)-2-(metiltio)-1H-imidazol-4-ila) metanamina (127 mg, 0,37 mmol) em um frasco. Após ser agitado em temperatura ambiente durante a noite, H₂O e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi 30 separada, lavada com 5% de NaHCO₃, seca sobre Na₂SO₄,

concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH₃CN (8 mL), H₂O (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 K₂CO₃ (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).

15 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 sulfonila)-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 H₂O (2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura

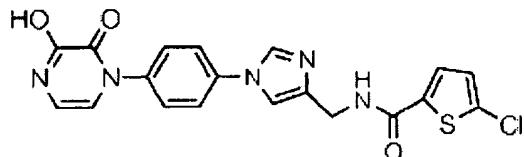
ambiente durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer produtos tanto de sulfona (6 mg) como sulfóxido (5 mg). MS 489,0 e 491,0 ($M+H$, padrão Cl, para sulfona); 473,0 e 475,0 ($M+H$, padrão Cl, para sulfóxido).

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



10

15

20

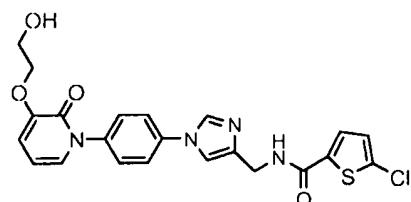
Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida 1-6 (80 mg, 0,18 mmol), pirazina-2,3-diol (50 mg, 0,44 mmol), 8-hidróxi quinolina (12 mg, 0,083 mmol) e K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmol) em DMSO (1 mL) foi desgaseificada com Ar antes de ser carregada com CuI (15 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).

EXEMPLO 47

25

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

30

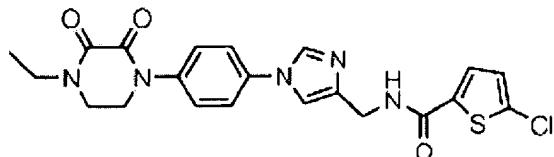


Uma mistura de 5-(cloro-N-((1-(4-(3-hidróxi-2-

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_2CO_3 (90 mg, 0,28 mmol) em DMSO (1 mL) foi agitada a 60°C por 1 h. Foi então purificada por 5 HPLC para fornecer o composto título (5 mg). MS 471,0 e 473,0 ($\text{M}+\text{H}$, padrão Cl).

EXEMPLO 48

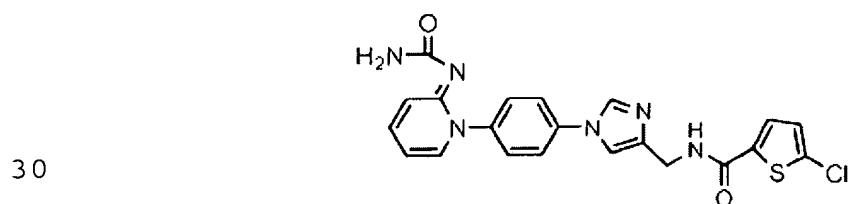
5-cloro-N-((1-(4-(4-etila-2,3-dioxopiperazina-1-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila) tiofeno-2-carboxamida (60)



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_2CO_3 (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 15 HPLC para fornecer o composto título (10 mg). MS 458,1 e 20 460,1 ($\text{M}+\text{H}$, padrão Cl).

EXEMPLO 49

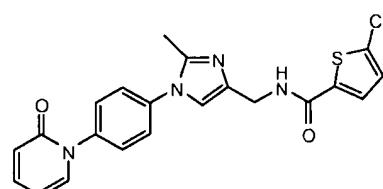
N-((1-(4-(2-(carbamoilimino) piridina-1(2H)-ila) fenila)-1H-imidazol-4-ila) metila)-4-clorotiofeno-2-carboxamida (61)



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 H₂O (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).

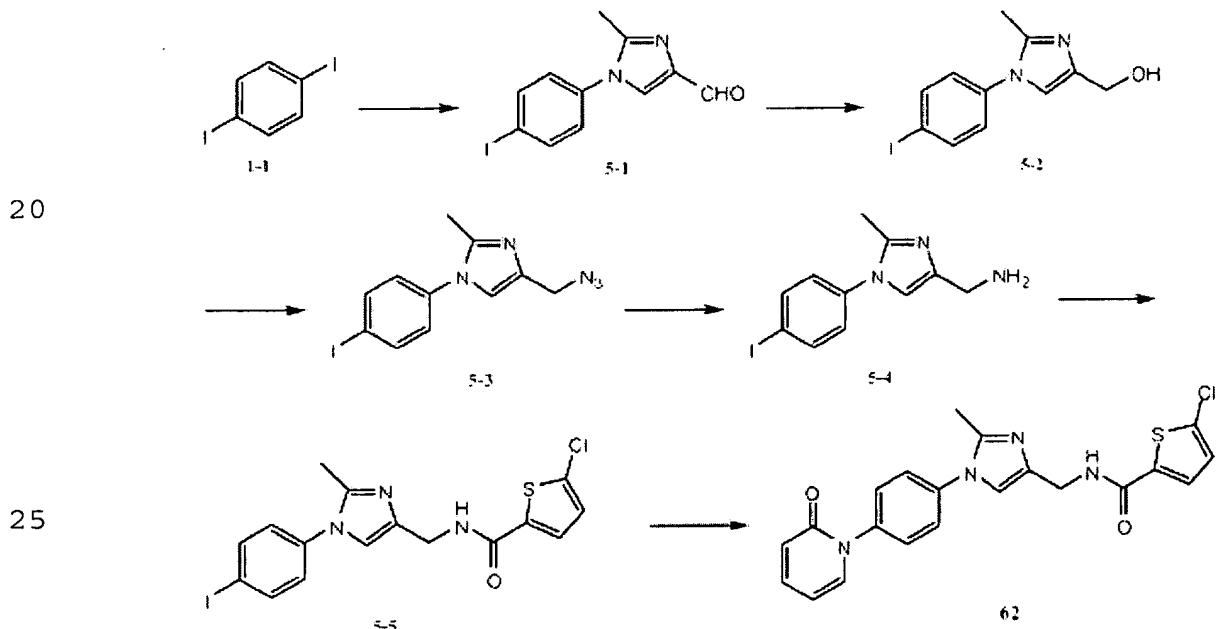
EXEMPLO 50

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



15

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 2mL 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

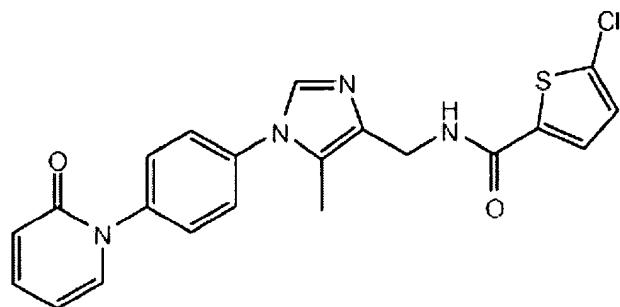
5 mistura foi agitada em banho a 130°C durante a noite. A mistura foi filtrada e submetida a HPLC preparativo de fase inversa para isolar o composto título. MS encontrado para C₂₁H₁₇ClN₄O₂S (M+H)⁺ 425,1, 427,1.

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)

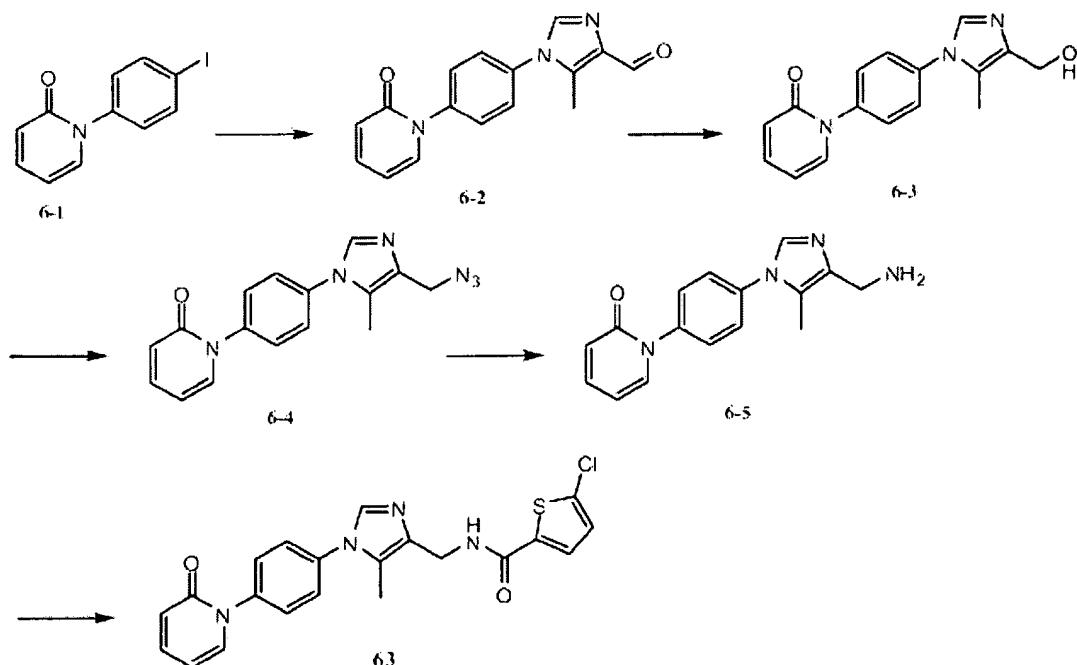
10



15

ESQUEMA 6

20



25

Etapa 1:

30 1-(4-iodophenyl)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. NaBH₄ (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 C₁₆H₁₅N₃O₂ (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 20 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-(azidometila)-5-metila-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona 6-4. MS encontrado para $C_{16}H_{14}N_6O$ ($M+H$) + 25 307,1.

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

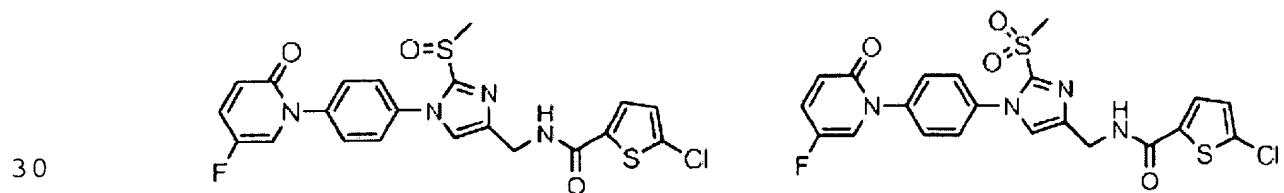
mistura foi agitada a 80°C por 20 min. e diluída com água. Foi filtrada e submetida a HPLC prep para isolar 1-(4-(4-(aminometila)-5-metila)-1H-imidazol-1-ila) fenila) piridina-2(1H)-ona 6-5. MS encontrado para $C_{16}H_{16}N_4O$ ($M+H$) + 5 281,1.

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 10 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 μ L, 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 15 de DMF seco. Ao mesmo foi adicionado DIEA (36 μ L, 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 20 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
25 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).

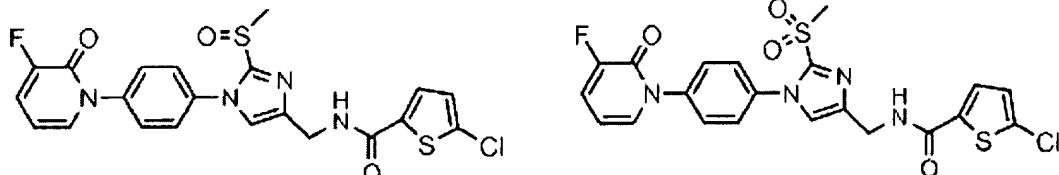
A uma solução do sólido (38 mg, 0,080 mmol) em DMF (3 mL), uma solução de oxona (145 mg, 0,47 mmol) em H_2O (2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi então purificada por HPLC para fornecer produtos tanto de sulfona (5 mg) como sulfóxido (4 mg). MS 507,0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

25



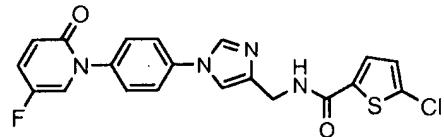
Uma mistura de 5-cloro-N-((1-(4-iodofenila)-2-metiltio)-1H-imidazol-4-ila) metila tiofeno-2-carboxamida

(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 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)-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
5 preparados utilizando métodos similares àqueles acima.

Tabela 1:

No.	estrutura	Nome
69		5-chloro-N-((1-(2-(2-methoxyethoxy)-4-(2-oxo-4-phenyl-4H-imidazol-1(2H)-yl)methyl)thiophenyl)methyl)thiopheno-2-carboxamida
70		(R)-5-chloro-N-((1-(2-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-(2-oxo-4-phenyl-4H-imidazol-1(2H)-yl)methyl)thiophenyl)methyl)thiopheno-2-carboxamida
71		(S)-5-chloro-N-((1-(2-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-(2-oxo-4-phenyl-4H-imidazol-1(2H)-yl)methyl)thiophenyl)methyl)thiopheno-2-carboxamida

72		5-cloro-N-((1-(2-hidróxi-2-oxopiridina-4-ila)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila)metila) tiofeno-2-carboxamida
73		5-cloro-N-((1-(6-hidróxi-2-oxopiridina-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)-5-chloro-2-thiophenyl)-2-(2-chlorophenyl)thiophene-2-carboxamida
75		5-cloro-N-((1-(4-(4-flúorophenyl)-4-(2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila)-2-(2-chlorophenyl)thiophene-2-carboxamida

		metila) tiofeno-2-carboxamida
76		5-cloro-N-((1-(4-(6-fluor-2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila)-metila) tiofeno-2-carboxamida
77		5-cloro-N-((1-(4-(5-hidroxi-2-oxopiridina-1(2H)-ila)fenila)-1H-imidazol-4-ila)-metila) tiofeno-2-carboxamida
78		5-cloro-N-((1-(4-(6-hidroxi-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 microtípulo 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 CaCl₂, 0,1% de albumina de soro bovino (BSA), 5% de sulfóxido de dimetila (DMSO) pH 7,4). Em uma placa de microtípulos de 96 cavidades, o inibidor foi diluído em série para fornecer uma faixa de 30 concentrações finais de 0.01 nM a 10 uM. Conjuntos

5 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 10 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. 15 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 20 concentração para metade máxima de inibição (IC₅₀). 25

Determinação de K_i

20 O tampão de ensaio para essa série de ensaios foi solução salina tamponada com Hepes (20 mM Hepes, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0,1% de PEG-8000, pH 7,4). Em uma placa de microtípulo de 96 cavidades, o inibidor foi diluído em série em um conjunto duplícata de cavidades para fornecer uma faixa de concentrações finais de 5 pM a 3 uM. Os controles sem inibidor (8 cavidades) foram incluídos. A 25 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 30 mínimos não linear no software de Placa K_i (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 μ 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 5 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 10 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 15 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.

20 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 25 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 30 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.

15 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 µm, Varian, Inc., Palo Alto, CA). Aliquotas 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. Aliquotas 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-
ión. 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 C₁₈ Thermo Hypersil-Keystone Betatsil (4,6 x 100 mm,
5 um; 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-ilcarbaomoíla)-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_{1/2}) 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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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 dose/ $AUC_{(0-\infty)}$. O volume de distribuição (V_z) foi calculado a partir de IV Dose/[$k \cdot AUC_{(0-\infty)}$]. O volume de distribuição em estado constante (V_{ss}) foi calculado a partir de $CL \cdot$ 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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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 10 em rato, cão e macaco após administração intravenosa determinada por análise não compartimentar

20	Parâmetro	Unidade	Média \pm SD		
			Rato	Cão	Macaco
Dose	mg/kg	1	1	1	1
$T_{1/2}$	hr	2.86 \pm 1.40			
AUC_{all}	ng \cdot hr/mL	5376 \pm 1186	1615 \pm 360	12550 \pm 5995	
$AUC_{(0-\infty)}$	ng \cdot 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			

25

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

30 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 ± 0.29		
T _{max}	hr	0.250 ± 0.00	0.583 ± 0.382	2.00 ± 0.00
C _{max}	ng/mL	28890 ± 2084	2717 ± 474	6041 ± 1877
AUC _{all}	ng*hr/mL	68510 ± 12510	5464 ± 1471	42140 ± 17240
AUC _(0-<u>inf</u>)	ng*hr/mL	68590 ± 12490	5475 ± 1475	42150 ± 17250
AUC/D	kg*hr/mL	6859 ± 1249	1095 ± 295	8430 ± 3449
F	%	127 ± 23.1	68.5 ± 15.5	71.6 ± 18.1

10 Análise não compartimentar foi executada
15 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

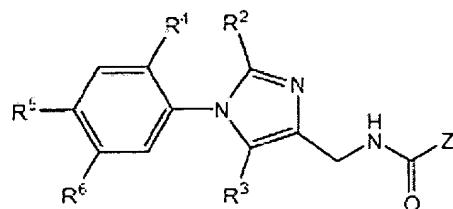
% F: biodisponibilidade absoluta

A presente invenção provê diversas modalidades. É evidente que os exemplos podem ser alterados para fornecer 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:

5



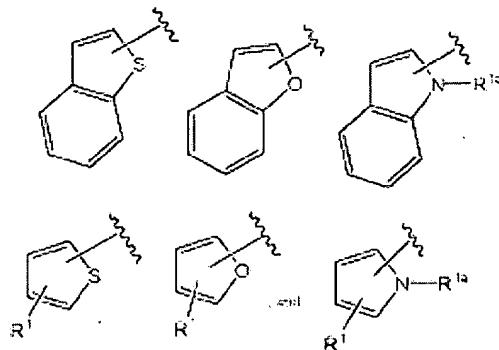
(I)

Onde

10

Z é selecionado do grupo que consiste em:

15



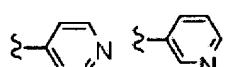
20

R¹ é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila C₁₋₈, alquenila C₂₋₈ e alquinila C₂₋₈;R^{1a} é selecionado do grupo que consiste emhidrogênio e alquila C₁₋₄;

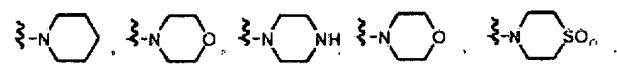
R² e R³ são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila C₁₋₄, SR^{4a}, S(O)R^{4a}, S(O)₂R^{4a}, COR^{4a}, CO₂R^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, CN e S(O)₂NR^{4a}R^{4b}.

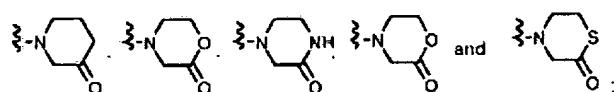
25

R⁴ 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}, CO₂R^{4a},



30



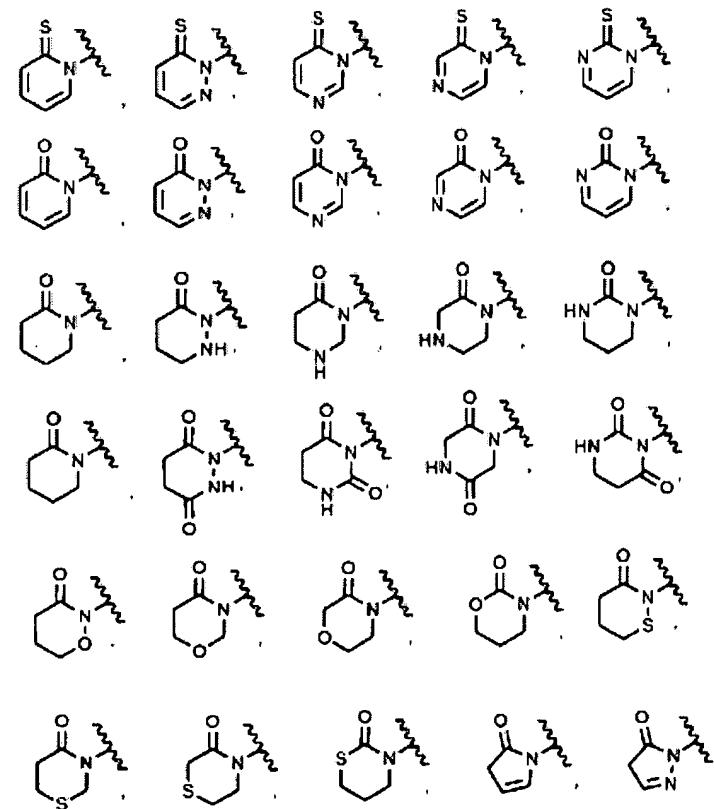


onde cada um desses sistemas de anel é
 5 optionalmente substituído com 1 a 3 substituintes
 independentemente selecionados do grupo que consiste em
 halogênio, amino, oxo, alquila C₁₋₈, haloalquila C₁₋₈,
 hidróxi, alcóxi C₁₋₈, heterocicloalquila, heteroarila, e
 heteroarila-alquila C₁₋₄;

10 cada um de R^{4a} ou R^{4b} é independentemente
 hidrogênio ou alquila C₁₋₄, optionalmente substituído com 1
 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo
 que consiste em halogênio, hidroxila, alcóxi,
 heterociclica, oxo, amino e carboxila;

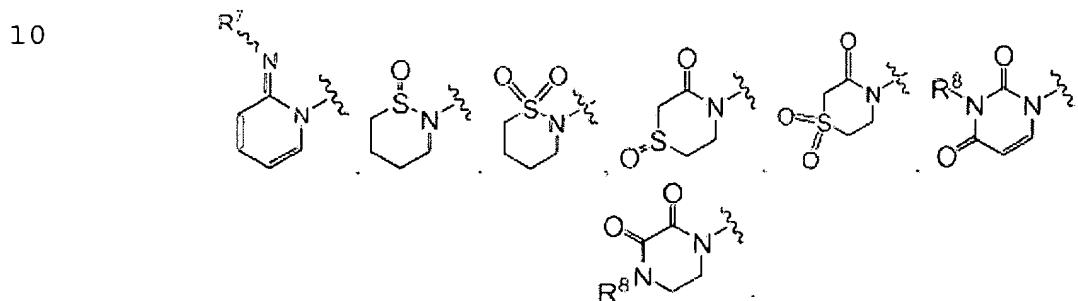
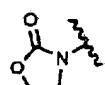
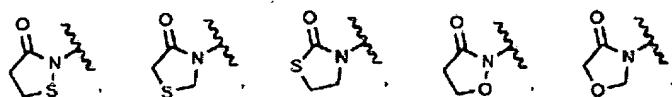
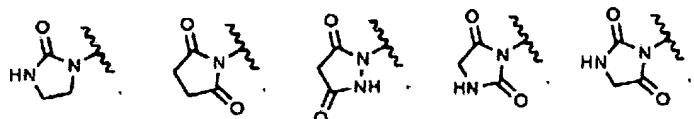
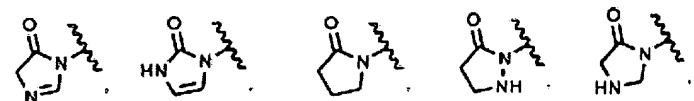
15 O subscrito n é um número inteiro a partir de 0 a
 2;

R⁵ é selecionado do grupo que consiste em:

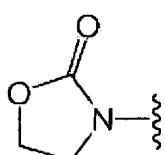


25

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_{1-8} , haloalquila C_{1-8} , $-NH-$ $C(O)-$ alquila C_{1-8} , hidróxi, amino, oxo, alcóxi C_{1-8} , heterocicloalquila, heteroarila, e heteroarila-alquila C_{1-4} , com a condição de que quando R^5 é



25

então não pode haver um substituinte de alquila (ou alquila substituída) na posição 5 do anel R^5 ;

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

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 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.

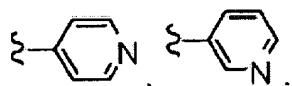
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_{1-4} , SR^{4a} , $S(O)R^{4a}$, $S(O)_2R^{4a}$, COR^{4a} , CO_2R^{4a} , $CONR^{4a}R^{4b}$, CN e $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$.

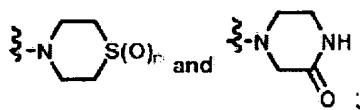
4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metila, -S-metila, -S(O)-metila e -S(O)₂-metila.

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, 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} ,

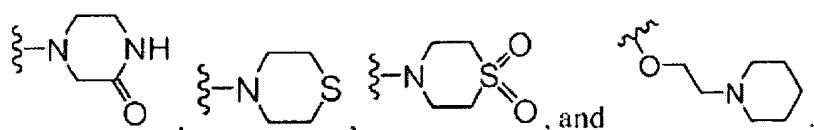
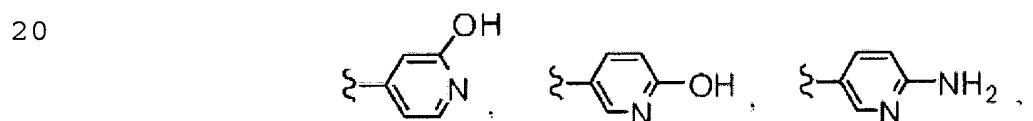




onde cada um desses sistemas de anel é
 5 optionalmente substituído com 1 a 3 substituintes
 independentemente selecionados do grupo que consiste em
 halogênio, amino, oxo, alquila C₁₋₈, haloalquila C₁₋₈,
 hidróxi, alcóxi C₁₋₈, heterocicloalquila, heteroarila, e
 heteroarila-alquila C₁₋₄;

10 o subscrito n é 0, 1 ou 2; e
 cada um entre R^{4a} ou R^{4b} é independentemente
 hidrogênio ou alquila C₁₋₄, optionalmente substituído com
 hidroxila, alcóxi, ou heterociclica, 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 R⁴ é selecionado do grupo
 que consiste em hidrogênio, hidroxila, flúor, S(O)CH₃,
 S(O)₂CH₃, NH(CH₂)₂OH, -C(O)₂CH₃, -O(CH₂)₂OCH₃, -
 OCH₂CH(OH)CH₂OH,

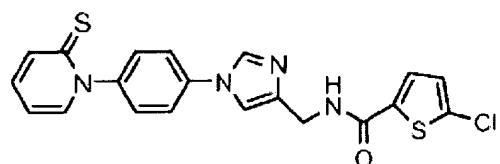


25 9. Composto, de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo
 fato de que R⁵ é



5 optionalmente substituído com 1 a 3 substituintes
independentemente selecionados do grupo que consiste em
halogênio, amino, alquila C₁₋₈, haloalquila C₁₋₈, hidróxi,
alcóxi C₁₋₈, heterocicloalquila, heteroarila e heteroarila-
alquila C₁₋₄.

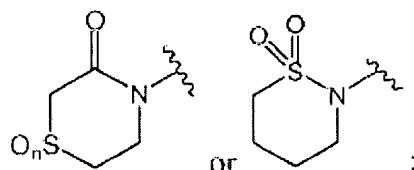
10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por ter a fórmula



10

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

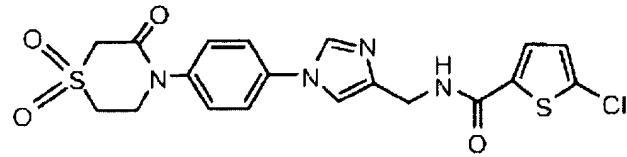
11. Composto, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo
15 fato de que R⁵ é



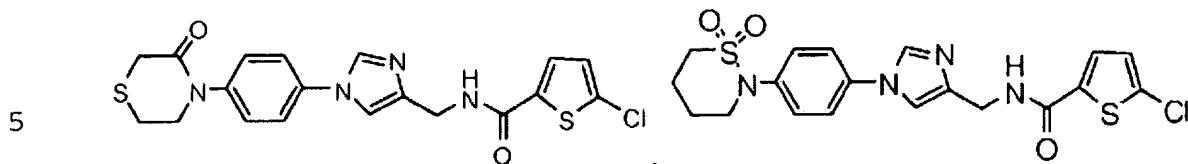
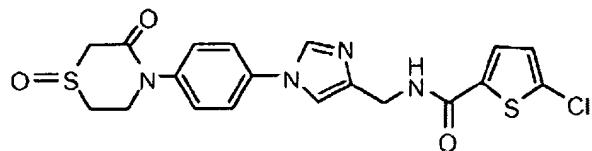
20 optionalmente substituído com 1 a 3 substituintes
independentemente selecionados do grupo que consiste em
halogênio, amino, alquila C₁₋₈, alquila C₁₋₈, haloalquila C₁₋₈, hidróxi, alcóxi C₁₋₈, heterocicloalquila, heteroarila e
heteroarila-alquila C₁₋₄; e

25 o subscrito n é 0, 1 ou 2.

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

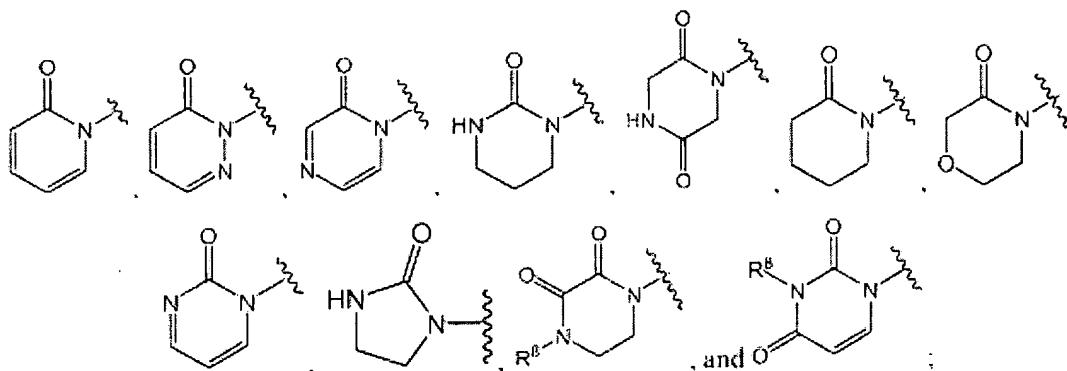


30



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

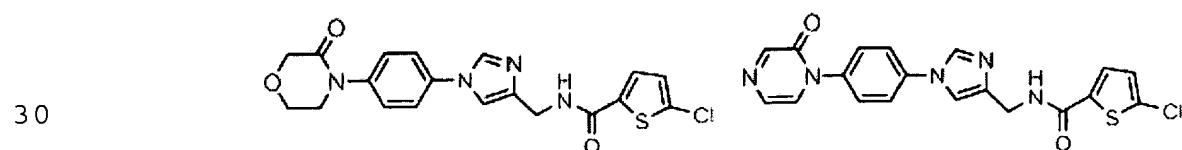
13. Composto, de acordo com qualquer uma das
10 reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo
fato de que R^5 é selecionado do grupo que consiste em

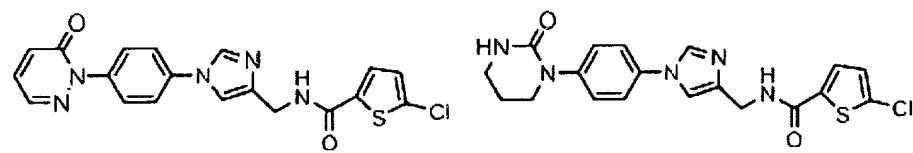


15 onde cada um desses sistemas de anel é
20 opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes,
independentemente selecionados do grupo que consiste em
halogênio, alquila C_{1-8} , $-NH-C(O)-$ alquila C_{1-8} , haloalquila
 C_{1-8} , hidróxi, amino, oxo, alcóxi C_{1-8} , heterocicloalquila,
heteroarila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

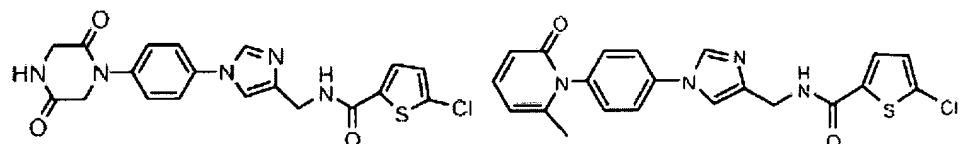
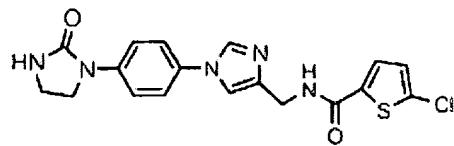
25 e R^8 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} .

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

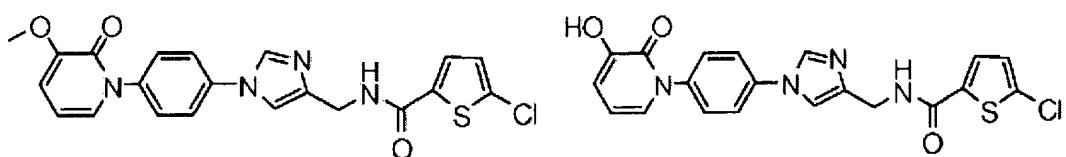




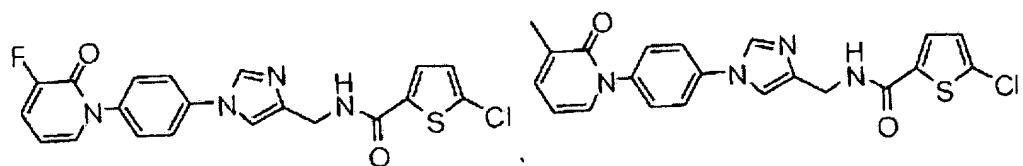
5



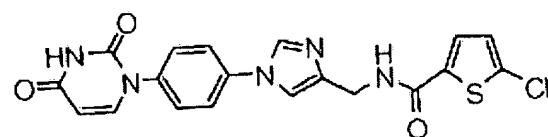
10



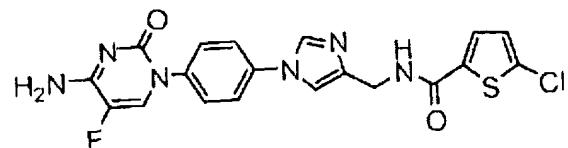
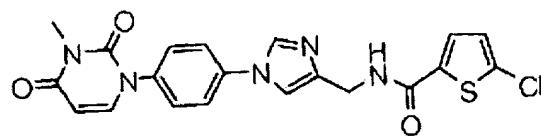
15



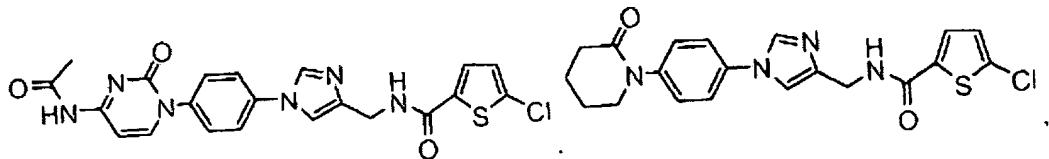
20



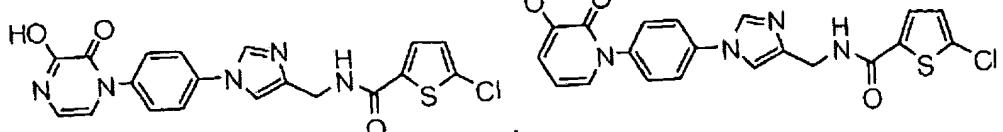
25



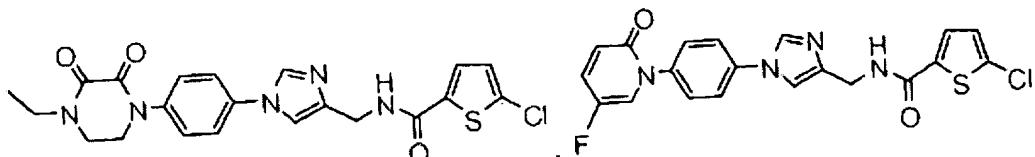
30



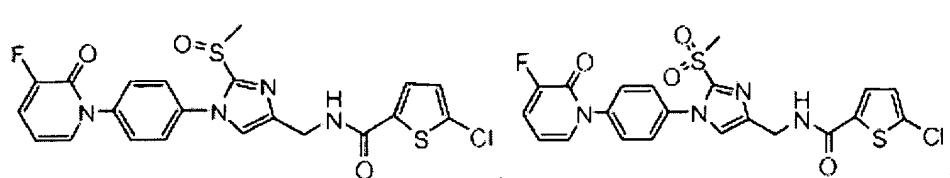
5



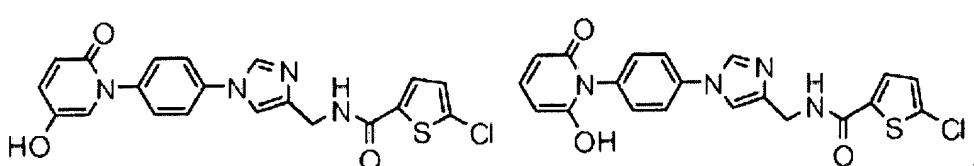
10



15



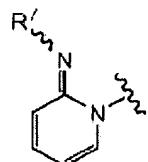
20



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 R⁵ é

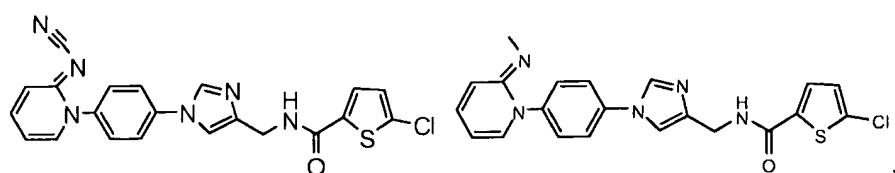


30

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.

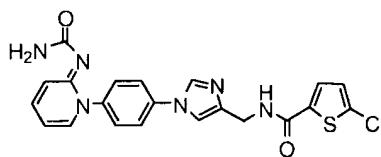
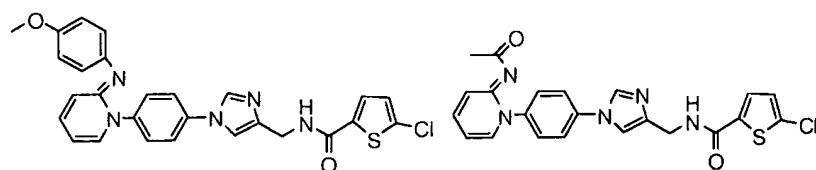
16. Composto, de acordo com a reivindicação 15,
5 caracterizado por ter a fórmula selecionada do grupo que consiste em:

10



,

15

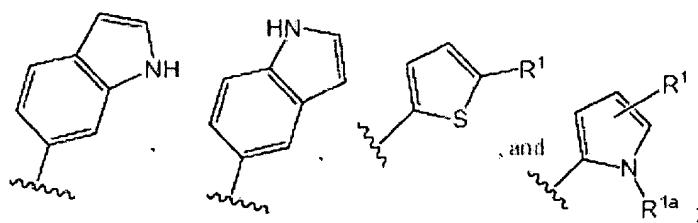


e sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e pró-medicamentos dos mesmos.

20

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:

25



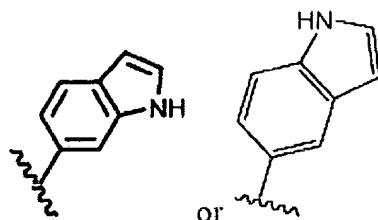
e R^1 é halogênio ou alquinila C_{2-8} e R^{1a} é hidrogênio ou metila.

30

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17,

caracterizado pelo fato de que Z é:

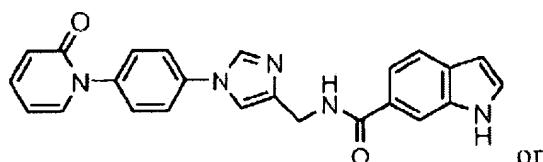
5



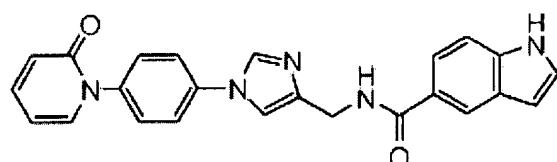
19. Composto, de acordo com a reivindicação 18,

caracterizado por ter a fórmula:

10



or



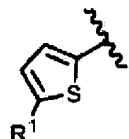
15

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

20. Composto, de acordo com a reivindicação 17,

caracterizado pelo fato de que Z é

20

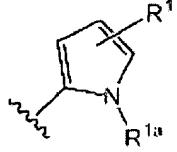


e R¹ é halogênio ou alquinila C₂₋₈.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 17,

caracterizado pelo fato de que Z é:

25

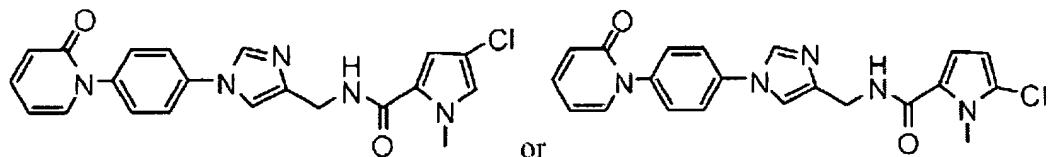


onde R¹ é halogênio ou alquinila C₂₋₈ e R^{1a} é hidrogênio ou metila.

30

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21,

caracterizado por ter a fórmula:



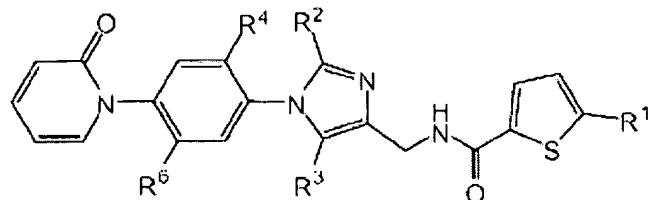
5

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

R¹ é selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila C₁₋₈, alquenila C₂₋₈ e alquinila C₂₋₈;

R² e R³ são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila C₁₋₄,

20 SR^{4a}, S(O)R^{4a} e S(O)₂R^{4a};

R⁴ 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}, CO₂R^{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 C₁₋₈, haloalquila C₁₋₈, hidróxi, alcóxi C₁₋₈, heterocicloalquila, heteroarila, e heteroarila-alquila C₁₋₄;

Cada R^{4a} ou R^{4b} é independentemente hidrogênio ou alquila C₁₋₄, opcionalmente substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, hidroxila, alcóxi, heterociclica, oxo, amino e carboxila;

R⁶ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e alquila C₁₋₄;

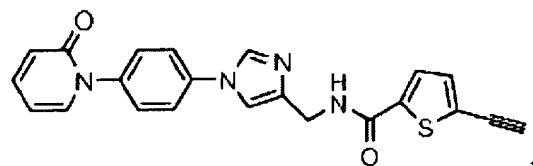
o subscrito n é um número inteiro de 0 a 2;

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, caracterizado pelo fato de que R¹ é alquinila C₂₋₈.

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

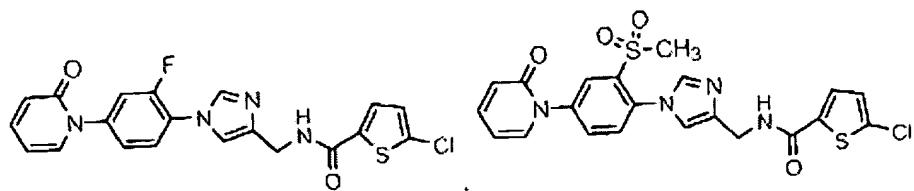


e sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e pró-medicamentos dos mesmos.

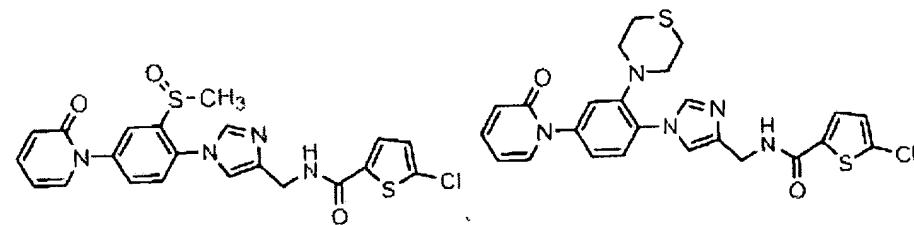
26. Composto, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que R¹ é halogênio.

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

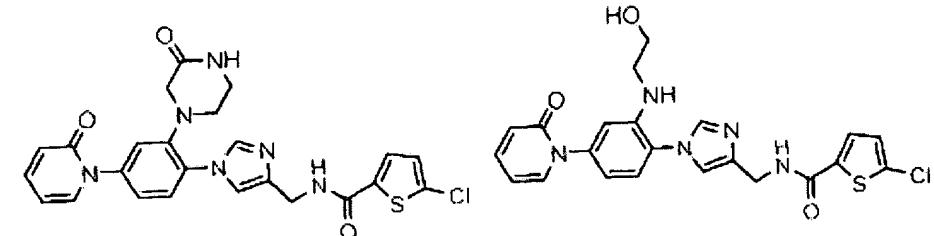
5



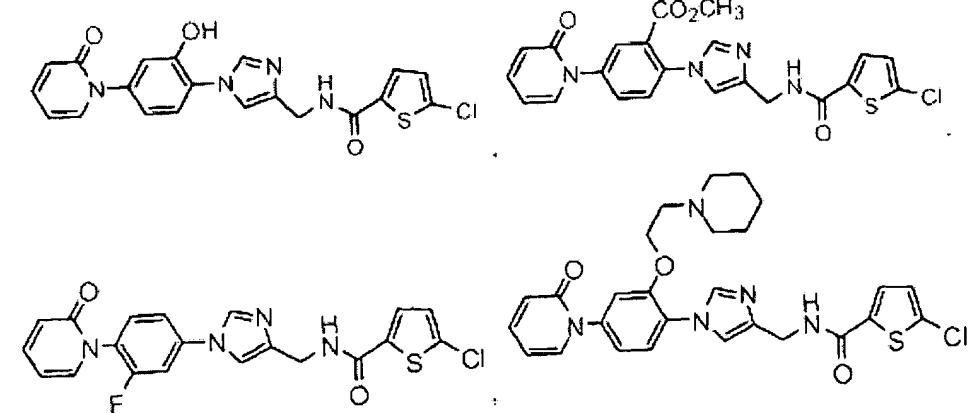
10



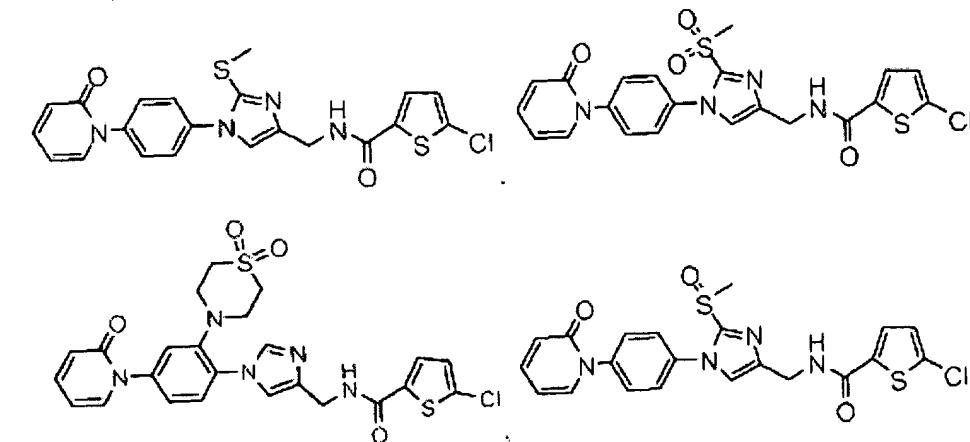
15



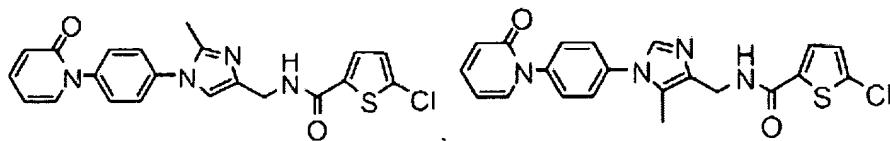
20



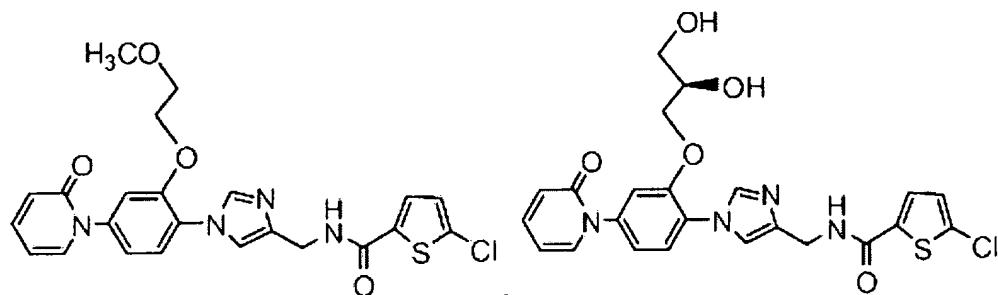
25



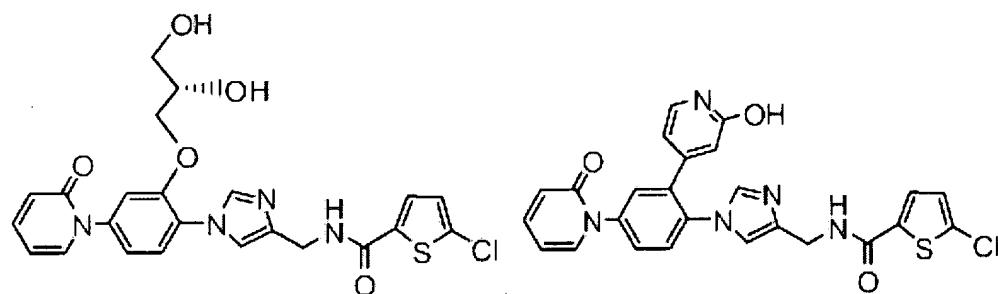
30



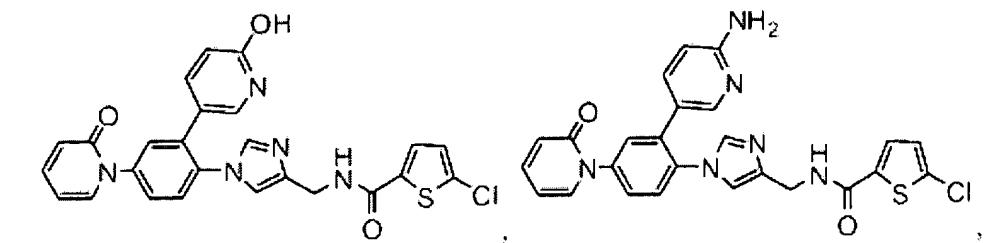
5



10



15

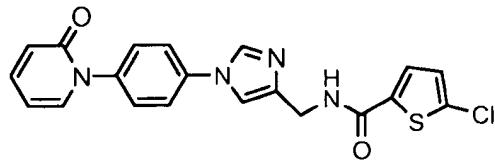


e sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e
20 pró-medicamentos dos mesmos.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 23,
caracterizado pelo fato de que R⁴ é hidrogênio.

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

25



e sais farmaceuticamente 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 5 purificada.

31. Composição, caracterizada por compreender um excipiente farmaceuticamente 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, 10 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 terapeuticamente 15 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 20 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 25 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 30 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.

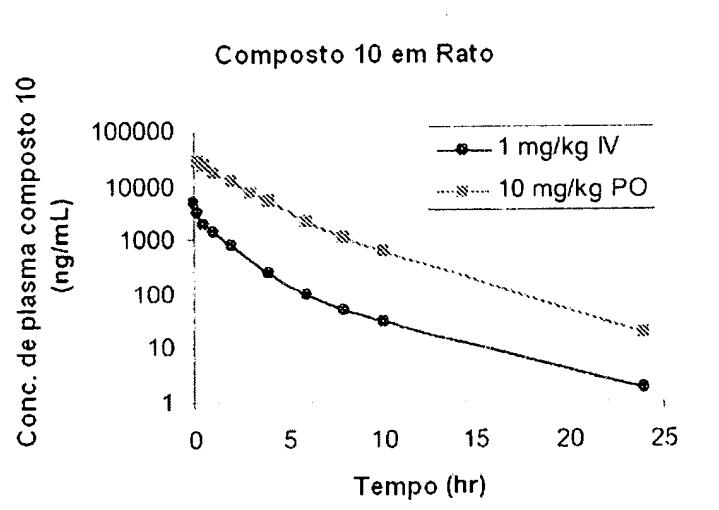
Figura 1.

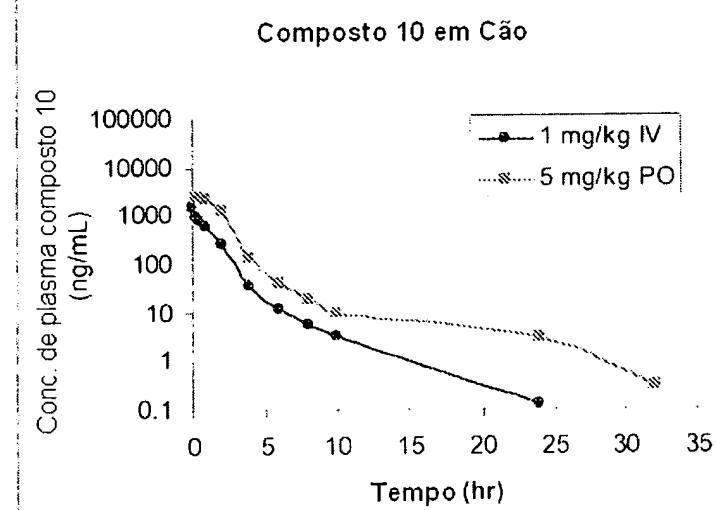
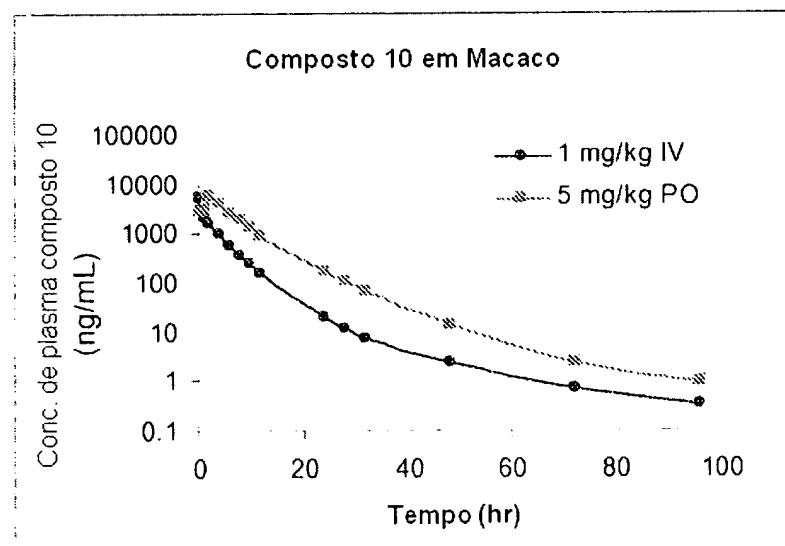
Figura 2.

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.