

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2009.02.10	(73) Titular(es): SANOFI	
(30) Prioridade(s): 2008.02.21 EP 08290279	54 RUE LA BOÉTIE 75008 PARIS	FR
(43) Data de publicação do pedido: 2010.12.01	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.09.12 237/2012	VOLKMAR WEHNER	DE
	JEAN-MICHEL ALTENBURGER	FR
	FRÉDÉRIC PETIT	FR
	GILBERT LASSALLE	FR
	MARKUS FOLLMANN	DE
	(74) Mandatário:	
	ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO	
	RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **CLOROTIOFENO-AMIDAS COMO INIBIDORES DE FACTORES DE COAGULAÇÃO XA E DA TROMBINA**

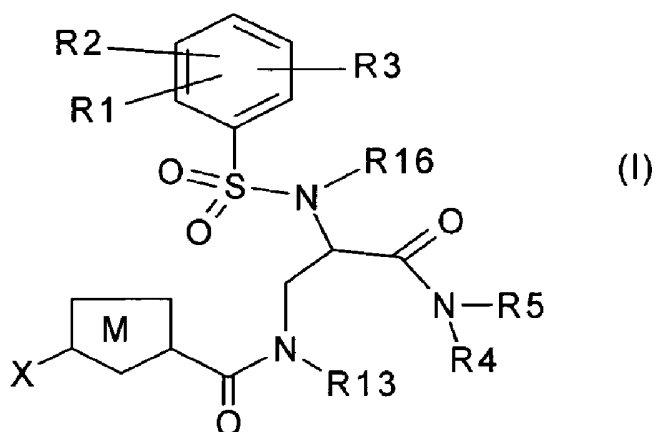
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS DA FÓRMULA I EM QUE R1; R2; R3; R4; R5, R13, R16, X E M TÊM OS SIGNIFICADOS INDICADOS NAS REIVINDICAÇÕES. OS COMPOSTOS DA FÓRMULA I SÃO COMPOSTOS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS VALIOSOS. APRESENTAM UM FORTE EFEITO ANTITROMBÓTICO E SÃO ADEQUADOS, POR EXEMPLO, PARA A TERAPIA E PROFILAXIA DE DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES COMO DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS OU RESTENOSES. SÃO INIBIDORES REVERSÍVEIS DAS ENZIMAS DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA FACTOR XA (FXA) E TROMBINA E PODEM, EM GERAL, SER APLICADOS EM ESTADOS EM QUE ESTÁ PRESENTE UMA ACTIVIDADE INDESEJADA DO FACTOR XA E/OU DA TROMBINA OU PARA A CURA OU PREVENÇÃO DOS QUAIS É PRETENDIDA UMA INIBIÇÃO DO FACTOR XA E DA TROMBINA. A INVENÇÃO REFERE-SE AINDA A PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DA FÓRMULA I, SUA UTILIZAÇÃO, EM PARTICULAR COMO INGREDIENTES ACTIVOS EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS, E PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM.

RESUMO

"CLOROTIOFENO-AMIDAS COMO INIBIDORES DE FACTORES DE COAGULAÇÃO Xa E DA TROMBINA"

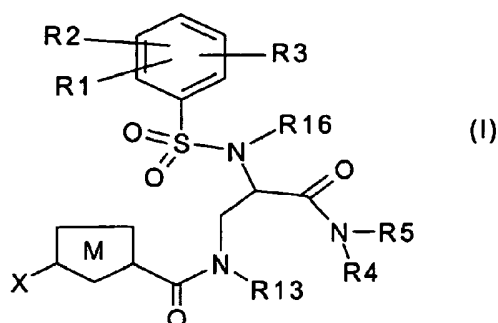
A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I em que R1; R2; R3; R4; R5, R13, R16, X e M têm os significados indicados nas reivindicações. Os compostos da fórmula I são compostos farmacologicamente activos valiosos. Apresentam um forte efeito antitrombótico e são adequados, por exemplo, para a terapia e profilaxia de distúrbios cardiovasculares como doenças tromboembólicas ou restenoses. São inibidores reversíveis das enzimas de coagulação sanguínea factor Xa (FXa) e trombina e podem, em geral, ser aplicados em estados em que está presente uma actividade indesejada do factor Xa e/ou da trombina ou para a cura ou prevenção dos quais é pretendida uma inibição do factor Xa e da trombina. A invenção refere-se ainda a processos para a preparação de compostos da fórmula I, sua utilização, em particular como ingredientes activos em produtos farmacêuticos, e preparações farmacêuticas que os compreendem.



DESCRIÇÃO

"CLOROTIOFENO-AMIDAS COMO INIBIDORES DE FACTORES DE COAGULAÇÃO Xa E DA TROMBINA"

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I,



em que R1; R2; R3; R4; R5, R13, R16, X e M têm os significados indicados abaixo. Os compostos de fórmula I são compostos farmacologicamente activos valiosos. Estes apresentam um forte efeito antitrombótico e são adequados, por exemplo, para a terapia e profilaxia de distúrbios cardiovasculares como doenças tromboembólicas ou restenoses. São inibidores reversíveis das enzimas de coagulação sanguínea factor Xa (FXa) e trombina e podem, em geral, ser aplicados em estados em que está presente uma actividade indesejada do factor Xa e/ou trombina ou para a cura ou prevenção na qual é pretendida uma inibição do factor Xa e da trombina. A invenção refere-se ainda a processos para a preparação de compostos da fórmula I, à sua utilização, em particular como ingredientes activos em produtos farmacêuticos, e às preparações farmacêuticas que os compreendem.

A hemostase normal é o resultado de um equilíbrio complexo entre os processos de iniciação de coágulo, formação e dissolução de coágulo. As interações complexas entre células sanguíneas, proteínas plasmáticas específicas e a superfície vascular mantêm a fluidez do sangue, a menos que ocorram lesão e perda de sangue. Muitos estados patológicos significativos estão relacionados com hemostase anómala. Por exemplo, a formação local de trombo devido à ruptura da placa aterosclerótica é uma causa importante do enfarte do miocárdio agudo e da angina instável. O tratamento de um trombo coronário oclusivo por terapia trombolítica ou angioplastia percutânea pode ser acompanhado por reoclusão trombolítica aguda do vaso afectado.

As doenças trombóticas permanecem uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos, apesar da disponibilidade de anticoagulantes, tais como varfarina, heparina e heparinas de baixo peso molecular, e de agentes antiplaquetários, tais como aspirina e clopidogrel. O anticoagulante oral varfarina inibe a maturação pós-tradução dos factores de coagulação VII, IX e X e da protrombina e provou ser eficaz na trombose venosa e arterial. Contudo, a utilização de varfarina está limitada por causa do seu estreito índice terapêutico, início lento do efeito terapêutico, numerosas interações dietéticas e farmacológicas e de uma necessidade para monitorização e ajuste de dose. Apesar disto, a varfarina permanece o anticoagulante administrado oralmente padrão disponível. Os doentes em terapia de varfarina requerem monitorização regular por causa, em parte, do seu estreito índice terapêutico e de interações com alimentos e outros fármacos. Os agentes injectáveis que são também extensamente utilizados incluem heparinas de baixo peso molecular e o pentassacárido sintético fondaparinux. Assim, a identificação e o desenvolvimento de anticoagulantes orais seguros e eficazes para a prevenção e tratamento de uma gama

mais vasta de doenças trombóticas tornaram-se cada vez mais importantes.

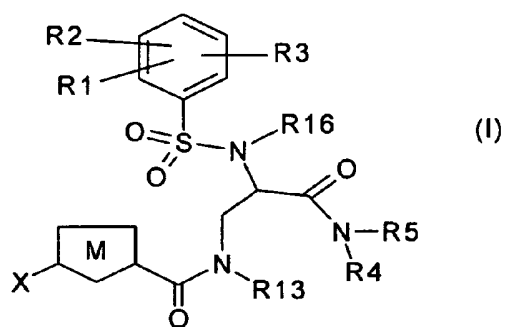
Uma estratégia chave para a identificação e o desenvolvimento de novos anticoagulantes tem sido o direccionamento a enzimas específicas dentro da cascata de coagulação sanguínea. Uma abordagem é inibir a trombina e a produção de trombina por direccionamento à inibição do factor de coagulação Xa (fXa). Foram descritas preparações de beta-aminoácido-, ácido aspártico- e diaminopropiónico-benzamidas ou preparações de heterociclos contendo unidade de etilenodiamina como inibidores do factor Xa activado de coagulação sanguínea nos Pedidos de Patente Internacional WO 01/038309 e WO 2004/058728. O documento WO2007/056056 divulga compostos semelhantes úteis para tratar doenças e distúrbios proliferativos celulares por modulação da actividade de uma ou mais cinesinas mitóticas.

O factor Xa, uma protease de serina de tipo tripsina, é crucial para a conversão da protrombina em trombina, a enzima final na cascata de coagulação que é responsável pela formação do coágulo de fibrina. Modelos animais pré-clínicos sugeriram que a inibição de fXa e/ou da trombina tem o potencial para proporcionar eficácia antitrombótica excelente. Mais ainda, foi sugerido que os inibidores duplos poderiam resultar numa actividade melhorada quando comparados à inibição de ponto único da cascata de coagulação.

O documento WO 2004/052851 A1 divulga derivados de sulfonamida substituídos com clorotiofeno de derivados de pirrolidin-2-ona como inibidores da trombina e do factor Xa.

A presente invenção satisfaz as necessidades acima ao proporcionar compostos de fórmula I, os quais apresentam actividade inibidora do factor Xa e da trombina.

Assim, a presente invenção refere-se a compostos da fórmula I,



em que



é um resíduo tiofenilo,

X é halogéneo, metilo ou etinilo,

R1, R2 e R3 são, independentemente uns dos outros, idênticos ou diferentes e são um átomo de hidrogénio, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-N(R21)-R22, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, halogéneo, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilenos-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilenos-(C₁-C₃)-S(O)-R10, -alquilenos-(C₁-C₅)-S(O)₂-N(R14)-R15, -alquilenos-(C₁-C₃)-S(O)₂-R10, -alquilenos-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23, -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8, -alquilenos-(C₀-C₄)-arilo, em que o arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo ou fluorenilo, em que o arilo é mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, ou

-alquileno-(C₀-C₄)-heterociclílo, em que o heterociclílo é seleccionado do grupo acridinilo, azabenzimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, benzimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 4,5-di-hidro-oxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxatíepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatínilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinolilo, quinoxalinilo,

quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-
 hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetra-
 hidro-piridazinilo, tetra-hidropiranilo, tetra-
 hidropiridinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetrazinilo,
 tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo,
 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo,
 tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo,
 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo,
 tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tieno-oxazolilo,
 tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo,
 tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo,
 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo, e em que o
 referido heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou
 trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,
 R4 e R5 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do
 outro

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído
ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns
dos outros, com R7,
- 3) -alquilenos-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,
- 5) -alquilenos-(C₀-C₆)-arilo, em que o arilo é como acima
definido e o alquilenos e o arilo, independentemente um
do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou
trissubstituídos com R7,
- 6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
- 7) -O-alquilo-(C₁-C₄) ou
- 8) -alquilenos-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o
heterociclilo é como acima definido e o alquilenos e o
heterociclilo, independentemente um do outro, estão não
substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,

desde que R4 e R5 não sejam, cada, um átomo de hidrogénio, ou

R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros que, além do átomo de azoto, pode conter um, dois ou três heteroátomos de anel, idênticos ou diferentes, escolhidos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,

R6 é 1) heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8 ou

2) arilo, o qual é como acima definido, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,

R7 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, $=\text{F}_2$, $-\text{O-fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou um resíduo metoxilo, ou $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{heterociclilo}$, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R10,

R8 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{22}$, $-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{22}$, $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$,

-alquilenos-(C₀-C₃)-O-R10, -Si-(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, em que u é 1 ou 2, -S-R10, -SO_r-R10, em que r é 1 ou 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, em que v é 1 ou 2, -C(O)-R10, -alquilo-(C₁-C₈), -alcoxilo-(C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -fluoroalquilo-(C₁-C₃), -O-R9, -alquil-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9,R11)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R10, -NH-C(O)-NH-R6, -N(R21)-C(O)-R22, -O-CF₃, -NH-C(O)-O-R10 ou -alquil-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9,R11)-O-C(O)-O-R12,

R9 e R11 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, hidrogénio, -alquilo-(C₁-C₆), ou em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros, o qual está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R10,

R10 e R20 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, halogéneo, -alquilo-(C₁-C₆), -alquil-(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquil-(C₀-C₄)-O-alquilo-(C₁-C₄), -alquil-(C₀-C₅)-cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquilenos-(C₀-C₂)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o arilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈), ou -alquilenos-(C₀-C₂)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o heterociclilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈),

R12 é -alquilo-(C₁-C₆), -alquil-(C₁-C₆)-OH, -alquil-(C₁-C₆)-O-alquilo-(C₁-C₆), -cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquil-(C₁-C₆)-O-alquil-(C₁-C₈)-cicloalquilo-(C₃-C₈), em que o referido anel cicloalquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com -OH, -O-alquilo-(C₁-C₄) ou R10,

R13 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

R14 e R15 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou -alquilo-(C₁-C₄),

R16 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

R21 e R22 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro

1) átomo de hidrogénio,

2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,

3) -alquileno-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),

4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,

5) -alquileno-(C₀-C₆)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o alquileno e o arilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R8,

6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

7) -O-R12 ou

8) -alquileno-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o alquileno e o heterociclilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R8, ou

R21 e R22 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros que, além do átomo de azoto, pode conter um, dois ou três heteroátomos de anel, idênticos ou diferentes, escolhidos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, e

R23 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

2) Assim, a presente invenção também se refere a compostos da fórmula I, em que



é um resíduo tiofenilo,

X é halogéneo, metilo ou etinilo,

R1 é -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,

-alquilen-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23, -alquilen-(C₀-C₄)-arilo, em que o arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo ou fluorenilo, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, ou

-alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado do grupo acridinilo, azabenzimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, benzimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 4,5-di-hidro-oxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo,

isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo,
 isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo,
 isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo,
 cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo,
 octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo,
 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,
 1,2-oxatiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo,
 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo,
 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo,
 fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
 fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo,
 piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo,
 pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo,
 piridazinilo, piridoimidazolilo, pirido-oxazolilo,
 piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo,
 piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo,
 pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo,
 quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinolilo, quinoxalinilo,
 quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-
 hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetra-
 hidro-piridazinilo, tetra-hidropiranilo, tetra-
 hidropiridinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetrazinilo,
 tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo,
 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo,
 o tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo,
 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo,
 tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tieno-oxazolilo,
 tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo,
 tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo,
 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo, e em que o
 referido heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou
 trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,

R2 e R3 são, independentemente uns dos outros, idênticos ou diferentes e são um átomo de hidrogénio, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), halogénio, -alquilenos-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilenos-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23, -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8, -alquilenos-(C₀-C₄)-arilo, em que o arilo é como acima definido e está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, ou -alquilenos-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,

R4 e R5 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,
- 3) -alquilenos-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,
- 5) -alquilenos-(C₀-C₆)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o alquilenos e o arilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,
- 6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
- 7) -O-alquilo-(C₁-C₄) ou
- 8) -alquilenos-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o alquilenos e o heterociclilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,

- desde que R4 e R5 não sejam, cada, um átomo de hidrogénio, ou
- R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros que, além do átomo de azoto, pode conter um, dois ou três heteroátomos de anel, idênticos ou diferentes, escolhidos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,
- R6 é 1) heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8 ou 2) arilo, o qual é como acima definido, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,
- R7 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquileno}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R10}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R10})-\text{R20}$, $-\text{N}(\text{R10})-\text{R20}$, $=\text{F}_2$, $-\text{O-fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquileno}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alquileno}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou um resíduo metoxilo, ou $-\text{alquileno}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{heterociclilo}$, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R10,
- R8 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R10}$, $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{alquileno}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{O}-\text{R10}$, $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{R10})-\text{S}(\text{O})_u-\text{R10}$, em que u é 1 ou 2, $-\text{S}-\text{R10}$, $-\text{SO}_r-\text{R10}$, em que r é 1 ou 2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R10})-\text{R20}$, em que v é 1 ou 2,

-C(O)-R10, -alquilo-(C₁-C₈), -alcoxilo-(C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -O-R9, -fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquil-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9,R11)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R10, -NH-C(O)-NH-R6, -O-CF₃, -NH-C(O)-O-R10 ou -alquil-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9,R11)-O-C(O)-O-R12,

R9 e R11 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, hidrogénio, -alquilo-(C₁-C₆), ou em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros, qual está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R10,

R10 e R20 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, halogéneo, -alquilo-(C₁-C₆), -alquil-(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquil-(C₀-C₄)-O-alquilo-(C₁-C₄), -alquil-(C₀-C₅)-cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquilenos-(C₀-C₂)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o arilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈), ou -alquilenos-(C₀-C₂)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o heterociclilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈),

R12 é -alquilo-(C₁-C₆), -alquil-(C₁-C₆)-OH, -alquil-(C₁-C₆)-O-alquilo-(C₁-C₆), -cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquil-(C₁-C₆)-O-alquil-(C₁-C₈)-cicloalquilo-(C₃-C₈), em que o referido anel cicloalquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com -OH, -O-alquilo-(C₁-C₄) ou R10,

R13 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

R16 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄), e

R23 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

3) Assim, a presente invenção também se refere a compostos da fórmula I, em que



é um resíduo tiofenilo,

X é halogéneo, metilo ou etinilo,

R1 é -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,

R2 é -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8, -alquilen-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23, -alquilen-(C₀-C₄)-arilo, em que o arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo ou fluorenilo, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, ou

-alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado do grupo acridinilo, azabenzimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, benzimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 4,5-di-hidro-

oxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo,
 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]-
 tetra-hidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo,
 imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo,
 indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo,
 isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo,
 isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo,
 isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo,
 isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo,
 cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo,
 octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo,
 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,
 1,2-oxatiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo,
 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo,
 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo,
 fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
 fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo,
 piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo,
 pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo,
 piridazinilo, piridoimidazolilo, pirido-oxazolilo,
 piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo,
 piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo,
 pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo,
 quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinolilo, quinoxalinilo,
 quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo,
 tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo,
 1,4,5,6-tetra-hidro-piridazinilo, tetra-hidropiranilo,
 tetra-hidropiridinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetrazinilo,
 tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo,
 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo,
 tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo,
 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo,
 tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tieno-oxazolilo,

- tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo, e em que o referido heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,
- R3 é um átomo de hidrogénio, -alquileno-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileno-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquileno-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), halogéneo, -alquileno-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquileno-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23 ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,
- R4 e R5 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro
- 1) átomo de hidrogénio,
 - 2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,
 - 3) -alquileno-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),
 - 4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,
 - 5) -alquileno-(C₀-C₆)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o alquileno e o arilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,
 - 6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
 - 7) -O-alquilo-(C₁-C₄) ou
 - 8) -alquileno-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o alquileno e o heterociclilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,
- desde que R4 e R5 não sejam, cada, um átomo de hidrogénio, ou

R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros, que é seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-di-hidro-1H-isoindole, 2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina, 6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina, 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazole, dioxazole, dioxazina, imidazole, imidazolina, imidazolidina, isotiazole, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazole, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octa-hidropirido[1,2-a]pirazina, octa-hidro-pirrolo[3,4-b]piridina, octa-hidro-pirrolo[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepano, 1,4-oxazepina, oxazole, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazole, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrole, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetra-hidro-1 H-imidazo[4,3-c]piridina, tetra-hidropiridina, 1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazole, 4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetra-hidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazole, tiazole, tiadiazole, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazole ou 1,2,4-triazole, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,

R6 é 1) heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8 ou 2) arilo, o qual é como acima definido, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,

- R7 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, $=\text{F}_2$, $-\text{O-fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou um resíduo metoxilo, ou $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{heterociclilo}$, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R_{10} ,
- R8 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{S}(\text{O})_u-\text{R}_{10}$, em que u é 1 ou 2, $-\text{S}-\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_r-\text{R}_{10}$, em que r é 1 ou 2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, em que v é 1 ou 2, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, $-\text{alcoxilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, fenilo, feniloxi-, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_6$ ou $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$,
- R10 e R20 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, halogéneo, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alquil}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{OH}$, $-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquil}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{alquil}-(\text{C}_0-\text{C}_5)-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_2)-\text{arilo}$, em que o arilo é como acima definido e o arilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, halogéneo ou $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, ou $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_2)-\text{heterociclilo}$, em que o heterociclilo é como acima definido e o heterociclilo está não substituído ou substituído uma, duas

ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈),
R13 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),
R16 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄), e
R23 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

A presente invenção também se refere a compostos da fórmula I, em que



é um resíduo tiofenilo,

X é halogéneo,
R1 é, quando ancorado no átomo de hidrogénio da posição 2, halogéneo, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilenos-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilenos-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23 ou -alquilo-(C₁-C₄),
R2 é, quando ancorado no átomo de hidrogénio da posição 3, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halogéneo, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-N(R21)-R22, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilenos-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilenos-(C₁-C₃)-S(O)-R10, -alquilenos-(C₁-C₅)-S(O)₂-N(R14)-R15, -alquilenos-(C₁-C₃)-S(O)₂-R10, -alquilenos-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23, -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8, -alquilenos-(C₀-C₄)-fenilo, em que o fenilo está mono-, di- ou trissubstituído independentemente através R8, ou -alquilenos-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado do grupo azabenzimidazolilo, azepinilo,

azetidinilo, aziridinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo,
 benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo,
 benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo,
 benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo,
 carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo,
 cromenilo, deca-hidro-quinolinilo, 4,5-di-hidro-oxa-
 zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo,
 di-hidrofuro[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, furanilo,
 furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo,
 indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo,
 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoindazolilo, isoindolinilo,
 isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo,
 isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo,
 2-isoxazolinilo, cetomorfolinilo, cetopiperidinilo,
 cetopiperazinilo, cetopirrolidinilo, morfolinilo,
 naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo,
 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo,
 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo,
 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo,
 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo,
 oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo,
 fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo,
 ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo,
 pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo,
 piridazinilo, piridoimidazolilo, 2-piridona, 4-piridona,
 pirido-oxazolilo, piridopirimidinilo, piridotiazolilo,
 piridotienilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo,
 pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo,
 quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinolilo,
 quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo,
 tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo,
 1,4,5,6-tetra-hidro-piridazinilo, tetra-hidropiranilo,
 tetra-hidropiridinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetrazinilo,

tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tieno-oxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiocetomorfolinilo, tiocetopiperidinilo, tiocetopiperazinilo, tiocetopirrolidinilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo e 1,3,4-triazolilo, e em que o referido heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, R1 e R2 em conjunto com os átomos de carbono a que estão ligados, formam um anel bicíclico ou um anel heterocíclico seleccionado do grupo alfa-naftilo, beta-naftilo, quinolilo, isoquinolilo e indolilo,

R3 é, quando ancorado no átomo de hidrogénio ou halogéneo na posição 6, quando ancorado no átomo de hidrogénio ou halogéneo na posição 5, ou quando ancorado no átomo de hidrogénio ou -alquilen-(C₀-C₄)-fenilo na posição 4, em que fenilo está mono-, di- ou trissubstituído independentemente com R8, ou -alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado do grupo azabenzimidazolilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, deca-hidro-quinolinilo, 4,5-di-hidro-oxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo,

indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo,
isobenzofuranilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo,
isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo,
isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo,
2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo,
naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo,
1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo,
1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo,
1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo,
1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo,
oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo,
fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo,
ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo,
pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo,
piridazinilo, piridoimidazolilo, pirido-oxazolilo,
piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo,
piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo,
pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo,
quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinolilo,
quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo,
tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo,
1,4,5,6-tetra-hidro-piridazinilo, tetra-hidropiranilo,
tetra-hidropiridinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetrazinilo,
tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo,
1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo,
1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo,
tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo,
tienotiazolilo, tieno-oxazolilo, tienoimidazolilo,
tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, 1,2,3-triazinilo,
1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo,
1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo e 1,3,4-triazolilo, e em
que o referido heterociclilo está não substituído ou mono-,

di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,

R4 e R5 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,
- 3) -alquilenos-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,
- 5) -alquilenos-(C₀-C₆)-arilo, em que o alquilenos e o arilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,
- 6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
- 7) -O-alquilo-(C₁-C₄) ou
- 8) -alquilenos-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o heterociclilo e alquilenos, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,

desde que R4 e R5 não sejam, cada, um átomo de hidrogénio, ou

R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros que, além do átomo de azoto, pode conter um, dois ou três heteroátomos de anel, idênticos ou diferentes, escolhidos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,

R6 é 1) heterociclilo, em que o heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8 ou

- 2) arilo, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,

- R7 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, $=\text{F}_2$, $-\text{O-fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou um resíduo metoxilo, ou $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{heterociclico}$, em que o heterociclico é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R_{10} ,
- R8 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{22}$, $-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{22}$, $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{S}(\text{O})_u-\text{R}_{10}$, em que u é 1 ou 2, $-\text{S}-\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_r-\text{R}_{10}$, em que r é 1 ou 2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, em que v é 1 ou 2, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, $-\text{alcoxilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, fenilo, feniloxi-, $-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{O}-\text{R}_9$, $-\text{alquil}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}_9, \text{R}_{11})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{12}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_{10}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_6$, $-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{22}$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$ ou $-\text{alquil}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}_9, \text{R}_{11})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{12}$,
- R9 e R_{11} são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, ou em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros, qual está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R_{10} ,
- R_{10} e R_{20} são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alquil}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{OH}$, $-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquil}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{O}-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{alquil}-(\text{C}_0-\text{C}_5)-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$,

-alquileno-(C₀-C₂)-arilo, em que o arilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈), ou -alquileno-(C₀-C₂)-heterociclilo, em que o heterociclilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈),

R12 é -alquilo-(C₁-C₆), -alquil-(C₁-C₆)-OH, -alquil-(C₁-C₆)-O-alquilo-(C₁-C₆), -cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquil-(C₁-C₆)-O-alquil-(C₁-C₈)-cicloalquilo-(C₃-C₈), em que o referido anel cicloalquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com -OH, -O-alquilo-(C₁-C₄) ou R10,

R13 é átomo de hidrogénio ou -alquilo-(C₁-C₄),

R14 e R15 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou -alquilo-(C₁-C₄),

R16 é átomo de hidrogénio ou -alquilo-(C₁-C₄),

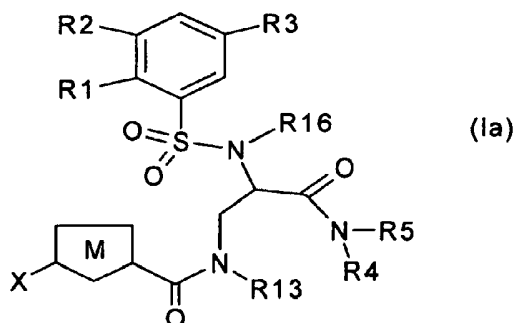
R21 e R22 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,
- 3) -alquileno-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,
- 5) -alquileno-(C₀-C₆)-arilo, em que o alquileno e o arilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R8,
- 6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
- 7) -O-R12 ou
- 8) -alquileno-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o alquileno e heterociclilo, independentemente um do outro, estão não

substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R8, ou R21 e R22 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros que, além do átomo de azoto, pode conter um, dois ou três heteroátomos de anel, idênticos ou diferentes, escolhidos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, e R23 é átomo de hidrogénio ou alquilen-(C₀-C₃)-O-R10,

em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

4) Assim, a presente invenção também se refere a compostos da fórmula Ia,



em que



é um resíduo tiofenilo,

X é halogéneo, metilo ou etinilo,

R1 é -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo

está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,

R2 é -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8, -alquilen-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23, -alquilen-(C₀-C₄)-arilo, em que o arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo ou fluorenilo, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, ou -alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado do grupo acridinilo, azabenzimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, benzimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 4,5-di-hidro-oxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,

1,2-oxatiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo,
 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo,
 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo,
 fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
 fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo,
 piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo,
 pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo,
 piridazinilo, piridoimidazolilo, pirido-oxazolilo,
 piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo,
 piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo,
 pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo,
 quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinolilo, quinoxalinilo,
 quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo,
 tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo,
 1,4,5,6-tetra-hidro-piridazinilo, tetra-hidropiranilo,
 tetra-hidropiridinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetrazinilo,
 tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo,
 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo,
 tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo,
 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo,
 tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tieno-oxazolilo,
 tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo,
 tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo,
 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo, e em que o
 referido heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou
 trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,

R3 é um átomo de hidrogénio, -alquileno-(C₀-C₃)-C(O)-R10,
 -alquileno-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquileno-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10,
 -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), halogéneo,
 -alquileno-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquileno-(C₀-C₅)-
 cicloalquil-(C₃-C₈)-R23 ou -alquilo(C₁-C₄), em que o alquilo

está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,

R4 e R5 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,
- 3) -alquilenos-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,
- 5) -alquilenos-(C₀-C₆)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o alquilenos e o arilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,
- 6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
- 7) -O-alquilo-(C₁-C₄) ou
- 8) -alquilenos-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o alquilenos e o heterociclilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,

desde que R4 e R5 não sejam, cada, um átomo de hidrogénio, ou

R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros, o qual é seleccionado de 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-di-hidro-1H-isoindole, 2,3-di-hidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridina, 6,7-di-hidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridina, 5,6-di-hidro-4H-pirrólo[3,4-d]tiazole, dioxazole, dioxazina, imidazole, imidazolina, imidazolidina, isotiazole, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazole, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina,

morfolina, octa-hidropirido[1,2-a]pirazina, octa-hidro-
 pirrolo[3,4-b]piridina, octa-hidro-pirrolo[1,2-a]pirazina,
 [1,4]oxazepano, 1,4-oxazepina, oxazole, piperazina,
 piperidina, piperidinona, pirazina, pirazole, pirazolina,
 pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina,
 pirrole, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina,
 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetra-
 hidropiridina, 1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazole,
 4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetra-
 hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetra-hidro-
 tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazole, tiazole,
 tiadiazole, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno,
 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina,
 1,2,3-triazole ou 1,2,4-triazole, em que o referido anel
 heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou
 trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,

R6 é 1) heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima
 definido e está não substituído ou mono-, di- ou
 trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8 ou
 2) arilo, o qual é como acima definido, em que o arilo
 está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns
 dos outros, com R8,

R7 é halogéneo, -NO₂, =O, -CF₃, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10,
 -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20,
 =F₂, -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-
 fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilo-(C₁-C₈), em que o alquilo
 está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído,
 independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH₂, -OH ou
 -O-alquilo-(C₁-C₆),
 -alquilen-(C₀-C₃)-cicloalquilo-(C₃-C₈), -O-alquilo-(C₁-C₆),
 em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou
 trissubstituído, independentemente uns dos outros, com
 halogéneo, NH₂, -OH ou um resíduo metoxilo, ou

-alquileno-(C₀-C₃)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R10, R8 é halogéneo, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquileno-(C₀-C₃)-O-R10, -Si-(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, em que u é 1 ou 2, -S-R10, -SO_r-R10, em que r é 1 ou 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, em que v é 1 ou 2, -C(O)-R10, -alquilo-(C₁-C₈), -alcoxilo-(C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -O-CF₃, -fluoroalquilo-(C₁-C₃), -NH-C(O)-NH-R6 ou -NH-C(O)-O-R10,

R10 e R20 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, halogéneo, -alquilo-(C₁-C₆), -alquil-(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquil-(C₀-C₄)-O-alquilo-(C₁-C₄), -alquil-(C₀-C₅)-cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquileno-(C₀-C₂)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o arilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈), ou -alquileno-(C₀-C₂)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o heterociclilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈),

R13 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

R16 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄), e

R23 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

5) Assim, a presente invenção também se refere a compostos da fórmula Ia, em que



- é um resíduo tiofenilo,
- X é halogéneo, metilo ou etinilo,
- R1 é -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,
- R2 é -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8, -alquilen-(C₀-C₄)-arilo, em que o arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo ou fluorenilo, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, ou
-alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado do grupo morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,4-oxazepanilo, piperidinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolidinilo ou tiazolilo, e em que o referido heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,
- R3 é um átomo de hidrogénio, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), halogéneo, -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,
- R4 e R5 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro
- 1) átomo de hidrogénio,

- 2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,
 - 3) -alquilen-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),
 - 4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,
 - 5) -alquilen-(C₀-C₆)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o alquilen e o arilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,
 - 6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
 - 7) -O-alquilo-(C₁-C₄) ou
 - 8) -alquilen-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o alquilen e o heterociclilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7, desde que R4 e R5 não sejam, cada, um átomo de hidrogénio, ou
- R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros, que é seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-di-hidro-1H-isoindole, 2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina, 6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina, 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazole, dioxazole, dioxazina, imidazole, imidazolina, imidazolidina, isotiazole, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazole, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octa-hidropirido[1,2-a]pirazina, octa-hidro-pirrolo[3,4-b]piridina, octa-hidro-pirrolo[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepano, 1,4-oxazepina, oxazole, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazole, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina,

pirrole, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina,
 4,5,6,7-tetra-hidro-1 H-imidazo[4,3-c]piridina, tetra-
 hidropiridina, 1,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazole,
 4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetra-
 hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetra-hidro-
 tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazole, tiazole,
 tiadiazole, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno,
 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina,
 1,2,3-triazole ou 1,2,4-triazole, em que o referido anel
 heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou
 trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,
 R7 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R10}$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{R10}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R10})-\text{R20}$, $-\text{N}(\text{R10})-\text{R20}$,
 $=\text{F}_2$, $-\text{O-fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-$
 $\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, em que o alquilo
 está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído,
 independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou
 $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$,
 $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$,
 em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou
 trissubstituído, independentemente uns dos outros, com
 halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou um resíduo metoxilo, ou
 $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{heterociclico}$, em que o heterociclico é
 como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou
 trissubstituído independentemente de uns outros através R10,
 R8 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R10}$,
 $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{O}-\text{R10}$, $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{N}(\text{R10})-\text{S}(\text{O})_u-\text{R10}$, em que u é 1 ou 2, $-\text{S}-\text{R10}$, $-\text{SO}_r-\text{R10}$, em
 que r é 1 ou 2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R10})-\text{R20}$, em que v é 1 ou 2,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{R10}$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, $-\text{alcoxilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, fenilo,
 feniloxi-, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ ou $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R10}$,
 R10 e R20 são iguais ou diferentes e são, independentemente um
 do outro, um átomo de hidrogénio, halogéneo,

-alquilo-(C₁-C₆), -alquil-(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
 -alquil-(C₀-C₄)-O-alquilo-(C₁-C₄), -alquil-(C₀-C₅)-
 cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquilenos-(C₀-C₂)-arilo, em que o
 arilo é como acima definido e o arilo está não substituído
 ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente
 uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou
 -cicloalquilo-(C₃-C₈), ou
 -alquilenos-(C₀-C₂)-heterociclilo, em que o heterociclilo é
 como acima e o heterociclilo está não substituído ou
 substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns
 dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou
 -cicloalquilo-(C₃-C₈),

R13 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

R16 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄), e

R23 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em
 qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

6) Assim, a presente invenção também se refere a compostos
 da fórmula Ia, em que



é um resíduo tiofenilo,

X é halogéneo,

R1 é -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -
 alquilenos-(C₀-C₃)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄),

R2 é halogéneo ou -alquilenos-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o
 heterociclilo é seleccionado do grupo morfolinilo,
 oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,
 1,4-oxazepanilo, piperidinilo, pirazolilo, piridilo,
 pirrolidinilo ou tiazolilo, e em que o referido

heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, R3 é um átomo de hidrogénio, halogéneo ou -alquilo-(C₁-C₄), R4 e R5 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro

- 1) átomo de hidrogénio,
 - 2) -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou mono-substituído com R7,
 - 3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),
- desde que R4 e R5 não sejam, cada, um átomo de hidrogénio, ou

R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros, que é seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-di-hidro-1H-isoindole, 2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina, 6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina, 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazole, dioxazole, dioxazina, imidazole, imidazolina, imidazolidina, isotiazole, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazole, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octa-hidro-pirido[1,2-a]pirazina, octa-hidro-pirrolo[3,4-b]piridina, octa-hidro-pirrolo[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepano, 1,4-oxazepina, oxazole, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazole, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrole, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetra-hidro-1 H-imidazo[4,3-c]piridina, tetra-hidropiridina, 1,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazole, 4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetra-hidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazole, tiazole,

tiadiazole, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazole ou 1,2,4-triazole, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7, R7 é halogéneo, =O, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -OH, -NH₂, =F₂, -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₃)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilo-(C₁-C₈), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH₂, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₆), -alquilen-(C₀-C₃)-cicloalquilo-(C₃-C₈), -O-alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH₂, -OH ou um resíduo metoxilo, ou -alquilen-(C₀-C₃)-heterociclico, em que o heterociclico é seleccionado de morfolinilo, oxadiazolilo, piperidinilo ou pirrolidinilo e está não substituído ou mono-substituído com R10, R8 é halogéneo, =O ou -alquilo-(C₁-C₄), R10 e R20 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, halogéneo, -alquilo-(C₁-C₆) ou -alquil-(C₀-C₃)-cicloalquilo-(C₃-C₆), e R13 e R16 são, cada, um átomo de hidrogénio,

em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

Como aqui utilizado, o termo alquilo é para ser entendido no sentido mais amplo, como significando resíduos de hidrocarboneto que podem ser lineares, *i. e.*, de cadeia linear ou ramificados. Todas estas afirmações também se aplicam se um grupo alquilo ocorrer como um substituinte noutro resíduo, por exemplo, num

resíduo alquilo, num resíduo alquiloalcoxílico ou num resíduo arilalquilo. Os exemplos de "alquilo-(C₁-C₈)" ou "alquilen-(C₁-C₈)" são resíduos alquilo contendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, os quais são metilo, metileno, etilo, etileno, propilo, propileno, butilo, butileno, pentilo, pentileno, hexilo, heptilo ou octilo, os n-isômeros de todos estes resíduos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, iso-hexilo, sec-butilo, tBu, terc-pentilo, sec-butilo, terc-butilo ou terc-pentilo. A expressão "alquilo-(C₀-C₆)" ou "alquilen-(C₀-C₈)" é um resíduo alquilo contendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono. O termo "-alquilo-C₀-" ou "-alquilen-C₀-" é uma ligação covalente.

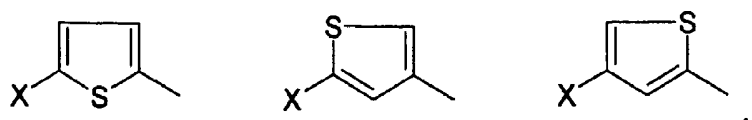
Os exemplos de resíduos alquilo cíclicos -cicloalquilo-(C₃-C₈) são resíduos cicloalquilo contendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono do anel como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo ou ciclooctilo, os quais podem também estar substituídos e/ou insaturados. Os grupos alquilo cíclicos insaturados e os grupos cicloalquilo insaturados, por exemplo, ciclopentenilo ou ciclohexenilo podem ser ligados através de qualquer átomo de carbono.

A expressão "arilo monocíclico ou bicíclico de 6 a 14 membros" ou o termo "arilo" são entendidos como significando radicais de hidrocarboneto aromático contendo desde 6 a 14 átomos de carbono no anel. Os exemplos de radicais arilo são fenilo, naftilo, por exemplo, 1-naftilo e 2-naftilo, bifenililo, por exemplo, 2-bifenililo, 3-bifenililo e 4-bifenililo, antrilo ou fluorenilo. Os radicais bifenililo, os radicais naftilo e, em particular, os radicais fenilo são radicais arilo preferidos.

O termo "heterociclilo" refere-se a um heterociclo em que um ou mais dos 4 a 15 átomos de carbono do anel são substituídos com heteroátomos, tais como azoto, oxigénio ou enxofre. Os exemplos são acridinilo, azaíndole (1H-pirrolopiridinilo), azabenzimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidínilo, aziridinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 4,5-di-hidro-oxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 3,3-dioxo[1,3,4]oxatiazinilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, oxetanilo, oxocanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido-oxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidroisoquinolinilo,

tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidrofuranilo,
tetra-hidropiraniilo, tetra-hidropiridinilo,
tetra-hidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-
tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo,
1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo,
1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo,
tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo,
tienotiazolilo, tieno-oxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo,
tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiraniilo,
1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo,
1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo. A expressão "R9
e R11 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados
formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros" refere-se a
estruturas que são seleccionadas de ciclopropilo, ciclobutilo,
ciclopentilo ou ciclo-hexilo.

O termo "" utilizado nas fórmulas I e Ia é um
tiofenilo seleccionado do grupo



A expressão "R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao
qual estão ligados formam um anel heterocíclico mono- ou
bicíclico de 4 a 10 membros que, além do átomo de azoto, pode
conter um, dois ou três heteroátomos de anel, idênticos ou
diferentes, escolhidos de oxigénio, enxofre e azoto" refere-se a
resíduos, os quais são seleccionados de compostos, tais como
2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano, azepina, azetidina,
2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina,
1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-di-hidro-1H-isoindole, 2,3-di-

hidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridina, 6,7-di-hidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridina, 5,6-di-hidro-4H-pirrólo[3,4-d]tiazole, dioxazole, dioxazina, imidazole, imidazolina, imidazolidina, isotiazole, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazole, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octa-hidro-pirido[1,2-a]pirazina, octa-hidro-pirrólo[3,4-b]piridina, octa-hidro-pirrólo[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepano, 1,4-oxazepina, oxazole, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazole, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrole, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetra-hidropiridina, 1,4,5,6-tetra-hidro-pirrólo[3,4-c]pirazole, 4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetra-hidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazole, tiazole, tiadiazole, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazole ou 1,2,4-triazole.

O termo “=O” refere-se a resíduos, tais como carbonilo (-C(O)-), sulfinilo (-S(O)-) ou nitroso (-N=O).

A expressão “-fluoroalquilo-(C₁-C₃)” é um resíduo alquilo parcial ou totalmente fluorado, o qual pode ser derivado de resíduos, tais como -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ ou -CF₂-CF₂-CH₂F.

O termo " $=F_2$ " é um fluoro-eteno.

Halogéneo é flúor, cloro, bromo ou iodo, de um modo preferido, flúor, cloro ou bromo, de um modo particularmente preferido, cloro ou flúor.

Os átomos de carbono opticamente activos presentes nos compostos das fórmulas I ou Ia podem ter, independentemente uns dos outros, a configuração R ou a configuração S. Os compostos da fórmula I podem estar presentes na forma de enantiómeros puros ou diastereómeros puros ou na forma de misturas de enantiómeros e/ou diastereómeros, por exemplo, na forma de racematos. A presente invenção refere-se a enantiómeros puros e a misturas de enantiómeros, assim como a diastereómeros puros e a misturas de diastereómeros. A invenção compreende misturas de dois ou mais de dois estereoisómeros das fórmulas I ou Ia e compreende todas as razões dos estereoisómeros nas misturas. No caso dos compostos das fórmulas I ou Ia possam estar presentes como isómeros E ou isómeros Z (ou isómeros cis ou isómeros trans), a invenção refere-se a isómeros E puros e a isómeros Z puros e às misturas E/Z em quaisquer razões. A invenção também compreende todas as formas tautoméricas dos compostos das fórmulas I ou Ia.

Os diastereómeros, incluindo isómeros E/Z, podem ser separados nos isómeros individuais, por exemplo, através de cromatografia. Os racematos podem ser separados nos dois enantiómeros através de métodos habituais, por exemplo, através de cromatografia em fases quirais ou através de resolução, por exemplo, através de cristalização dos sais diastereoméricos obtidos com ácidos ou bases opticamente activos. Os compostos estereoquimicamente uniformes das fórmulas I ou Ia podem também ser obtidos através da utilização de materiais iniciais

estereoquimicamente uniformes ou através da utilização de reacções estereosselectivas.

Os sais fisiologicamente toleráveis dos compostos de fórmulas I ou Ia são sais não tóxicos que são fisiologicamente aceitáveis, em particular, sais farmacêuticamente utilizáveis. Tais sais de compostos da fórmula I ou Ia contendo grupos acídicos, por exemplo, um grupo carboxilo COOH , são, por exemplo, sais de metal alcalino ou sais de metal alcalino-terroso, tais como sais de sódio, sais de potássio, sais de magnésio e sais de cálcio e, também, sais com iões de amónio quaternário fisiologicamente toleráveis, tais como tetrametilamónio ou tetraetilamónio, e sais de adição de ácido com amónia e aminas orgânicas fisiologicamente toleráveis, tais como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, etanolamina ou tris-(2-hidroxietil)amina. Os grupos básicos contidos nos compostos das fórmulas I ou Ia, por exemplo grupos amino ou grupos guanidino, formam sais de adição de ácido, por exemplo, com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico, ou com ácidos carboxílicos orgânicos e ácidos sulfónicos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido benzóico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanossulfónico ou ácido p-toluenossulfónico. Os compostos das fórmulas I ou Ia que contêm simultaneamente um grupo básico e um grupo acídico, por exemplo, um grupo guanidino e um grupo carboxilo, podem também estar presentes como zwitteriões (betaínas) que estão igualmente incluídos na presente invenção.

Os sais de compostos das fórmulas I ou Ia podem ser obtidos por métodos habituais conhecidos dos especialistas na técnica,

por exemplo, através de combinação de um composto das fórmulas I ou Ia com um ácido ou base, inorgânico ou orgânico, num solvente ou dispersante, ou a partir de outros sais por permuta catiónica ou permuta aniónica. A presente invenção inclui também todos os sais dos compostos das fórmulas I ou Ia que, por causa da baixa tolerabilidade fisiológica, não são directamente adequados para utilização em produtos farmacêuticos, mas são adequados, por exemplo, como intermediários para a realização de modificações químicas adicionais dos compostos das fórmulas I ou Ia ou como materiais iniciais para a preparação de sais fisiologicamente toleráveis.

A presente invenção inclui adicionalmente todos os solvatos de compostos das fórmulas I ou Ia, por exemplo, hidratos ou aductos com álcoois.

A invenção também inclui derivados e modificações dos compostos da fórmula I, por exemplo, profármacos, formas protegidas e outros derivados fisiologicamente toleráveis, assim como metabolitos activos dos compostos das fórmulas I ou Ia. A invenção refere-se, em particular, a profármacos e formas protegidas dos compostos das fórmulas I ou Ia, os quais podem ser convertidos em compostos das fórmulas I ou Ia sob condições fisiológicas. Os profármacos adequados para os compostos das fórmulas I ou Ia, *i. e.*, derivados quimicamente modificados dos compostos das fórmulas I ou Ia que têm propriedades que são melhoradas de um modo desejado, por exemplo, relativamente à solubilidade, biodisponibilidade ou duração da acção, são conhecidos dos especialistas na técnica. Informação mais detalhada relativamente a profármacos é encontrada na literatura convencional como, por exemplo, Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; ou H. Bundgaard, Drugs of the Future

16 (1991) 443, os quais são todos aqui incorporados por referência. Os profármacos adequados para os compostos das fórmulas I ou Ia são especialmente profármacos de acilo e profármacos de carbamato de grupos contendo azoto aciláveis, tais como grupos amino e o grupo guanidino e também profármacos de éster e profármacos de amida de grupos de ácido carboxílico que podem estar presentes em compostos das fórmulas I ou Ia. Nos profármacos de acilo e nos profármacos de carbamato, um ou mais, por exemplo, um ou dois, átomos de hidrogénio em átomos de azoto nesses grupos são substituídos com um grupo acilo ou um carbamato, de um modo preferido, um grupo -alquiloxicarbonilo-(C₁-C₆). Os grupos acilo e grupos carbamato adequados para os profármacos de acilo e profármacos de carbamato são, por exemplo, os grupos R^{P1}-CO- e R^{P2}O-CO-, em que R^{P1} é hidrogénio, alquilo-(C₁-C₁₈), cicloalquilo-(C₃-C₈), cicloalquil-(C₃-C₈)-alquilo-(C₁-C₄), arilo-(C₆-C₁₄), Heterociclil-, aril-(C₆-C₁₄)-alquilo-(C₁-C₄) ou Heterociclil-alquilo-(C₁-C₄) e em que R^{P2} tem os significados indicados para R^{P1}, à excepção de hidrogénio.

Os compostos das fórmulas I ou Ia podem ser preparados através da utilização de processos e técnicas, os quais são *per se* bem conhecidos e entendidos por um técnico com conhecimento geral na matéria. Os materiais iniciais ou os elementos básicos para utilização nos processos sintéticos gerais que podem ser aplicados na preparação dos compostos de fórmulas I ou Ia, estão prontamente disponíveis a um técnico com conhecimento geral na matéria. Em muitos casos estão comercialmente disponíveis ou foram descritos na literatura. Caso contrário, podem ser preparados a partir de compostos precursores prontamente disponíveis, analogamente a processos descritos na literatura, ou através de processos ou analogamente a processos descritos neste pedido.

Em geral, os compostos das fórmulas I ou Ia podem ser preparados, por exemplo, no decurso de uma síntese convergente, através da ligação de dois ou mais fragmentos que podem ser derivados retro-sinteticamente a partir da fórmula I e Ia.

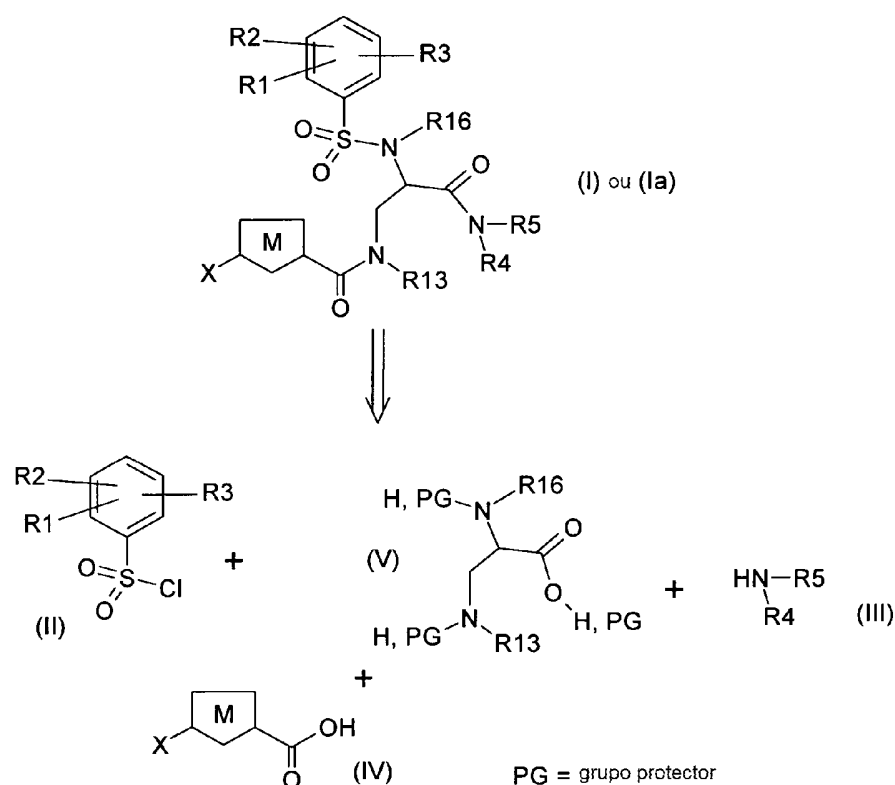
A presente invenção também se refere a processos de preparação, através dos quais são obteníveis os compostos da fórmula I e Ia.

Na preparação dos compostos da fórmula I e Ia pode ser geralmente vantajoso ou necessário no decurso da síntese, proteger grupos funcionais, os quais poderiam conduzir a reacções indesejadas ou reacções secundárias num passo de síntese.

Os grupos protectores (ou grupos de bloqueamento) que podem estar presentes em grupos funcionais incluem alilo, terc-butilo, benzilo, aliloxicarbonilo (Aloc), terc-butoxicarbonilo (Boc), benziloxicarbonilo (Z) e 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) como grupos protectores para os grupos amino e amidino. Os grupos protectores de éster, alquilo, arilo e sililo podem ser utilizados para bloquear grupos hidroxilo. Os ácidos carboxílicos podem ser protegidos como ésteres, por exemplo, metilo, etilo e benzilo.

Em particular, na preparação dos compostos da fórmula I e Ia, os elementos básicos podem ser ligados através da realização de uma ou mais reacções de condensação e/ou reacções de adição, tais como acoplamentos de amida, e. g., através da formação de uma ligação amida entre um grupo de ácido carboxílico de um elemento básico e um grupo amino de outro elemento básico ou acoplamentos de sulfonamida, e. g., através da formação de uma ligação sulfonamida entre um grupo sulfonilcloreto de um

elemento básico e um grupo amino de outro elemento básico. Por exemplo, os compostos da fórmula I e Ia podem ser preparados retro-sinteticamente através de acoplamento de elementos básicos das fórmulas II, III, IV ao núcleo central V protegido adequado.



Estas reacções são realizadas em qualquer ordem, dependendo dos grupos protectores utilizados.

Vários métodos gerais para a formação de uma ligação amida que podem ser utilizados na síntese dos compostos da fórmula I e Ia, são bem conhecidos dos especialistas na técnica, por exemplo, a partir da química peptídica. Um passo de acoplamento de amida pode ser favoravelmente realizado através da utilização de um ácido carboxílico livre, e. g., um composto da fórmula IV, activação desse grupo de ácido carboxílico, de um modo preferido, *in situ*, por meio de um reagente habitual de

acoplamento, tais como uma carbodiimida como diciclohexilcarbodiimida (DCC) ou diisopropilcarbodiimida (DIC), ou um N,N'-carbonildiazole como N,N'-carbonildiimidazole, ou um sal de urónio como tetrafluoroborato de O-((ciano(etoxicarbonil)-metileno)-amino)-1,1,3,3-tetrametilurónio (TOTU) ou hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio (HATU), ou um éster de ácido clorofórmico como cloroformato de etilo ou cloroformato de isobutilo, ou cloreto de tosilo, ou anidrido de ácido propilfosfónico, ou outros, e depois fazer reagir o derivado de ácido carboxílico activado com um composto amino da fórmula V. Uma ligação amida pode também ser formada através de reacção de um composto amino com um halogeneto de ácido carboxílico, em particular, um cloreto de ácido carboxílico, o qual pode ser preparado num passo separado ou *in situ* a partir de um ácido carboxílico e, por exemplo, um cloreto de tionilo, ou um éster ou tioéster de ácido carboxílico, por exemplo, um éster metílico, éster etílico, éster fenílico, éster nitrofenílico, éster pentafluorofenílico, éster tiometílico, éster tiofenílico ou éster tiopiridin-2-ílico, *i. e.*, com um composto da fórmula IV.

As reacções de activação e as reacções de acoplamento são geralmente realizadas na presença de um solvente inerte (ou diluente), por exemplo, na presença de um solvente aprótico como dimetilformamida (DMF), tetra-hidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica (HMPT), 1,2-dimetoxietano (DME), dioxano, ou outros, ou numa mistura de tais solventes. Dependendo do processo específico, a temperatura da reacção pode variar ao longo de uma vasta gama e ser, por exemplo, desde cerca de -20 °C até à temperatura de ebulição do solvente ou diluente. Também dependendo do processo específico, pode ser necessário ou vantajoso adicionar uma quantidade adequada de um ou mais agentes auxiliares, por

exemplo, uma base como uma amina terciária, tais como trietilamina ou diisopropiletilamina, ou um alcoolato de metal alcalino, tais como metóxido de sódio ou terc-butoxido de potássio, para ajustar o pH ou neutralizar um ácido que seja formado ou para libertar a base livre de um composto amino que seja utilizado na forma de um sal de adição de ácido, ou um N-hidroxiiazole como 1-hidroxibenzotriazole, ou um catalisador como 4-dimetilaminopiridina. Os detalhes nos métodos para a preparação de derivados de ácido carboxílico activados e para a formação de ligações amida e ligações éster, assim como literatura, são apresentados em várias referências convencionais, por exemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., John Wiley & Sons, 1992.

Os grupos protectores (PG) que podem ainda estar presentes nos produtos obtidos na reacção de acoplamento são depois removidos por processos padrão. Por exemplo, os grupos protectores terc-butilo, em particular, um grupo terc-butoxicarbonilo que é utilizado para a protecção de um grupo amino, podem ser desprotegidos, *i. e.*, convertidos no grupo amino, por tratamento com ácidos fortes (*e. g.*, ácido clorídrico, ácido trifluoroacético). Os ésteres metílicos que são utilizados para protecção de um grupo ácido podem ser convertidos no ácido livre por tratamento com bases fortes (*e. g.*, LiOH, NaOH, KOH) ou ácidos fortes (*e. g.*, HCl) na presença de água. Como já explicado, após a reacção de acoplamento, podem também ser produzidos grupos funcionais a partir de grupos precursores adequados. Além disso, pode ser depois realizada uma conversão num sal fisiologicamente tolerável por processos conhecidos.

Em geral, uma mistura de reacção contendo um composto final da fórmula I ou Ia ou um intermediário, é processada e, se desejado, o produto é depois purificado por processos habituais conhecidos dos especialistas na técnica. Por exemplo, um composto sintetizado pode ser purificado utilizando métodos bem conhecidos, tais como cristalização, cromatografia ou cromatografia líquida de elevado desempenho de fase reversa (RP-HPLC) ou outros métodos de separação baseados, por exemplo, no tamanho, carga ou hidrofobicidade do composto. De modo semelhante, podem ser utilizados métodos bem conhecidos, tais como análise de sequência aminoacídica, RMN, IV e espectrometria de massa (MS), para caracterizar um composto da invenção.

Os compostos da fórmula I e Ia que devido à sua estrutura química ocorrem em formas enantioméricas ou diastereoméricas, podem ser preparados em forma enantiomérica pura utilizando material inicial enantiomericamente puro ou podem ser resolvidos nos enantiómeros puros por formação de sal com ácidos ou bases enantiomericamente puros, cromatografia em fases estacionárias quirais ou derivatização por meio de compostos enantiomericamente puros quirais, tal como aminoácidos, separação dos diastereómeros assim obtidos e remoção dos grupos auxiliares quirais.

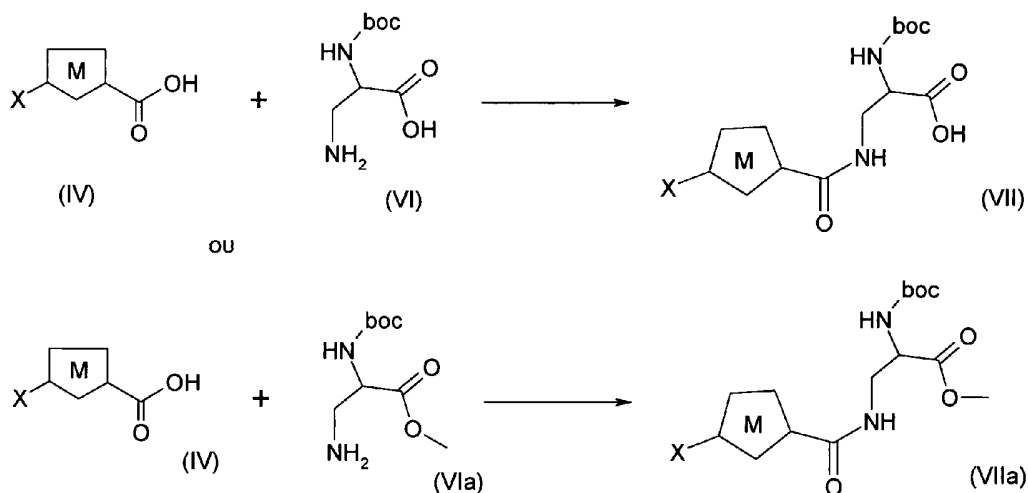
Os compostos da fórmula I e Ia podem ser isolados em forma livre ou, no caso da presença de grupos acídicos ou básicos, convertidos em sais fisiologicamente toleráveis.

A preparação de sais fisiologicamente toleráveis de compostos da fórmula I e Ia capazes de formação de sal, incluindo as suas formas estereoisoméricas, é realizada de um modo conhecido *per se*. Com reagentes básicos, tais como hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, alcóxidos e também amónia ou bases orgânicas, por exemplo, trimetil- ou trietilamina, etanolamina ou trietanolamina ou alternativamente aminoácidos básicos, por exemplo, lisina, ornitina ou arginina, os ácidos carboxílicos formam sais estáveis de metal alcalino, metal alcalino-terroso ou opcionalmente amónio. Se os compostos da fórmula I e Ia contiverem grupos básicos, podem ser preparados sais de adição de ácido estáveis utilizando ácidos fortes, e. g., são adequados ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, metanossulfónico, benzenossulfónico, p-toluenossulfónico, 4-bromobenzenossulfónico, ciclo-hexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico ou trifluoroacético.

Os compostos I e Ia deste pedido podem ser especialmente preparados por acoplamento de um ácido IV ou uma sua versão activada (éster activo, halogeneto de ácido) com ácido 3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico VI ou éster metílico do ácido 3-amino-2-terc-butoxicarbonilaminopropiónico VIa (esquema 1) conduzindo a intermediários de fórmula VII e VIIa.

Os compostos iniciais das fórmulas IV e VI ou VIa e outros compostos que são utilizados na síntese dos compostos da fórmula I e Ia, para introduzir determinadas unidades estruturais, estão comercialmente disponíveis ou podem ser prontamente preparados a partir de compostos comercialmente disponíveis ou por processos análogos descritos abaixo ou na

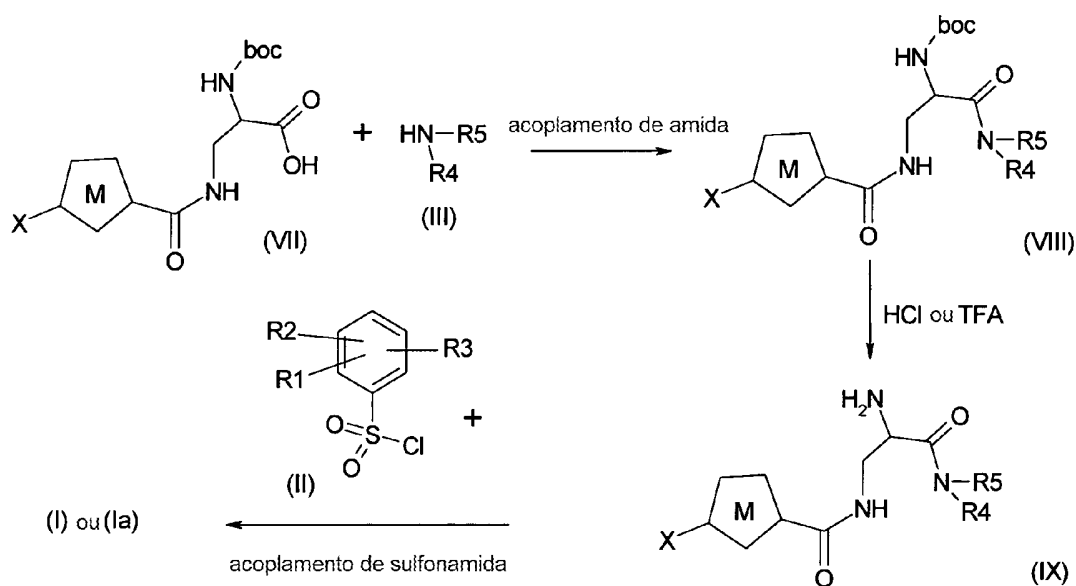
literatura que estão prontamente disponíveis aos especialistas na técnica.



Esquema 1.

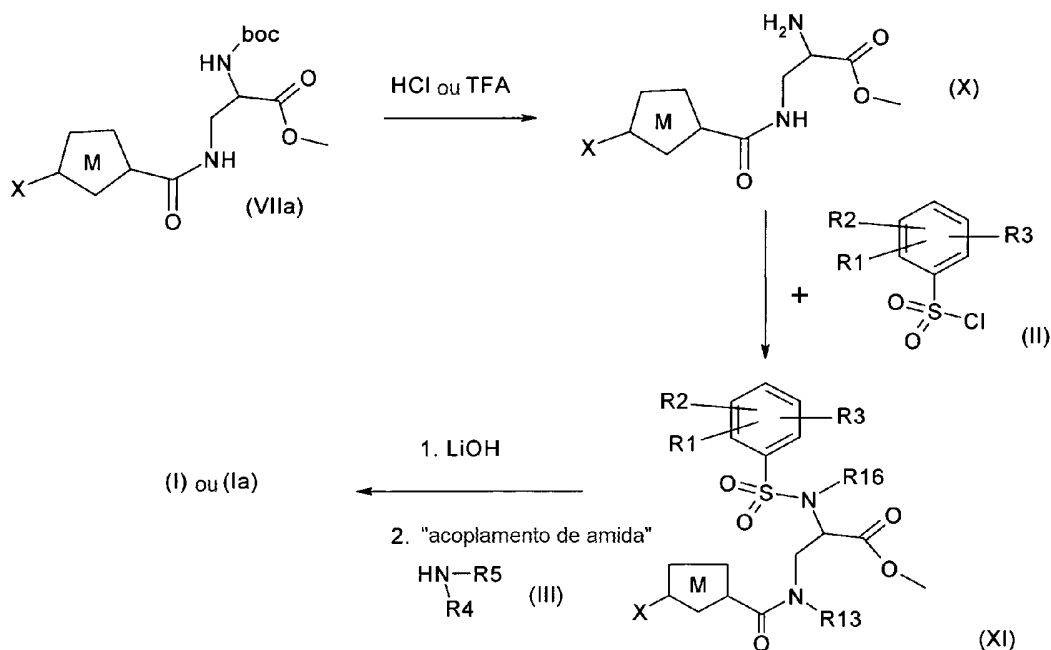
Um composto de fórmula VIIa pode ser convertido num composto VII por metodologia convencional de saponificação de éster, e. g., (LiOH/THF/água) como descrito anteriormente.

Os compostos de fórmula VII podem ser convertidos no intermediário VIII avançado por tecnologia convencional de acoplamento de amida com um composto de fórmula III (esquema 2). Após desprotecção do grupo amino em VIII por metodologia convencional que conduz ao intermediário IX avançado, os compostos finais I e Ia podem ser preparados por acoplamento convencional de sulfonamida do intermediário IX avançado com um cloreto de sulfonilo de fórmula geral II (esquema 2):



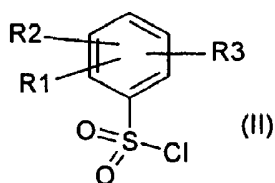
Esquema 2:

Alternativamente, os compostos de fórmula VIIa podem ser desprotegidos conduzindo ao intermediário X avançado e depois ser convertido por meio de um acoplamento de sulfonamida utilizando um cloreto de sulfonilo de fórmula II no intermediário XI avançado. A unidade éster presente nos compostos de fórmula XI pode ser depois saponificada sob condições padrão e o ácido resultante ser acoplado numa amina de fórmula geral III como representado no esquema 3, conduzindo aos compostos finais I e Ia.



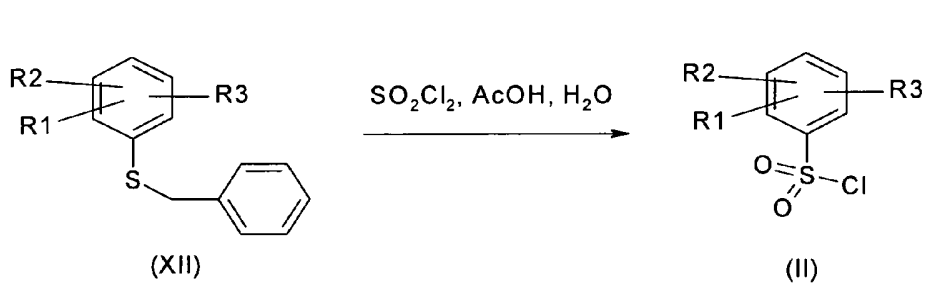
Esquema 3:

Os compostos de fórmula II estão comercialmente disponíveis ou são preparados de acordo com os processos apresentados nos esquemas e exemplos abaixo.



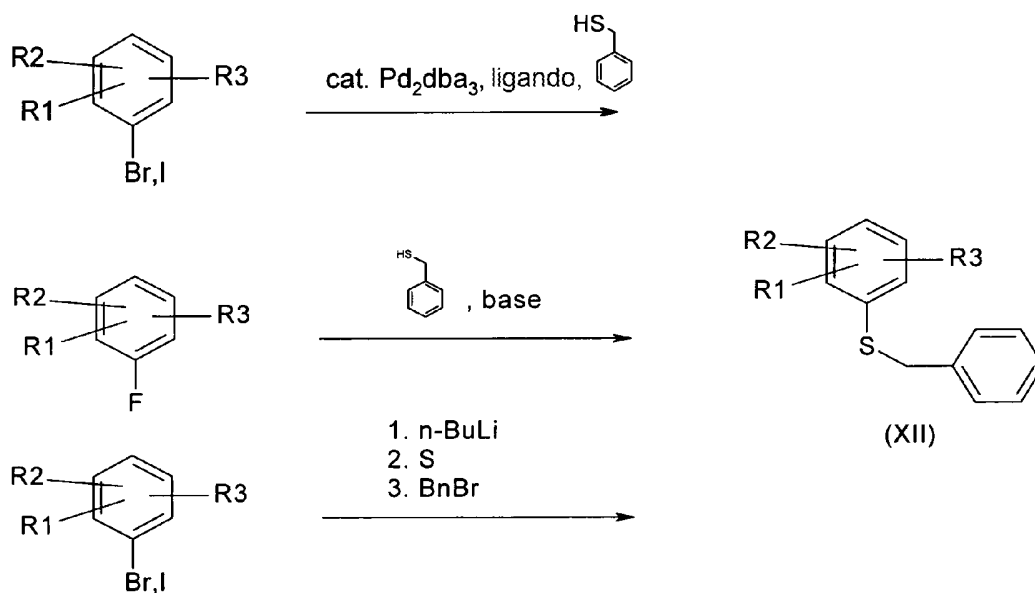
Em geral, os cloretos de sulfonilo funcionalizados de fórmula II podem ser preparados através de muitas vias descritas na literatura. Por exemplo, os derivados de aril-lítio podem ser tratados com SO₂ e os sulfinatos resultantes podem ser clorados com N-clorossuccinimida. Outro exemplo para um precursor adequado para o cloreto de sulfonilo de fórmula II pode ser os sulfuretos XII correspondentes que estão comercialmente disponíveis ou são preparados de acordo com os processos

apresentados nos esquemas e exemplos abaixo. Tais sulfuretos XII podem ser transformados nos cloretos de sulfonilo correspondentes de fórmula II por meio de um processo de cloração oxidativa utilizando, por exemplo, cloro, N-clorossuccinimida ou SO_2Cl_2 /ácido acético como ilustrado no esquema 4:



Esquema 4:

Os sulfuretos de fórmula XII podem ser preparados, de forma geral, através de transformação catalisada por metal de transição de halogenetos de arilo com os tióis correspondentes ou através de substituição aromática nucleofílica de fluoretos de arilo ou através de permuta de metal-lítio de halogenetos de arilo e subsequente captura das espécies litiadas com enxofre e um reagente de benzilação adequado como benzilbrometo (esquema 5):



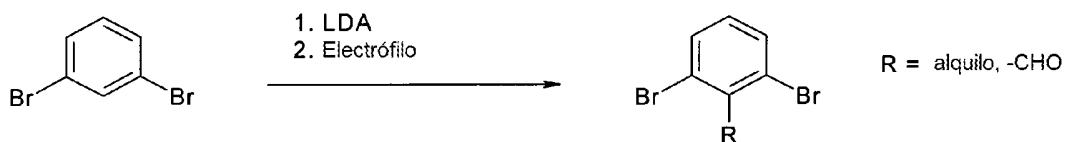
Esquema 5:

Em seguida, são listados e referenciados resumidamente processos de particular interesse para a forma de realização desta invenção, contudo, são processos convencionais plenamente discutidos na literatura e são bem conhecidos de um especialista na técnica. Embora não seja sempre mostrado explicitamente, em determinados casos ocorrerão isómeros durante a síntese das reacções abaixo mencionadas. Não obstante, tais misturas de isómeros podem ser separadas por técnicas modernas de separação, por exemplo, HPLC preparativa.

1) Funcionalização de anéis arilo por desprotonação e subsequente captura com electrófilos:

Por exemplo, os sistemas de anéis arilo activados como 1,3-dibromobenzeno podem ser desprotonados utilizando bases fortes como LDA e subsequentemente capturados com electrófilos

como halogenetos de alquilo ou agentes de formilação como DMF (esquema 6):

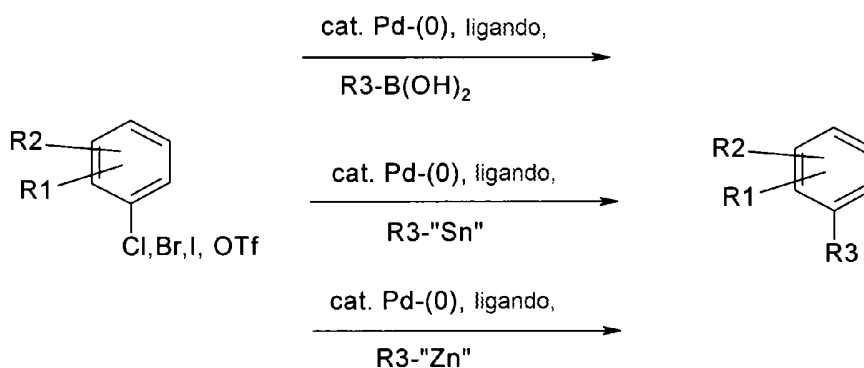


Esquema 6:

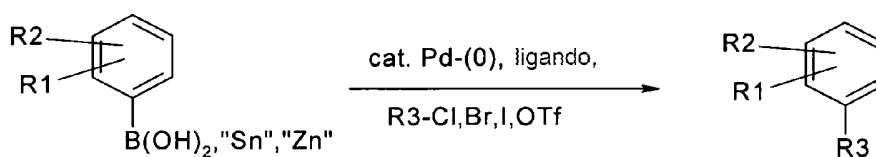
2) Funcionalização de anéis Arilo através reacções catalisadas por metal de transição:

A tecnologia moderna de acoplamento cruzado como amplamente descrita em numerosas revisões (ver referências abaixo) permite a funcionalização selectiva de sistemas de anel arilo por meio acoplamentos cruzados utilizando parceiros de acoplamento adequados.

Por exemplo, um acoplamento de Suzuki pode ser realizado utilizando um halogeneto ou triflato de arilo e um parceiro de acoplamento de ácido borónico (esquema 7). Alternativamente, estes tipos de acoplamentos podem, por exemplo, também ser realizados através da utilização de um halogeneto de arilo e um parceiro de acoplamento de organoestanho ou organozinco por meio de um acoplamento de Stille ou Negishi, respectivamente (esquema 7):

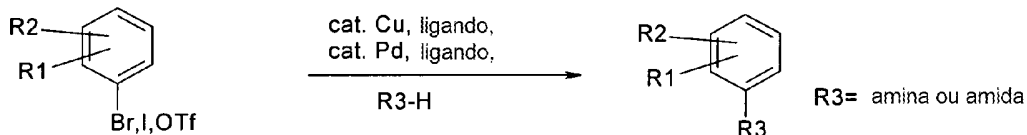


É bem entendido por um especialista na técnica que estes acoplamentos podem ser realizados de uma forma inversa de parceiros de acoplamento, por exemplo, através de permuta das funcionalidades dos parceiros de acoplamento correspondentes (esquema 8):



Esquema 8:

Noutro exemplo, os halogenetos de arilo podem ser convertidos em aminas ou amidas através de reacções catalisadas por metal de transição. O esquema 9 ilustra o caso de halogenetos de arilo serem convertidos em aminas ou amidas utilizando reacções catalisadas por cobre ou paládio.

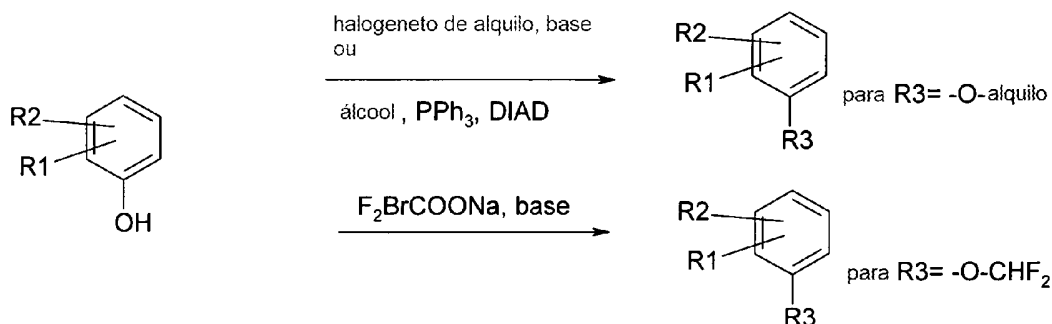


Esquema 9:

Referências para a química catalisada por metal de transição: (F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; ou M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* (1998) 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* (1999) 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1999) 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, *J. Med. Chem.* (1994) 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* (1998) 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* (1998) 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994; F. Qing *et al.* *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1997) 3053; S. Buchwald *et al.* *J. Am. Chem Soc.* (2001) 123, 7727; S.Kang *et al.* *Synlett* (2002) 3, 427; S. Buchwald *et al.* *Organic Lett.* (2002) 4, 581; T. Fuchikami *et al.* *Tetrahedron Lett.* (1991) 32, 91; Q. Chen *et al.* *Tetrahedron Lett.* (1991) 32, 7689).

3) Síntese de éteres:

Por exemplo, grupos fenólicos-OH podem ser convertidos em éteres por tratamento com electrófilos adequados na presença de uma base. O éter O-alquílico pode ser preparado através da utilização de um halogeneto de alquilo na presença de uma base. Alternativamente, os éteres podem ser preparados a partir de fenóis e álcoois utilizando PPh_3 /DIAD por meio de uma reacção de Mitsunobu. O esquema 10 mostra processos representativos:



Esquema 10:

4) Redução Nitro:

Por exemplo, os grupos nitro podem ser reduzidos a grupos amino por meio de vários agentes redutores, tais como sulfuretos, ditionitos, hidretos complexos ou por hidrogenação catalítica.

5) Saponificação éster:

Os grupos éster presentes podem ser hidrolisados nos ácidos carboxílicos correspondentes, os quais após activação podem depois ser feitos reagir com aminas ou álcoois sob condições padrão para produzir amidas ou ésteres, respectivamente.

Geral:

As reacções mencionadas anteriormente para a conversão de grupos funcionais são também, em geral, amplamente descritas em manuais de química orgânica como M. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-VCH, 2001 e em tratados como

Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Métodos de Química Orgânica), Georg Thieme Verlag, Estugarda, Alemanha) nos quais podem ser encontrados detalhes sobre as reacções e literatura original. No presente caso, pode-se tornar necessário, em determinados casos, adaptar especificamente as condições de reacção ou escolher reagentes específicos a partir de uma variedade de reagentes que podem, em princípio, ser utilizados numa reacção de conversão ou, caso contrário, tomar medidas específicas para atingir uma conversão desejada, por exemplo, utilizar técnicas de grupo protector. Contudo, encontrar variantes reaccionais e condições reaccionais adequadas nesses casos, não provoca quaisquer problemas para um especialista na técnica.

Grupos protectores:

Ver, por exemplo, Greene e Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991, ou P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994).

Acoplamentos de amida:

A N-acilação de um átomo de azoto, por exemplo, com derivados de ácido carboxílico substituídos com tiofeno para finalmente produzir compostos das fórmulas I ou Ia, pode, por exemplo, ser realizada sob condições padrão por meio de reagentes de acoplamento comuns utilizados na síntese peptídica. Tais reagentes de acoplamento são, por exemplo, carbodiimidas como diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) ou diisopropilcarbodiimida, carbonildiazoles como carbonildiimidazole (CDI) e reagentes semelhantes, anidrido propilfosfónico, tetrafluoroborato de

O-((ciano-(etoxicarbonil)-metileno)amino)-N,N,N',N'-tetrametilurónio (TOTU), O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio-hexafluorofosfato (HATU), cianeto de dietilfosforilo (DEPC) ou cloreto de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo (BOP-CI) e muitos outros. A N-Acilação pode também ser realizada através da reacção com um cloreto, fluoreto ou brometo ácido correspondente ou um anidrido correspondente.

Os compostos da presente invenção são inibidores de proteases de serina, os quais inibem a actividade das enzimas de coagulação sanguínea factor Xa e trombina. São inibidores específicos de proteases de serina, uma vez que não inibem substancialmente a actividade de outras proteases cuja inibição não é desejada. A actividade dos compostos das fórmulas I ou Ia pode ser determinada, por exemplo, nos ensaios descritos abaixo ou noutros ensaios conhecidos dos especialistas na técnica. Relativamente à inibição do factor Xa e da trombina, uma forma de realização preferida da invenção compreende compostos que têm um $K_i < 1$ mM para inibição do factor Xa e inibição da trombina, como determinado nos ensaios descritos abaixo e que, de um modo preferido, não inibem substancialmente a actividade de outras proteases envolvidas na coagulação e fibrinólise cuja inibição não é desejada (utilizando a mesma concentração do inibidor). Os compostos da invenção inibem a actividade catalítica do factor Xa directamente, ou adicionalmente dentro do complexo da protrombinase, como uma subunidade solúvel ou indirectamente, através da inibição da montagem do factor Xa no complexo da protrombinase, e directamente através da inibição da actividade catalítica da trombina. Além disso, um inibidor duplo de Xa/Trombina poderia desempenhar um papel central na inibição da formação da trombina devido à sua actividade anti-Xa e na inibição de vestígios de trombina devido à sua actividade anti-trombina e, através disso, a prevenção da activação de

Receptores Activados por Protease (PAR) presentes na parede vascular e plaquetas.

Como inibidores do factor Xa e da trombina, os compostos das fórmulas I ou Ia e os seus sais fisiologicamente toleráveis e os seus profármacos são geralmente adequados para a terapia e profilaxia de estados em que a actividade do factor Xa e/ou da trombina desempenha um papel ou tem uma extensão indesejada, ou que pode ser favoravelmente influenciada por inibição do factor Xa e da trombina ou diminuir a sua actividade, ou para a prevenção, alívio ou cura para as quais uma inibição do factor Xa e da trombina ou uma diminuição nas suas actividades é desejada pelo médico. Uma vez que a inibição do factor Xa e da trombina influencia a coagulação sanguínea e a fibrinólise, os compostos das fórmulas I ou Ia e os seus sais fisiologicamente toleráveis e os seu profármacos são geralmente adequados para reduzir a coagulação sanguínea, ou para a terapia e profilaxia de estados em que a actividade do sistema de coagulação sanguínea desempenha um papel ou têm uma extensão indesejada, ou que pode ser favoravelmente influenciada por redução da coagulação sanguínea, ou para a prevenção, alívio ou cura para as quais uma actividade diminuída do sistema de coagulação sanguínea é desejada pelo médico. Assim, uma matéria específica da presente invenção é a redução ou inibição da coagulação sanguínea indesejada, em particular num indivíduo, por administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou um seu sal fisiologicamente tolerável ou profármaco, assim como as suas preparações farmacêuticas.

A presente invenção também se refere à utilização dos compostos das fórmulas I ou Ia e/ou dos seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou dos seus profármacos para a produção de produtos farmacêuticos para inibição do factor Xa e

da trombina ou para influenciar a coagulação sanguínea, a resposta inflamatória ou a fibrinólise ou para a terapia ou profilaxia das doenças mencionadas acima ou abaixo, por exemplo, para a produção de produtos farmacêuticos para a terapia e profilaxia de distúrbios cardiovasculares, doenças tromboembólicas ou restenoses. A invenção também se refere à utilização dos compostos das fórmulas I ou Ia e/ou dos seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou dos seus profármacos para inibição do factor Xa e da trombina ou para influenciar a coagulação sanguínea ou a fibrinólise ou para a terapia ou profilaxia das doenças mencionadas acima ou abaixo, por exemplo, para utilização na terapia e profilaxia de distúrbios cardiovasculares, doenças tromboembólicas ou restenoses, e a métodos de tratamento que visam tais objectivos incluindo métodos para as referidas terapias e profilaxia. A presente invenção também se refere a preparações farmacêuticas (ou composições farmacêuticas) que contêm uma quantidade eficaz de, pelo menos, um composto das fórmulas I ou Ia e/ou os seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou os seus profármacos, além de um veículo farmaceuticamente aceitável habitual, i. e., uma ou mais substâncias veículo ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis e/ou substâncias ou aditivos auxiliares.

A invenção também se refere ao tratamento de estados patológicos, tais como a formação anómala de trombo, enfarte do miocárdio agudo, angina instável, tromboembolismo, oclusão vascular aguda associada com terapia trombolítica ou angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA), ataques isquémicos transientes, acidente vascular cerebral, claudicação intermitente ou enxerto de bypass das artérias coronárias ou periféricas, estreitamento luminal vascular, restenose após angioplastia coronária ou venosa, manutenção da patência de acesso vascular em doentes de hemodiálise de longa data,

formação patológica de trombo que ocorre nas veias das extremidades inferiores após cirurgia abdominal, do joelho ou da anca, formação patológica de trombo que ocorre nas veias das extremidades inferiores após cirurgia abdominal, do joelho ou da anca, um risco de tromboembolismo pulmonar ou coagulopatia intravascular sistêmica disseminada que ocorre em sistemas vasculares durante choque séptico, determinadas infecções virais ou cancro.

Os compostos da presente invenção podem também ser utilizados para reduzir uma resposta inflamatória. Os exemplos de distúrbios específicos para o tratamento ou profilaxia dos quais podem ser utilizados os compostos das fórmulas I ou Ia são a doença cardíaca coronária, enfarte do miocárdio, angina de peito, restenose vascular, por exemplo, restenose após angioplastia como PTCA, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, falência de vários órgãos e distúrbio de coagulação intravascular disseminada. Os exemplos de complicações relacionadas, associadas com a cirurgia são trombooses como trombose venosa profunda e venosa proximal, as quais podem ocorrer após cirurgia.

Para estas doenças, os compostos das fórmulas I ou Ia e os seus sais fisiologicamente toleráveis e os seus profármacos podem ser utilizados em associação com outros agentes antiplaquetários ou anticoagulantes comercializados, e. g., enoxaparina sódica, ácido acetilsalicílico ou clopidogrel.

Os compostos das fórmulas I ou Ia e os seus sais fisiologicamente toleráveis e os seus profármacos podem ser administrados a animais, de um modo preferido a mamíferos e, em particular, a humanos, como produtos farmacêuticos para terapia ou profilaxia. Podem ser administrados por si só ou em misturas

entre si ou na forma de preparações farmacêuticas, as quais permitem administração entérica ou parentérica.

Os produtos farmacêuticos podem ser administrados oralmente, por exemplo, na forma de pílulas, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos revestidos, granulados, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, xaropes, emulsões, suspensões ou misturas de aerossóis. A administração, contudo, pode também ser realizada rectalmente, por exemplo, na forma de supositórios, ou parentericamente, por exemplo, intravenosamente, intramuscularmente ou subcutaneamente, na forma de soluções de injeção ou de soluções de infusão, microcápsulas, implantes ou bastonetes, ou percutaneamente ou topicamente, por exemplo, na forma de unguentos, soluções ou tinturas, ou de outras formas, por exemplo, na forma de aerossóis ou sprays nasais.

As preparações farmacêuticas de acordo com a invenção são preparadas de um modo conhecido *per se* e familiar a um especialista na técnica, sendo utilizados veículos inertes inorgânicos e/ou orgânicos farmacêuticamente aceitáveis, adicionalmente ao(s) composto(s) das fórmulas I ou Ia e/ou aos seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou aos seus profármacos. Para a produção de pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas de gelatina dura é possível utilizar, por exemplo, lactose, amido de milho ou os seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais, etc. Os veículos para cápsulas de gelatina mole e supositórios são, por exemplo, gorduras, ceras, polióis semi-sólidos e líquidos, óleos naturais ou endurecidos, etc. Os veículos adequados para a produção de soluções, por exemplo, soluções de injeção, ou de emulsões ou xaropes são, por exemplo, água, soro fisiológico, álcoois, glicerol, polióis, sacarose, açúcar invertido, glucose, óleos vegetais, etc. Os veículos adequados para microcápsulas, implantes ou bastonetes

são, por exemplo, copolímeros de ácido glicólico e ácido láctico. As preparações farmacêuticas contêm normalmente cerca de 0,5% a 90% em peso dos compostos das fórmulas I ou Ia e/ou dos seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou dos seus profármacos. A quantidade do ingrediente activo das fórmulas I ou Ia e/ou dos seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou dos seus profármacos nas preparações farmacêuticas é normalmente desde cerca de 0,5 mg a cerca de 1000 mg, de um modo preferido, desde cerca de 1 mg a cerca de 500 mg.

Além dos ingredientes activos das fórmulas I ou Ia e/ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou profármacos e das substâncias veículo, as preparações farmacêuticas podem conter aditivos como, por exemplo, enchimentos, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, agentes molhantes, estabilizadores, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, corantes, aromas, aromatizantes, espessantes, diluentes, substâncias tampão, solventes, solubilizantes, agentes para conseguir um efeito de depósito, sais para alterar a pressão osmótica, agentes de revestimento ou antioxidantes. Podem também conter dois ou mais compostos das fórmulas I ou Ia, e/ou os seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou os seus profármacos. No caso de uma preparação farmacêutica conter dois ou mais compostos das fórmulas I ou Ia, a selecção dos compostos individuais pode ter como objectivo um perfil farmacológico global específico da preparação farmacêutica. Por exemplo, um composto altamente potente com uma duração de acção mais curta pode ser combinado com um composto de actuação mais longa de potência mais baixa. A flexibilidade permitida relativamente à escolha dos substituintes nos compostos das fórmulas I ou Ia permite um grande controlo sobre as propriedades biológicas e físico-químicas dos compostos e permite, assim, a selecção de tais compostos desejados. Adicionalmente, além de, pelo menos,

um composto das fórmulas I ou Ia e/ou um sal fisiologicamente tolerável e/ou o seu profármaco, as preparações farmacêuticas podem também conter um ou mais outros ingredientes terapeuticamente ou profilacticamente activos.

Ao utilizar os compostos das fórmulas I ou Ia, a dose pode variar dentro de vastos limites e, como é habitual e conhecido do médico, é para ser adequada aos estados individuais em cada caso individual. Depende, por exemplo, do composto específico utilizado, da natureza e gravidade da doença a ser tratada, do modo e plano de administração, ou se um estado agudo ou crónico é tratado ou se é realizada profilaxia. Uma dosagem apropriada pode ser estabelecida utilizando abordagens clínicas bem conhecidas na tecnologia médica. Em geral, a dose diária para atingir os resultados desejados, num adulto que pesa cerca de 75 kg, é desde 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, de um modo preferido, desde 0,1 mg/kg a 50 mg/kg, em particular, desde 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, (em cada caso, em mg por kg de peso corporal). A dose diária pode ser dividida, em particular no caso da administração de quantidades relativamente grandes, em diversas partes, por exemplo, 2, 3 ou 4, para administração. Como habitualmente, dependendo do comportamento individual, pode ser necessário um desvio superior ou inferior à dose diária indicada.

Um composto das fórmulas I ou Ia pode também ser vantajosamente utilizado como um anticoagulante fora de um indivíduo. Por exemplo, uma quantidade eficaz de um composto da invenção pode ser colocada em contacto com uma amostra de sangue acabada de recolher, para prevenir a coagulação da amostra de sangue. Além disso, um composto das fórmulas I ou Ia ou os seus sais podem ser utilizados para fins de diagnóstico, por exemplo, diagnósticos *in vitro*, e como um auxiliar em investigações bioquímicas. Por exemplo, um composto das fórmulas I ou Ia pode

ser utilizado num ensaio para identificar a presença do factor Xa ou da trombina ou para isolar o factor Xa ou a trombina numa forma substancialmente purificada. Um composto da invenção pode ser marcado com, por exemplo, um radioisótopo, e o composto marcado ligado ao factor Xa ou à trombina é depois detectado utilizando um método de rotina útil para detectar o marcador particular. Assim, um composto das fórmulas I ou Ia ou um seu sal pode ser utilizado como uma sonda para detectar a posição ou a quantidade de actividade do factor Xa e da trombina *in vivo*, *in vitro* ou *ex vivo*.

Além disso, os compostos das fórmulas I ou Ia podem ser utilizados como intermediários de síntese para a preparação de outros compostos, em particular, outros ingredientes farmacêuticamente activos, os quais são obteníveis a partir dos compostos das fórmulas I ou Ia, por exemplo, através de introdução de substituintes ou da modificação de grupos funcionais.

As sequências gerais de síntese para preparar os compostos úteis no presente invenção, são delineadas nos exemplos apresentados abaixo. Sempre que apropriado, são descritas uma explicação e o próprio processo, dos vários aspectos da presente invenção. Os seguintes exemplos pretendem apenas ilustrar a presente invenção e não a limitar no âmbito ou espírito. Os especialistas na técnica entenderão prontamente que podem ser utilizadas variações conhecidas das condições e processos descritos nos exemplos, para sintetizar os compostos da presente invenção. Quando no passo final da síntese de um composto for utilizado um ácido, tais como o ácido trifluoroacético ou o ácido clorídrico, por exemplo, quando o ácido trifluoroacético for utilizado para remover um grupo tBu ou quando um composto for purificado por cromatografia utilizando um eluente que

contém o tal ácido, em alguns casos, dependendo do processamento, por exemplo, os detalhes de um processo de liofilização, o composto é obtido parcialmente ou totalmente na forma de um sal do ácido utilizado, por exemplo, na forma do sal de ácido trifluoroacético ou do sal de ácido clorídrico.

Além disso, os compostos da fórmula I podem ser utilizados como intermediários de síntese para a preparação de outros compostos, em particular, outros ingredientes farmaceuticamente activos, os quais são obteníveis a partir dos compostos da fórmula I, por exemplo, através de introdução de substituintes ou da modificação de grupos funcionais.

É entendido que as modificações que não afectem substancialmente a actividade das várias formas de realização desta invenção estão incluídas na invenção aqui divulgada. Desta forma, os seguintes exemplos pretendem ilustrar, mas não limitar, a presente invenção.

Abreviaturas utilizadas:

ácido acético	AcOH
acetonitrilo	AcN
aquoso	aq
Trifluoreto de (bis-(2-metoxietil-)amino-)enxofre	BAST
n-Butil-lítio	n-BuLi
terc-Butilo	tBu
2,2'-bis(difenilfosfino-1,1'-binaftilo	Binap
Cloreto de bis-(oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo	BOP-Cl
concentrado	conc.
dibenzilidenacetona	dba
Diclorometano	DCM

Diciclo-hexil-carbodiimida	DCC
Cianeto de dietilfosforilo	DEPC
Diisopropiletilamina	DIPEA
4-Dimetilaminopiridina	DMAP
N,N-Dimetilformamida	DMF
Dimetilsulfóxido	DMSO
1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno	DPPF
Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- N,N,N',N'-tetrametilurónio	HATU
Diisopropilamida de lítio	LDA
Metanol	MeOH
Éter terc-butilmetílico	MTBE
N-Bromossuccinimida	nbs
N-Clorossuccinimida	NCS
N-Iodossuccinimida	Nis
N-Etilmorfolina	NEM
Temperatura ambiente 20 °C a 25 °C	t.a.
Saturado	sat.
Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)- N,N,N',N'-tetrametilurónio	TBTU
Trietilamina	TEA
Tetra-hidrofurano	THF
Ácido trifluoroacético	TFA
Tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)- cianometilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametilurónio	TOTU
9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno	Xantphos

Exemplo 1: [(S)-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

1.1) Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 1):

O ácido (S)-3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (BOC-Dap-OH) (408 mg, 2 mmol) comercialmente disponível foi suspenso em 4 mL de DCM e DIPEA (1,75 mL, 10 mmol). Foi adicionado lentamente cloreto de 5-cloro-tiofeno-2-carbonilo (362 mg, 2 mmol) (descrito no documento WO 2005068456) em 4 mL de DCM e a mistura foi agitada à t.a. durante 2 h. A reacção foi filtrada e o solvente evaporado. O sólido resultante (895 mg) foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

1.2) Éster terc-butílico do ácido [(S)-1-{[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-oxo-etil]-carbâmico (intermediário 2):

O intermediário 1 do passo 1.1 foi dissolvido em 10 mL de DCM e foi adicionado cloridrato de (3S)-metilmorfolina (276 mg, 2 mmol), seguido por DIPEA (1,4 mL, 8 mmol) e HATU (761 mg, 2 mmol). Após 1 h a agitar à t.a., a mistura de reacção foi evaporada até à secura e o produto foi isolado por HPLC preparativa.

Rendimento: 306 mg, 35% (2 passos).

1.3) [(S)-2-Amino-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (intermediário 3):

O intermediário 2 do passo 1.2 (306 mg, 0,708 mmol) foi dissolvido em 3 mL de DCM, arrefecido até 0 °C e tratado lentamente com 1,42 mL (1,42 mmol) de uma solução de BBr₃ (1 M em DCM). Após 2 h a 0 °C, foram adicionados 7 mL de solução aq sat. de NaHCO₃ e 3 mL de H₂O e a reacção foi agitada durante 15 minutos à t.a. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O, secas com MgSO₄, filtradas e evaporadas até à secura. Foram obtidos 191 mg do produto em bruto e foram utilizados sem purificação adicional no passo 1.8.

1.4) 1,3-Dibromo-2-etil-benzeno (intermediário 4):

Um balão de fundo redondo com três tubuladuras foi purgado com árgon e depois cheio com THF seco (1,2 L), 1,3-dibromobenzeno (121 g, 0,514 mol) e iodeto de etilo (95,4 g, 0,611 mol). A mistura foi arrefecida até -78 °C e foi adicionada lentamente LDA (64,2 g, 0,697 mol) (2 M em THF/n-heptano/etilbenzeno) de um modo que a temperatura não subiu acima de -65 °C. Após agitar durante 2,75 h, a reacção foi vertida sobre 1 L de solução aq sat. de NH₄Cl e agitada vigorosamente durante 20 min. A extracção com DCM (duas vezes) produziu um óleo incolor (167 g) que foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

1.5) 1-Benzilsulfanil-3-bromo-2-etil-benzeno
(intermediário 5):

De acordo com J. Org. Chem. 2004, 69, 3236-3239:

O intermediário 4 (528 mg, 2 mmol) em 13 mL de THF foi arrefecido até -78 °C e depois tratado com n-BuLi (1,25 mL, 2 mmol) (1,6 M em heptano). Após agitar durante 15 minutos a -78 °C, foi adicionado enxofre (64 mg, 2 mmol) sob uma atmosfera de árgon e a temperatura de reacção foi mantida a -78 °C durante mais 30 min. Depois foi adicionado BnBr (0,238 mL, 2 mmol) em 2 mL de THF e a agitação a -78 °C foi mantida durante 90 minutos. A reacção foi terminada por adição de 10 mL de solução aq sat. de NH₄Cl e 150 mL de H₂O. Após extracção com DCM (três vezes), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas com MgSO₄, evaporadas até à secura e o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel.

Rendimento: 488 mg, 79%

1.6) 4-(3-Benzilsulfanil-2-etil-fenil)-morfolin-3-ona
(intermediário 6):

O intermediário 5 (1,075 g, 3,5 mmol), morfolin-3-ona (389 mg, 3,85 mmol), CuI (67 mg, 0,35 mmol), N,N'-dimetiletilenodiamina (75 µL, 0,7 mmol) e K₂CO₃ (1,064 g, 7,7 mmol) foram suspensos em tolueno (30 mL) sob árgon e aquecidos até 110 °C durante 20 h. Após arrefecer até t.a., a mistura de reacção foi terminada por adição de 100 mL de NH₄Cl aq sat., 150 mL de NH₃ conc. em água e 100 mL de água e extraída três vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água e a solução aq sat. de NaCl, secas

com MgSO_4 , filtradas e evaporadas até à secura. O óleo resultante cristalizou após repouso e foi triturado com n-heptano-MTBE (19:1).

Rendimento: 974 mg, 85%

1.7) Cloreto de 2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilo (intermediário 7):

O intermediário 6 (197 mg, 0,6 mmol) 1.6) foi dissolvido em 4 mL de DCM e tratado com água (44 μL , 2,4 mmol), AcOH (138 μL , 2,4 mmol) e SO_2Cl_2 (193 μL , 2,4 mmol) a 0 °C. Após agitar durante 5 minutos a 0 °C e 90 minutos à t.a., a reacção foi arrefecida de volta a 0 °C e terminada por adição de 10 mL de água. A solução aquosa foi extraída com DCM (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água fria. Secagem sobre MgSO_4 e evaporação até à secura produziram 209 mg do intermediário 7 em bruto que foram utilizadas sem purificação adicional no passo seguinte.

1.8) [(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

A [(S)-2-amino-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico, intermediário 3 (95 mg, 0,287 mmol) foi dissolvido em 2 mL de DCM e DIPEA (151 μL , 0,861 mmol). Foi adicionado lentamente cloreto de 2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilo, intermediário 7 (91 mg, 0,3 mmol) em 2 mL de DCM e a reacção foi agitada durante 75 minutos. Em seguida, a solução foi evaporada

até à secura e purificada por HPLC prep. Após liofilização, o composto do título foi obtido como um sólido incolor, amorfo.

Rendimento: 108 mg, 63%

MS (ES⁺): m/e = 599,1/601,0, perfil de cloro.

Exemplo 2: [(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico:

O composto do título é preparado analogamente aos passos de preparação 1.1)-1,8) no Exemplo 1. No primeiro passo, é utilizado cloreto de 4-cloro-tiofeno-2-carbonilo em vez de Cloreto de 5-cloro-tiofeno-2-carbonilo em 1.1). Preparados 62 mg de sólido incolor, amorfo, após separação por HPLC e liofilização.

MS (ES⁺): m/e = 599,1/601,0, perfil de cloro.

Exemplo 3: [(S)-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilamino]-3-((R)-2-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

3.1) Éster metílico do ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 8):

O ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (16,26 g, 0,1 mol) em 500 mL de DCM foi agitado com DIPEA (51,04 mL, 0,3 mol) e TOTU (32,8 g, 0,1 mmol) à t.a. durante 5 minutos. Foi adicionado

cloridrato do éster metílico do ácido (S)-3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (25,4 g, 0,1 mol) comercialmente disponível e a mistura de reação foi agitada à t.a., de um dia para o outro, e depois evaporada. O sólido resultante foi suspenso em 400 mL de DCM e lavado subsequentemente com NaHCO₃ aq sat., HCl 1 N e solução salina. A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O material em bruto foi triturado com DCM e o sólido removido por filtração. Obtiveram-se 18,4 g de sólido branco, amorfo, que foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

3.2) Trifluoroacetato de éster metílico do ácido (S)-2-amino-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 9):

O intermediário 8 (13,3 g, 36,66 mmol) em 75 mL de DCM foi tratado com 25 mL de TFA e agitado, de um dia para o outro, à t.a. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em DCM e novamente evaporado.

Rendimento: 21 g (TFA-sal), óleo, material em bruto

3.3) Éster metílico do ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-propiónico (intermediário 10):

Ao intermediário 9 (2,9 g, 8,25 mmol) em 80 mL de DCM foi adicionado DIPEA (5,61 mL, 33 mmol) e intermediário 7 (2,506 g, 8,25 mmol) dissolvido em 60 mL de DCM. A mistura foi agitada à t.a., de um dia para o outro. Após evaporação, o sólido resultante foi dissolvido em acetato de etilo e lavado

subsequentemente com HCl 1 N, NaHCO₃ aq sat. e solução salina. A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O material em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

Rendimento: 3,1 g, 71%

3.4) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 11):

Ao intermediário 10 (3,1 g, 5,85 mmol) em 60 mL de THF, 20 mL de metanol e 20 mL de água, foi adicionado LiOH (421 mg, 17,55 mmol) e a agitação foi mantida durante 4 h. Após evaporação, o resíduo foi acidificado com HCl e o ácido foi extraído com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada.

Rendimento: 2,6 g, 86%, material em bruto

3.5) [(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((R)-2-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

Ao intermediário 11 (200 mg, 0,39 mmol) em DCM/DMF 2:1 (7 mL) foram adicionados (R)-2-metil-morfolina (descrita no documento EP 656365), HATU (162 mg, 0,43 mmol) e DIPEA (263 µL, 1,55 mmol). Após agitar, de um dia para o outro, a mistura foi purificada por HPLC prep.

Rendimento após liofilização: 26 mg, 11%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 599,2/601,2, perfil de cloro.

Exemplo 4: [(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((R)-3-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

4.1) Éster terc-butílico do ácido (R)-3-metoxi-piperidina-1-carboxílico (intermediário 12):

A éster terc-butílico do ácido (R)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (4,5 g, 22,36 mmol) comercialmente disponível em 60 mL de DMF a 0 °C foi adicionado (1,3 g, 33,54 mmol, 55-65% em óleo mineral) sob agitação em três porções, sob uma atmosfera de argon. Após 20 min, foi adicionado iodeto de metilo (4,76 g, 33,54 mmol) e a reação foi aquecida até à t.a. e agitada durante mais 3 h. Após terminada com solução aq sat. de NaHCO₃, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com KHSO₄ 1 N e solução salina. A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O material em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel.

Rendimento: 4,6 g, 96%

4.2) Trifluoroacetato de (R)-3-metoxi-piperidina (intermediário 13):

Ao intermediário 12 (4,6 g, 21,37 mmol) em 10 mL de DCM foi adicionado 10 mL de TFA. Após agitar durante 1 h à t.a., a reação foi evaporada.

Rendimento: ~10 g, material em bruto

4.3) [(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((R)-3-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

Ao intermediário 11 (250 mg, 0,48 mmol) em DCM/DMF 2:1 (6 mL) foram adicionados intermediário 13 (56 mg, 0,48 mmol), HATU (221 mg, 0,58 mmol) e DIPEA (330 µL, 1,94 mmol). Após agitar durante 2 h, a mistura foi purificada por HPLC prep. Rendimento após liofilização: 200 mg, 68%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 613,1/615,2, perfil de cloro.

Exemplo 5: {(S)-3-Azepan-1-il-2-[2-cloro-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

5.1) Éster terc-butílico do ácido ((S)-2-azepan-1-il-1-{[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2-oxoetil)-carbâmico (intermediário 14):

Ao intermediário 1 agitado (1,5 g, 4,3 mmol) em 20 mL de DCM foram adicionados azepano (426 mg, 4,3 mmol), TOTU (1,692 g, 5,16 mmol) e DIPEA (1,46 mL, 8,60 mmol). Após 2 h, a mistura foi subsequentemente lavada com NaHCO₃ aq sat. e solução salina. A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O material em bruto (2,2 g) foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

5.2) Cloridrato de ((S)-2-amino-3-azepan-1-il-3-oxo-propil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (intermediário 15):

O intermediário 14 (1,848 g, 4,30 mmol) foi tratado com 30 mL de HCl 4 N em dioxano. Após conversão completa, a mistura foi evaporada até à secura. O intermediário 15 em bruto foi obtido (1,8 g) e utilizado sem purificação adicional no passo 5.6

5.3) 1-Benzilsulfanil-3-bromo-2-cloro-benzeno (intermediário 16):

A fenil-metanotiol agitado (14,8 g, 119,36 mmol) em 1,75 mL de DMF foi adicionado Cs₂CO₃ (38,89 g, 119,36 mmol) sob árgon. Após 10 min, foi adicionado 1-bromo-2-cloro-3-fluorobenzeno

(25 g, 119,36 mmol) em 25 mL de DMF e a agitação foi mantida, de um dia para o outro, à t.a. e depois 3 h a 80 °C. Após arrefecer, a mistura foi diluída com acetato de etilo/água e lavada subsequentemente com HCl 1 N e solução salina. A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. A purificação por cromatografia em sílica gel produziu 22 g (59%) como um sólido amorfo, incolor.

5.4) 4-(3-Benzilsulfanil-2-cloro-fenil)-morfolin-3-ona (intermediário 17):

O intermediário 16 (10 g, 31,38 mmol) foi tratado com morfolin-3-ona (389 mg, 3,85 mmol) de acordo com o processo descrito em 1.6).

Rendimento após cromatografia em sílica gel (n-heptano-acetato de etilo): 7,2 g (68%).

5.5) Cloreto de 2-cloro-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilo (intermediário 18):

O intermediário 17 (1 g, 3,05 mmol) foi convertido no cloreto de sulfonilo do título utilizando o processo descrito em 1.7). O material em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

5.6) {(S)-3-Azepan-1-il-2-[2-cloro-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 14 (319 mg, 0,97 mmol) e o intermediário 18 (300 mg, 0,97 mmol) foram acoplados utilizando o processo descrito em 1.8). A mistura foi purificada por HPLC prep. Rendimento após liofilização: 192 mg, 33%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 603,1/605,2, perfil de cloro.

Exemplo 6: {(S)-3-Azepan-1-il-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

6.1) 1-Benzilsulfanil-3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-benzeno (intermediário 19):

Foram dissolvidos 1,3-dibromo-5-fluoro-2-metoxi-benzeno (14,2 g, 50 mmol), fenil-metanotiol (5,86 mL, 50 mmol), Pd₂dba₃ (1,145 g, 1,25 mmol, 2,5% molar), Xantphos (1,447 g, 2,5 mmol, 5% molar) e DIPEA (17,5 mL, 100 mmol) em 130 mL de 1,4-dioxano seco, desgaseificados e aquecidos até ao refluxo durante 3 h. Após arrefecer, a mistura foi filtrada e evaporada. O sólido restante (22 g) é cromatografado em sílica gel utilizando n-heptano-MTBE como eluente.

Rendimento: 12,42 g, 76%.

6.2) 4-(3-Benzilsulfanil-5-fluoro-2-metoxi-fenil)-morfolin-3-ona (intermediário 20):

O intermediário 19 (8,18 g, 25 mmol) foi convertido em estreita analogia com o processo descrito em 1.6) no intermediário 20.

Rendimento: 5,31 g, 61%.

6.3) Cloreto de 5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilo (intermediário 21):

O intermediário 20 (1,83 g, 5,25 mmol) foi convertido em estreita analogia com o processo descrito em 1.7) no intermediário 21. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

6.4) Éster metílico do ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 22):

O intermediário 21 (1,70 g, 5,25 mmol) e o intermediário 9 (1,88 g, 5,00 mmol) foram convertidos em estreita analogia com o processo descrito em 3.3) no intermediário 22. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

6.5) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 23):

O intermediário 22 (0,99 g, 1,8 mmol) foi convertido em estreita analogia com o processo descrito em 3.4) no intermediário 23. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

6.6) {(S)-3-Azepan-1-il-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzenossulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

O intermediário 23 (225 mg, 0,42 mmol) e azepano (57 µL, 0,462 mmol) foi acoplado em estreita analogia com o processo descrito em 3.5) utilizando DMF como solvente. A mistura foi purificada por HPLC prep.

Rendimento após liofilização: 199 mg, 77%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 617,1/619,1, perfil de cloro.

Exemplo 7: Trifluoroacetato de {(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-benzenossulfonilamino]propil}amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

7.1) 1-Benzilsulfanil-3-bromo-2-trifluorometil-benzeno (intermediário 24):

Fenil-metanotiol (4, g, 37,0 mmol) foi tratado com 1-bromo-3-fluoro-2-trifluorometil-benzeno comercialmente disponível (10,0 g, 41,1 mmol) em estreita analogia com o processo descrito no passo 5.3). O produto em bruto (10,5 g) após processamento foi utilizado como tal no passo seguinte da reacção sem purificação por cromatografia.

7.2) 1-(3-Benzilsulfanil-2-trifluorometil-fenil)-piperidin-2-ona (intermediário 25):

O intermediário 24 (10,5 g, 30,24 mmol) foi acoplado com piperidin-2-ona (3,597 g, 36,29 mmol) em estreita analogia com o processo descrito no passo 1.6). Após processamento, o óleo em bruto é purificado por cromatografia em sílica gel (n-heptano-acetato de etilo 4:1).

Rendimento: 2,4 g, 16% (2 passos)

7.3) Cloreto de 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-benzenossulfonilo (intermediário 26):

O intermediário 25 (2,3 g, 6,3 mmol) foi convertido em estreita analogia com o processo descrito em 1.7) no

intermediário 26. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

7.4) Éster metílico do ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 27):

O intermediário 26 (2,14 g, 6,27 mmol) e o intermediário 9 (2,15 g, 5,7 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 3.3) no intermediário 27. O produto em bruto foi purificado por HPLC prep. e liofilizado.

Rendimento: 744 mg, 23%.

7.5) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 28):

O intermediário 27 (738 mg, 1,3 mmol) foi convertido em estreita analogia com o processo descrito em 3.4) no intermediário 28. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

7.6) Trifluoroacetato de {(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-benzenossulfonilamino]propil}amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 28 (260 mg, 0,43 mmol) e dicloridrato de 1-ciclopropil-piperazina (90 mg, 0,45 mmol) foram acoplados em

estreita analogia com o processo descrito em 3.5) utilizando DMF como solvente. A mistura foi purificada por HPLC prep. Rendimento após liofilização: 172 mg, 52%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 662,3/664,4, perfil de cloro.

Exemplo 8: Trifluoroacetato de {(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

8.1) 1,3-Dibromo-2-difluorometoxi-benzeno (intermediário 29):

Analogamente a (J. Org. Chem. 2005, 3021-3030):

2,6-Dibromo-fenol (25,19 g, 100 mmol) e K₂CO₃ (16,59 g, 120 mmol) foram dissolvidos em 180 mL de DMF e 20 mL de água. Foi depois adicionado clorodifluoroacetato de sódio (24,39 g, 160 mmol) e a mistura foi aquecida até 100 °C durante 3 h. Após arrefecer, o produto foi despedaçado por adição de água. A filtração e as lavagens proporcionam um rendimento de 28,2 g, 93%.

8.2) 1-Benzilsulfanil-3-bromo-2-difluorometoxi-benzeno (intermediário 30):

O intermediário 29 (28,08 g, 93 mmol) foi convertido no intermediário 30 como descrito em detalhe seguindo os processos em 6,1.

Rendimento após cromatografia em sílica gel: 18,78 g, 59%, óleo.

8.3) 1-(3-Benzilsulfanil-2-difluorometoxi-fenil)-piperidin-2-ona (intermediário 31):

O intermediário 30 (18,64 g, 54 mmol) foi convertido no intermediário 31 como descrito em detalhe seguindo o processo em 7.2).

Rendimento: 8,98 g, 46%, sólido cristalino a partir de n-heptano-acetato de etilo (4:1)

8.4) Cloreto de 2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilo (intermediário 32)

O intermediário 31 (1,563 g, 4,3 mmol) foi submetido à química descrita no passo 7.3.

Rendimento: 1,25 g, 86%, sólido cristalino a partir de mTBE-n-heptano (9:1)

8.5) Éster metílico do ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 33):

O intermediário 32 (1,25 g, 3,69 mmol) e o intermediário 9 (1,39 g, 3,69 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 3.3) no intermediário 33. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

8.6) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 34):

O intermediário 33 (2,09 g, 3,69 mmol) foi convertido em estreita analogia com o processo descrito em 3.4) no intermediário 34. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

8.7) Trifluoroacetato de {(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 34 (249 mg, 0,45 mmol) e dicloridrato de 1-ciclopropil-piperazina (96 mg, 0,48 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 3.5) utilizando DMF como solvente. A mistura foi purificada por HPLC prep. Rendimento após liofilização: 274 mg, 79%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 660,3/662,4, perfil de cloro.

Exemplo 9: Éster etílico do ácido 1-{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-propionil}-piperidina-4-carboxílico:

O intermediário 34 (258 mg, 0,467 mmol) e éster etílico do ácido piperidina-4-carboxílico (81 mg, 0,514 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 3.5)

utilizando DMF como solvente. A mistura foi purificada por HPLC prep. Rendimento após liofilização: 253 mg, 78%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 691,1/693,2, perfil de cloro.

Exemplo 10: Ácido 1-{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-propionil}-piperidina-4-carboxílico

O éster etílico (éster etílico do ácido 1-{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-propionil}-piperidina-4-carboxílico) do Exemplo 9 (128 mg, 0,185 mmol) foi tratado com LiOH (222 µL, 0,555 mmol, 2,5 N em água) em THF/etanol/água (2 mL, 1 mL, 0,5 mL). Após 2,5 h, a reacção foi ajustada a pH = 1-2 utilizando HCl 2 N e adicionalmente diluída com 30 mL de água. O produto cristalizou a partir da camada aq e pode ser separado por filtração. Rendimento: 54 mg, 44%, cristais incolores.

MS (ES⁺): m/e = 663,4/665,4, perfil de cloro.

Exemplo 11: {(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O ácido 1-{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-propionil}-piperidina-4-carboxílico (69 mg, 0,104 mmol) do

Exemplo 10 em DMF (1 mL) e DIPEA (91 µL, 0,52 mmol) foi tratado com TBTU (35 mg, 0,109 mmol) e HOAT (3 mg, 0,021 mmol) e agitado durante 2 minutos antes de ser adicionado N-hidroxi-acetamidina (9 mg, 0,115 mmol). A agitação foi mantida durante 1,25 h à t.a. Depois disso, a mistura de reacção foi aquecida a 110 °C durante 2 h. A mistura foi purificada por HPLC prep.

Rendimento após liofilização: 44 mg, 60%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 701,2/703,2, perfil de cloro.

Exemplo 12: Trifluoroacetato de [(S)-2-[2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

12.1) 1-Benzilsulfanil-3-bromo-2-cloro-5-fluoro-benzeno (intermediário 35):

1,3-Dibromo-2-cloro-5-fluoro-benzeno (25 g, 86,7 mmol) comercialmente disponível foi convertido como descrito em 6.1) no intermediário 35. O sólido restante após processamento (33 g) é cromatografado em sílica gel utilizando n-heptano-acetato de etilo (4:1) como eluente.

Rendimento: 16 g, 56%.

12.2) 1-(3-Benzilsulfanil-2-cloro-5-fluoro-fenil)-piperidin-2-ona (intermediário 36):

O intermediário 35 (4 g, 12,06 mmol) foi acoplado com piperidin-2-ona (1,434 g, 14,47 mmol) em estreita analogia com o processo descrito no passo 1.6). Após processamento, o óleo em bruto é purificado por cromatografia em sílica gel (n-heptano-acetato de etilo 4:1).

Rendimento: 1,8 g, 43%

12.3) Cloreto de 2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilo (intermediário 37):

O intermediário 36 (1,8 g, 5,14 mmol) foi convertido em estreita analogia com o processo descrito em 1.7) no intermediário 37. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

12.4) Éster metílico do ácido (S)-2-[2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 38):

O intermediário 37 (1,63 g, 5 mmol) e o intermediário 9 (1,31 g, 5 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 3.3) no intermediário 38. O produto em bruto foi utilizado sem purificação no passo seguinte.

12.5) Ácido (S)-2-[2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 39):

O intermediário 38 (1,10 g, 1,99 mmol) foi convertido em estreita analogia com o processo descrito em 3.4) no intermediário 39. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

12.6) Trifluoroacetato de [(S)-2-[2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 39 (300 mg, 0,56 mmol) e 1-metil-piperazina (55,8 mg, 0,56 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 3.5) utilizando DMF como solvente. A mistura foi purificada por HPLC prep.

Rendimento após liofilização: 234 mg, 57%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 620,3

Exemplo 13: Trifluoroacetato de [(S)-2-(2-cloro-5-fluoro-3-pirrolidin-1-il-benzenossulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

13.1) 1-(3-Benzilsulfanil-2-cloro-5-fluoro-fenil)-pirrolidina (intermediário 40):

O intermediário 35 (1 g, 3,02 mmol), pirrolidina (0,257 g, 3,62 mmol), Pd₂dba₃ (55 mg, 0,06 mmol, 2% molar), BINAP (75 mg, 0,12 mmol, 4% molar) e NaOtBu (376 mg, 3,92 mmol) foram suspensos em 25 mL de tolueno seco, desgaseificados e submetidos a refluxo durante 2 h sob atmosfera de argon. Após conversão total, a mistura de reação foi arrefecida e purificada com 30 mL de H₂O e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e evaporada para formar um óleo. O produto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

13.2) Cloreto de 2-cloro-5-fluoro-3-pirrolidin-1-il-benzenossulfonilo (intermediário 41):

O intermediário 40 (1,1 g, 3,42 mmol) foi convertido em estreita analogia com o processo descrito em 1.7) no intermediário 41. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

13.3) Trifluoroacetato de éster metílico do ácido (S)-2-(2-cloro-5-fluoro-3-pirrolidin-1-il-benzenossulfonilamino)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 42):

O intermediário 41 (894 mg, 3 mmol) e o intermediário 9 (788 mg, 3 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o

processo descrito em 3.3) no intermediário 42. O produto em bruto foi utilizado purificado, utilizando HPLC prep. Rendimento após liofilização: 0,23 g, 12%.

13.4) Ácido (S)-2-(2-cloro-5-fluoro-3-pirrolidin-1-il-benzenossulfonilamino)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 43):

O intermediário 42 (230 mg, 0,44 mmol) foi convertido em estreita analogia com o processo descrito em 3.4) no intermediário 43. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

13.5) Trifluoroacetato de [(S)-2-(2-cloro-5-fluoro-3-pirrolidin-1-il-benzenossulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

O intermediário 43 (240 mg, 0,47 mmol) e 1-metil-piperazina (47,1 mg, 0,47 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 3.5). A mistura foi purificada por HPLC prep. Rendimento após liofilização: 121 mg, 37%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 592,1/594,1, perfil de cloro.

Exemplo 14: Trifluoroacetato de [(S)-2-[2-cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

14.1) 1-(3-Benzilsulfanil-2-cloro-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermediário 44):

O intermediário 35 (35 g, 313,6 mmol) foi acoplado com pirrolidin-2-ona (11,396 g, 133,91 mmol) em estreita analogia com o processo descrito no passo 1.6). Após processamento, o produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional.

14.2) Cloreto de 2-cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilo (intermediário 45):

O intermediário 44 (3,0 g, 9,44 mmol) foi convertido em estreita analogia com o processo descrito em 1.7) no intermediário 45. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

14.3) Éster metílico do ácido (S)-2-[2-cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 46):

O intermediário 45 (2,647 g, 9 mmol) e o intermediário 9 (2,364 g, 9 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 3.3) no intermediário 46. O produto em bruto foi utilizado sem purificação no passo seguinte.

14.4) Ácido (S)-2-[2-cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 47):

O intermediário 46 (4,6 g, 8,84 mmol) foi convertido em estreita analogia com o processo descrito em 3.4) no intermediário 47. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

14.5) Trifluoroacetato de [(S)-2-[2-cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 47 (200 mg, 0,39 mmol) e 1-metil-piperazina (39,6 mg, 0,39 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 3.5). A mistura foi purificada por HPLC prep. Rendimento após liofilização: 70,4 mg, 26%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 588,2/590,2, perfil de cloro.

Exemplo 15: {(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 47 (150 mg, 0,3 mmol) e piperazina (25,5 mg, 0,3 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 3.5). A mistura foi purificada por HPLC prep. Rendimento após liofilização: 14,5 mg, 7%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 574,2/576,2, perfil de cloro

Exemplo 16: Trifluoroacetato de {(S)-2-[5-fluoro-2-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxopropil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

16.1) 3-Bromo-5-fluoro-2-metil-fenilamina (intermediário 48):

A pó de ferro (peneiro de malha 325, 2,25 g, 40,3 mmol) em 30 mL de água e 80 mL de isopropanol, foi adicionado 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benzeno (3,04 g, 13 mmol) comercialmente disponível em 45 mL de isopropanol e NH₄Cl (1,46 g, 27,3 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 110 °C durante 2 h. Após evaporação da maioria do isopropanol, a solução aq foi extraída três vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e solução salina, secas sobre MgSO₄, filtradas e evaporadas. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

16.2) 1-(3-Bromo-5-fluoro-2-metil-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermediário 49):

a) O intermediário 48 (2,92 g, 14,3 mmol) em DCM (23 mL) e piridina (1,5 mL, 18,59 mmol) foi tratado com uma solução de cloreto de 4-cloro-butirilo (1,6 mL, 14,3 mmol) em DCM (7 mL) e agitado durante 1,25 h à t.a. A mistura de reacção foi evaporada até à secura e o sólido resultante dissolvido em MTBE e acetato de etilo. Após lavagem com água e solução salina e secagem sobre

MgSO₄, a solução foi filtrada e evaporada. O produto cristalizou após repouso (3,8 g).

b) 3,67 g (11,9 mmol) deste produto em DMF (40 mL) foi tratado com KOtBu (1,47 g, 13,09 mmol) ao qual foi adicionado em 3 porções sob argon. Após agitar durante 1 h à t.a., a mistura é vertida em solução aq 1 N de KHSO₄ (150 mL) e após 5 min foi adicionada água (150 mL). A solução aquosa foi extraída três vezes com MTBE. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e solução salina, secas sobre MgSO₄, filtradas e evaporadas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel. Rendimento: 1,728 g, 53%.

16.3) 1-(3-Benzilsulfanil-5-fluoro-2-metil-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermediário 50):

O intermediário 49 (1,714 g, 6,3 mmol) foi convertido no intermediário 50 como descrito em 6.1). O sólido restante após processamento foi cromatografado em sílica gel utilizando n-heptano-acetato de etilo (45:1) como eluente. Rendimento: 1,476 g, 74%.

16.4) Cloreto de 5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilo (intermediário 51):

O intermediário 50 (726 mg, 2,3 mmol) foi convertido no intermediário 37 em estreita analogia com o processo descrito em 1.7). O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

16.5) Éster metílico do ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 52):

O intermediário 51 (873 mg, 2,3 mmol) e o intermediário 9 (787 mg, 2,09 mmol) foram acoplados ao intermediário 52 em estreita analogia com o processo descrito em 3.3). O produto em bruto foi utilizado sem purificação no passo seguinte.

16.6) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 53):

O intermediário 52 (236 mg, 0,455 mmol) foi convertido no intermediário 53 em estreita analogia com o processo descrito em 3.4). O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

16.7) Trifluoroacetato de {(S)-2-[5-fluoro-2-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxopropil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 53 (183 mg, 0,363 mmol) e 1-(2-metoxi-etil)-piperazina (58 mg, 0,399 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 3.5) utilizando DMF como solvente. A mistura foi purificada por HPLC prep. Rendimento após liofilização: 217 mg, 80%, sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 630,1, 632,1, perfil de cloro.

Exemplo 17: Trifluoroacetato de [(S)-2-[2-difluorometil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

17.1) 1,3-Dibromo-2-difluorometil-benzeno (intermediário 54):

2,6-Dibromo-benzaldeído (5,96 g, 22,5 mmol) (preparado como descrito em J. Org. Chem., 2003, 5384-5387) foi colocado num balão revestido com teflon e dissolvido em DCM (200 mL). Foi adicionado lentamente BAST (9,96 g, 45 mmol) e a mistura de reacção foi agitada à t.a. durante 6 h. A mistura de reacção foi depois adicionada lentamente a uma solução aq sat. de NaHCO₃ vigorosamente agitada (400 mL) sob arrefecimento com gelo. Após 1 h, as fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída três vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água, secas sobre MgSO₄, filtradas e evaporadas até à secura. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional.

17.2) 1-Benzilsulfanil-3-bromo-2-difluorometil-benzeno (intermediário 55):

O intermediário 54 (7,25 g, 22,75 mmol) foi convertido como descrito em 6.1) no intermediário 55. O sólido restante após processamento foi cromatografado em sílica gel utilizando n-heptano-acetato de etilo como eluente. Rendimento: 2,035 g, 27% (2 passos).

17.3) 1-(3-Benzilsulfanil-2-difluorometil-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermediário 56):

O intermediário 55 (2,008 g, 6,1 mmol) foi acoplado com pirrolidin-2-ona (0,623 g, 7,32 mmol) em estreita analogia com o processo descrito no passo 1.6). Depois do processamento, o óleo em bruto cristalizou após repouso, de um dia para o outro, e foi depois triturado com MTBE.

Rendimento: 1,216 g, 60%

17.4) Cloreto de 2-difluorometil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilo (intermediário 57):

O intermediário 56 (1,2 g, 14,4 mmol) foi convertido no intermediário 57 em estreita analogia com o processo descrito em 1.7). O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

17.5) Éster metílico do ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 58):

O intermediário 57 (1,58 g, 2,88 mmol) e o intermediário 9 (1,085 g, 2,88 mmol) foram acoplados ao intermediário 58 em estreita analogia com o processo descrito em 3.3). O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel. Rendimento: 138 mg, 9%.

17.6) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 59):

O intermediário 58 (138 mg, 0,257 mmol) foi convertido no intermediário 59 em estreita analogia com o processo descrito em 3.4). O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

17.7) Trifluoroacetato de [(S)-2-[2-difluorometil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 59 (270 mg) e 1-metil-piperazina em bruto (32 µL, 0,283 mmol) foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 3.5) utilizando DMF como solvente. A mistura foi purificada 2 vezes por HPLC prep. Rendimento após liofilização: 63 mg, 34% (2 passos), sólido incolor, amorfo.

MS (ES⁺): m/e = 604,0/606,1, perfil de cloro.

Exemplo 18: Cloridrato de [(S)-2-(2-etil-3-piridin-2-il-benzenossulfonilamino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

18.1) 2-(3-Bromo-2-etil-fenil)-piridina (intermediário 60):

Uma solução de iPrMgCl (16,50 mL, 2 M em THF, 33 mmol) foi adicionada, gota a gota, à t.a. sob árgon, ao intermediário 4 (7,92 g, 30 mmol) e depois aquecida a 65 °C durante 1,5 h. A

mistura foi depois adicionada através de seringa, a uma suspensão de ZnCl_2 seco (4,1 g, 30 mmol) em THF seco (15 mL) arrefecida até 0 °C sob árgon. A suspensão resultante foi agitada à t.a. durante 30 min. Depois foram adicionados 2-bromo-piridina (2,87 mL, 30 mmol) e $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$ (1,22 g) e a mistura foi submetida a refluxo durante 2 h. A mistura de reacção foi depois terminada por adição de uma solução a 5% de ácido cítrico (150 mL) e extraída com acetato de etilo (2 x 200 mL). As camadas orgânicas foram lavadas consecutivamente com uma solução a 5% de ácido cítrico (150 mL) e solução salina (150 mL), secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. O material em bruto foi cromatografado em sílica gel. A eluição com acetato de etilo/ciclo-hexano produziu 4,7 g (60%) do composto do título como um óleo incolor.

18.2) Cloreto de 2-etil-3-piridin-2-il-benzenossulfonilo (intermediário 61):

A uma solução de intermediário 60 (17,94 g, 68,46 mmol) em THF seco (120 mL) a -78 °C sob árgon, foi adicionado, gota a gota, n-BuLi (2,5 M, 30,12 mL, 75,31 mmol) a uma tal taxa que a temperatura não aumentou acima de -60 °C. Após 1 h a -78 °C, a mistura de reacção foi tratada com SO_2 , diluída com pentano à t.a., filtrada, lavada com pentano para produzir 17,3 g do sulfinato de lítio correspondente e armazenada sob árgon, rendimento: 99%.

A uma suspensão de sulfinato de lítio (1,09 g, 4,30 mmol) à t.a. sob árgon em DCM (20 mL) foi adicionado NCS (0,75 g, 5,59 mmol) em fracções. Após 1,5 h à t.a., a mistura de reacção foi diluída com éter (100 mL), lavada consecutivamente com água (40 mL) e solução salina (40 mL), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e

evaporada sob pressão reduzida. O material em bruto foi cromatografado rapidamente em sílica gel. A eluição com éter/pentano desde 0 a 100% de éter produziu 0,936 g do intermediário 61 como um óleo amarelo, rendimento: 77%.

18.3) Cloridrato de [(S)-2-(2-etil-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonilamino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

A [(S)-2-amino-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (intermediário 3) (95 mg, 0,287 mmol) foi dissolvida em 2 mL de DCM e DIPEA (151 µL, 0,861 mmol). O intermediário 61 (81 mg, 0,287 mmol) em 2 mL de DCM foi adicionado lentamente e a reação foi agitada durante 1,5 h. Depois a solução foi evaporada até à secura e purificada por HPLC prep. Após liofilização, o composto do título é obtido como um sólido incolor, amorfo. O material foi dissolvido em 20 mL de água e foram adicionados 150 µL de HCl 4 N em dioxano. A solução foi novamente liofilizada.

Rendimento: 77 mg, 44%.

MS (ES⁺): m/e = 577,1/579,1, perfil de cloro.

Exemplo 19: [(S)-2-[2-Etil-3-(1-oxi-piridin-2-il)-benzenossulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

O cloridrato de [(S)-2-(2-etil-3-piridin-2-il-benzenossulfonil-amino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico, Exemplo 18

(34 mg, 0,055 mmol) foi dissolvido em DCM (2 mL) e extraído com NaOH aq 2 N. A camada orgânica foi separada e tratada com MCPBA (27 mg, 0,11 mmol) sob agitação durante 17 h. Depois a mistura foi diluída com DCM (20 mL) e extraída cinco vezes com NaHCO₃ aq sat. (10 mL). As camadas aquosas combinadas foram lavadas com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram depois extraídas com solução 4x aq 1 N de NaOH (10 mL). As camadas aquosas combinadas foram acidificadas (pH ~1) utilizando HCl 2 N e extraídas três vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e evaporadas. O material em bruto foi adicionalmente purificado por HPLC prep. e liofilizado.

Rendimento: 23 mg, 71%.

MS (ES⁺): m/e = 593,2/595,2, perfil de cloro.

Exemplo 20: [(S)-2-[3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-2-etil-benzenossulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

20.1) 2-(3-Benzilsulfanil-2-etil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (intermediário 62):

Uma mistura do intermediário 5 (10 g, 32,6 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (11,6 g, 45,6 mmol) e KOAc (12,8 g, 130,2 mmol) em DMSO (35 mL) foi agitada durante 15 minutos sob argon à t.a., depois foi adicionado PdCl₂ (dppf) (1,2 g, 1,63 mmol) e a mistura foi aquecida durante 2,5 h a 110 °C. Após arrefecer até à t.a., a mistura foi diluída com acetato de etilo (300 mL), lavada com água (2 x 400 mL) e solução salina (200 mL), seca sobre Na₂SO₄ e

evaporada sob pressão reduzida. O material em bruto foi cromatografado em sílica gel. A eluição com éter/pentano desde 0 a 5% de éter produziu 8 g do composto do título, rendimento = 77%, óleo amarelo.

20.2) 3-Bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (intermediário 63):

A uma solução de 3-bromo-piridin-2-ol (2,06 g, 11,5 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado NaH (60%, 0,50 g, 12,64 mmol) em frações a 0 °C sob árgon. Após 30 min, foi adicionado, gota a gota, iodeto de metilo (0,79 mL, 12,64 mmol) e a mistura de reacção foi agitada durante 15 h à t.a. A mistura foi diluída com acetato de etilo (100 mL), lavada com água (2 x 200 mL) e solução salina (100 mL), seca sobre Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O material em bruto foi cromatografado em sílica gel. A eluição com acetato de etilo/ciclo-hexano desde 0 a 50% de acetato de etilo produziu 0,92 g do intermediário 63, rendimento = 42%, óleo amarelo.

20.3) 3-(3-Benzilsulfanil-2-etil-fenil)-1-metil-1H-piridin-2-ona (intermediário 64):

Uma mistura do intermediário 63 (0,9 g, 4,79 mmol), intermediário 62 (1,69 g, 4,79 mmol) e Ba(OH)₂*8H₂O (4,53 g, 14,36 mmol) em água (1,0 mL) e DMSO (10 mL) foi agitada durante 15 minutos sob árgon à t.a. Depois, foi adicionado PdCl₂ (dppf) (0,175, 0,24 mmol) e a mistura foi aquecida durante 3 h a 110 °C. Após arrefecer até à t.a., a mistura foi diluída com acetato de etilo (200 mL), lavada com água (2 x 300 mL) e solução salina (200 mL), seca sobre Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O material em bruto foi cromatografado em

sílica gel. A eluição com acetato de etilo/ciclo-hexano desde 0 a 50% de acetato de etilo produziu 1,09 g do intermediário 64 como um óleo verde, rendimento = 68%.

20.4) Cloreto de 3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-2-etil-benzenossulfonilo (intermediário 65):

O intermediário 62 (79 mg, 0,235 mmol) foi dissolvido em 3 mL de DCM e tratado com água (21 µL, 1,175 mmol), AcOH (67 µL, 1,175 mmol) e SO₂Cl₂ (95 µL, 1,175 mmol) de acordo com o processo 1.7). Após secagem sobre MgSO₄ e evaporação até à secura, o intermediário 65 em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

20.5) [(S)-2-[3-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-2-etil-benzenossulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

A [(S)-2-amino-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico, intermediário 3 (78 mg, 0,235 mmol) foi dissolvida em 3 mL de DCM/1,4-Dioxano (1:1) e DIPEA (164 µL, 0,94 mmol). O intermediário 65 (82 mg, 0,235 mmol) em 1,5 mL de DCM foi adicionado lentamente e a reacção foi agitada durante 2 h. Depois a solução foi evaporada até à secura e purificada por HPLC prep. Após liofilização, o composto do título é obtido como um sólido incolor, amorfo.

Rendimento: 35 mg, 23%

MS (ES⁺): m/e = 641,1/643,1, perfil de cloro.

Exemplo 21: Cloridrato de [(S)-2-[3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-2-metoxi-benzenossulfonilamino]-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

21.1) 3-Bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (intermediário 63), grande escala:

A uma solução de 3-bromo-piridin-2-ol (10 g, 57,47 mmol) em DMF (100 mL) a 0 °C foi adicionado NaH (60%, 2,52 g, 63,22 mmol) em fracções sob árgon. Após 30 min, foi adicionado, gota a gota, iodeto de metilo (4,29 mL, 68,97 mmol) e a mistura de reacção foi agitada durante 15 h à t.a. A mistura foi diluída com acetato de etilo (100 mL), lavada com água (2 x 200 mL) e solução salina (100 mL), seca sobre Na₂SO₄, e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo 21.5).

21.2) 2,6-dibromo-metoxi-benzeno (intermediário 66)

A uma solução de 2,6-dibromo-fenol (30 g, 119,09 mmol) em DMF (160 mL) a 0 °C foi adicionado NaH (60%, 5,72 g, 142,91 mmol) em fracções sob árgon. Após 30 min, foi adicionado, gota a gota, iodeto de metilo (7,78 mL, 125,05 mmol) e a mistura de reacção foi agitada durante 4 h à t.a. A mistura foi diluída com acetato de etilo (100 mL), lavada com água (2 x 200 mL) e solução salina (100 mL), seca sobre Na₂SO₄, e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente: AcOEt/ciclo-hexano 1/4). Rendimento: 29,08 g, 92%

21.3) 1-Benzilsulfanil-3-bromo-2-metoxi-benzeno
(intermediário 67):

O intermediário 66 (42 g, 157,94 mmol) foi convertido no intermediário 67 analogamente ao processo descrito em 6.1). A reacção foi terminada por adição de 150 mL de H₂O. Após extracção com acetato de etilo (três vezes), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas com Na₂SO₄, evaporadas até à secura e o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (ciclo-hexano/acetato de etilo 100/0 a 4/1).

Rendimento: 45 g, 92%

21.4) 2-(3-Benzilsulfanil-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetra-
metil-[1,3,2]dioxaborolano (intermediário 68):

Uma mistura do intermediário 67 (5 g, 16,17 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (5,75 g, 22,64 mmol) e KOAc (6,35 g, 64,68 mmol) em DMSO (100 mL) foi agitada durante 15 minutos sob árgon à t.a. Depois foi adicionado PdCl₂ (dppf) (0,66 g, 0,81 mmol) e a mistura foi aquecida durante 16 h a 110 °C. Após arrefecer até à t.a., a mistura foi diluída com acetato de etilo (300 mL) lavada com água (2 x 400 mL) e solução salina (200 mL), seca sobre Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O material em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluição com ciclo-hexano/acetato de etilo desde 0 a 5% de acetato de etilo).

Rendimento: 5,24 g, 91%.

21.5) 3-(3-Benzilsulfanil-2-metoxi-fenil)-1-metil-1H-piridin-2-ona (intermediário 69).

Uma mistura do intermediário 63 do passo 21.1 (1,58 g, 8,42 mmol), intermediário 68 (3 g, 8,42 mmol) e $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (7,97 g, 25,26 mmol) em água (1,82 mL) e DMSO (17 mL) foi agitada durante 15 minutos sob argon à t.a. Depois foi adicionado $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,344 g, 0,42 mmol) e a mistura foi aquecida durante 4 h a 110 °C. Após arrefecer até à t.a., a mistura foi diluída com acetato de etilo (200 mL), lavada com água (2 x 300 mL) e solução salina (200 mL), seca sobre Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel. A eluição com DCM/MeOH desde 0 a 2% de MeOH produziu 0,812 g, rendimento = 29% de intermediário 69.

21.6) Cloreto de 2-metoxi-3-(1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-benzenossulfonilo e cloreto de 3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-2-metoxi-benzenossulfonilo (mistura dos intermediários 70a e 70b)

O intermediário 69 (1,497 g, 4,44 mmol) foi dissolvido em 20 mL de DCM e tratado com água (0,32 mL, 17,74 mmol), AcOH (1,27 mL, 22,18 mmol) e SO_2Cl_2 (1,44 mL, 17,74 mmol) a 0 °C. Após agitar durante 5 minutos a 0 °C e 20 minutos à t.a., a reacção foi arrefecida de volta a 0 °C e terminada por adição de 10 mL de água. A solução aquosa foi extraída com DCM (três vezes) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água fria. Secagem sobre Na_2SO_4 e evaporação até à secura produziram 1,39 g (rendimento 92%) da mistura em bruto de intermediários 70a e 70b (razão: 3:7) que foi utilizada sem purificação adicional no passo seguinte.

21.7) Éster metílico do ácido (S)-2-[3-(1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-2-metoxi-benzenossulfonil-amino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico e éster metílico do ácido (S)-2-[3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-2-metoxi-benzenossulfonil-amino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (mistura dos intermediários 71a e 71b):

A mistura dos intermediários obtidos no passo 21.6) (1,28 g, 3,68 mmol) foi convertida nos compostos do título como descrito no processo 3.3. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel; eluição com DCM/pentano desde 0 a 10% de DCM. Os intermediários foram utilizados como uma mistura 2:3 (71a/71b) no passo seguinte.

21.8) Ácido (S)-2-[3-(1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-2-metoxi-benzenossulfonil-amino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico e ácido (S)-2-[3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-2-metoxi-benzenossulfonil-amino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (mistura de intermediário 72a e 72b):

A mistura dos intermediários obtidos em 21.7) (1,31 g, 2,28 mmol) foi dissolvida em 20 mL de dioxano e depois foi adicionado NaOH aquoso (1 N) (4,57 mL, 4,57 mmol). Após 2 h a agitar à t.a., foi adicionado HCl aq. (1 N) (9 mL), os solventes foram evaporados e foram adicionados acetato de etilo e n-butanol. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada até à secura. O sólido foi triturado com éter diisopropílico e filtrado.

Rendimento: g 1,28 (100%), produto em bruto. Os intermediários foram utilizados como uma mistura 2:3 (7a/72b) no passo seguinte.

21.9) Cloridrato de [(S)-2-[3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-2-metoxi-benzenossulfonilamino]-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

A mistura obtida em 21.8 (400 mg, 0,71 mmol) foi dissolvida em 20 mL de DCM e foi adicionada N-ciclopropilpiperazina (278 mg, 0,79 mmol), seguida por DIPEA por (0,56 mL, 3,21 mmol) e TBTU (252 mg, 0,79 mmol). Após 16 h a agitar à t.a., a solução foi evaporada até à secura e purificada por cromatografia em sílica gel (Eluição com DCM/metanol desde 0 a 10% de metanol). As duas fracções sólidas obtidas após evaporação dos solventes foram dissolvidas separadamente em DCM, depois foi adicionado HCl (2 M) em Et₂O (5 mL) e os solventes foram evaporados produzindo pós incolores.

Rendimento: 302 mg, 60%. (composto do título), MS (ES⁺): m/e = 668.

e 94 mg, 20% (cloridrato de [(S)-2-[3-(1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-2-metoxi-benzenossulfonilamino]-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico).

Exemplo 22: Dicloridrato de [(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-3-il-benzenossulfonil-amino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

22.1) 3-(3-Bromo-2-metil-fenil)-piridina (intermediário 73):

Ácido (3-bromo-2-metilfenil)borónico (3 g, 13,96 mmol) e 3-bromopiridina (2,69 mL, 27,92 mmol) em tolueno (24 mL) foram agitados sob árgon, depois foram adicionados Na_2CO_3 (5,18 g, 48,86 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (161 mg, 0,14 mmol) e a reacção foi aquecida até 110 °C durante 48 h. O solvente foi evaporado e após adição de acetato de etilo, a camada orgânica foi filtrada através de celite, depois lavada com água e seca com Na_2SO_4 , evaporada até à secura e o produto foi obtido e utilizado sem purificação adicional no passo 22.2.

Rendimento: 3,01 g, 87%

22.2) 3-(3-Benzilsulfanil-2-metil-fenil)-piridina (intermediário 74):

O intermediário 73 (3 g, 12,09 mmol) em dioxano (50 mL) foi agitado sob árgon, depois foram adicionados DIPEA (3,82 mL, 24,18 mmol), xantphos (0,42 g, 0,73 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,33 g, 0,36 mmol) e a reacção foi aquecida até 100 °C. Foi adicionado lentamente fenil-metanotiol (1,56 mL, 13,3 mmol) e a reacção agitada durante 16 h. A reacção foi terminada por adição de 150 mL de H_2O . Após extracção (três vezes) com acetato de etilo, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas com Na_2SO_4 , evaporadas até à secura e o composto foi obtido e utilizado sem purificação adicional no passo 22.3.

22.3) Cloreto de 2-metil-3-piridin-3-il-benzenossulfonilo (intermediário 75):

O intermediário 74 (1,33 g, 3,19 mmol) foi dissolvido em 20 mL de DCM e tratado com água (0,23 mL, 12,76 mmol), AcOH (0,91 mL, 15,95 mmol) e SO₂Cl₂ (1,03 mL, 12,76 mmol) a 0 °C. Após agitar durante 5 minutos a 0 °C e 20 minutos à t.a., a reacção foi arrefecida de volta a 0 °C e terminada por adição de 10 mL de água. A solução aquosa foi extraída com DCM (três vezes) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água fria. Secagem sobre Na₂SO₄ e evaporação até à secura produziram 1,3 g do intermediário 75 em bruto que foram utilizadas sem purificação adicional no passo seguinte.

22.4) Éster metílico do ácido (S)-2-terc-butoxi-carbonilamino-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 8):

Ácido (S)-3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (BOC-Dap-OH) (18,09 g, 88,56 mmol) comercialmente disponível foi suspenso em 100 mL de DCM com N-hidroxissuccinimida (16,99 g, 147,61 mmol) e N,N'-diisopropilcarbodiimida (11,43 mL, 73,8 mmol), depois foram adicionados lentamente ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (12 g, 73,8 mmol) e DIPEA (25,51 mL, 147,61 mmol) em 60 mL de DCM. A mistura foi agitada à t.a. durante 2 h, depois arrefecida até 0 °C e foi adicionado lentamente TMS-diazometano. A reacção foi agitada durante 2 h à t.a., foi adicionada uma solução de HCl (0,5 M) e a camada orgânica foi separada, lavada com H₂O, seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada até à secura. O sólido resultante foi triturado 16 h com éter diisopropílico, filtrado e lavado com éter

diisopropílico e seco sob vácuo a 60 °C. Foram obtidos 24,4 g do produto em bruto e utilizados sem purificação adicional.

22.5) Cloridrato do éster metílico do ácido (S)-2-Amino-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 76):

Foram dissolvidos 33 g (110,24 mmol) do intermediário 8 do passo 22.4) em 600 mL de acetato de etilo e foram adicionados 250 mL de HCl (2 N em éter dietílico). Após 20 h a agitar à t.a., a reacção foi filtrada e o sólido seco sob pressão reduzida.

22.6) Éster metílico do ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-(2-metil-3-piridin-3-il-benzenossulfonil-amino)-propiónico (intermediário 77):

O intermediário 75 (0,85 g, 3,17 mmol) foi dissolvido em 10 mL de DCM e TEA (1,55 mL, 11,11 mmol). O intermediário 76 (876 mg, 3,33 mmol) em 10 mL de DCM foi adicionado lentamente a 0 °C e a reacção foi agitada durante 16 h. Depois disso, a solução foi evaporada até à secura e purificada por cromatografia em sílica gel (ciclo-hexano/AcOEt desde 0% a 100% de AcOEt). Rendimento: 589 mg, 38%

22.7) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-(2-metil-3-piridin-3-il-benzenossulfonilamino)-propiónico (intermediário 78):

O intermediário 77 (589 mg, 1,19 mmol) foi dissolvido em 20 mL de THF e foi adicionado hidróxido de sódio (solução aq 1 N) (2,38 mL, 2,38 mmol). Após agitar à t.a. durante 2 h, foi adicionado HCl 1 N (2 mL), os solventes foram evaporados e foi adicionado DCM. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada até à secura. O sólido foi triturado com éter diisopropílico e filtrado. Foram obtidos 550 mg (rendimento: 96%) do produto em bruto e utilizados sem purificação adicional no passo seguinte.

22.8) Dicloridrato de [(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-3-il-benzenossulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 78 (202 mg, 0,42 mmol) foi dissolvido em 10 mL de DCM e foi adicionada N-ciclopropilpiperazina (105 mg, 0,84 mmol), seguida por DIPEA (0,29 mL, 1,68 mmol) e TBTU (202 mg, 0,63 mmol). Após agitar durante 1 h à t.a., a solução foi evaporada até à secura e purificada por cromatografia em sílica gel (Eluição com DCM/metanol desde 0 a 10% de metanol). O sólido obtido após evaporação dos solventes foi dissolvido em DCM, foi adicionado HCl 2 M em Et₂O (5 mL) e os solventes foram evaporados.

Rendimento: 163 mg, 59%.

MS (ES⁺): m/e = 588.

Exemplo 23: Cloridrato de [(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-4-il-benzenossulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

23.1) 4-(3-Benzilsulfanil-2-metoxi-fenil)-piridina (intermediário 79):

Ácido piridin-4-ilborónico (3,85 g, 18,77 mmol), intermediário 67 (5,81 g, 18,77 mmol) e $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (11,84 g, 37,55 mmol) em água (4,06 mL) e DMSO (37 mL) foram agitados durante 15 minutos sob árgon à t.a. Depois foi adicionado PdCl_2 (dppf) (0,69 g, 0,94 mmol) e a mistura foi aquecida a 110 °C durante 6 h. Após arrefecer até à t.a., a mistura foi diluída com acetato de etilo (200 mL), lavada com água (2 x300 mL) e solução salina (200 mL), seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até à secura. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel. A eluição com ciclo-hexano/acetato de etilo desde 0 a 20% de acetato de etilo produziu 2,73 g, rendimento = 47%.

23.2) Cloreto de 2-metoxi-3-piridin-4-il-benzenossulfonilo (intermediário 80):

O intermediário 79 (2,28 g, 7,42 mmol) foi dissolvido em 20 mL de DCM e tratado com água (0,53 mL, 29,67 mmol), AcOH (2,12 mL, 37,08 mmol) e SO_2Cl_2 (2,4 mL, 29,67 mmol) a 0 °C. Após agitar durante 5 minutos a 0 °C e 20 minutos à t.a., a reacção foi arrefecida de volta a 0 °C e terminada por adição de água (10 mL). A solução aquosa foi extraída com DCM (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água fria. Secagem sobre Na_2SO_4 e evaporação até à secura produziram 2,3 g (rendimento 92%) do intermediário 80 em bruto que foram utilizadas sem purificação adicional no passo seguinte.

23.3) Éster metílico do ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-(2-metoxi-3-piridin-4-il-benzenossulfonil-amino)-propiónico (intermediário 81)

O intermediário 80 (1,2 g, 4,25 mmol) foi convertido no intermediário 81 como descrito no processo 3.3). A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel, eluição com DCM/pentano desde 0 a 10% de DCM. O intermediário foi utilizado directamente no passo seguinte.

23.4) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-(2-metoxi-3-piridin-4-il-benzenossulfonilamino)-propiónico (intermediário 82):

O intermediário 81 (1,08 g, 2,12 mmol) foi dissolvido em 20 mL de THF e foi adicionado hidróxido de sódio (solução 1 N em água) (4,24 mL, 4,24 mmol). Após 16 h a agitar à t.a., foi adicionado HCl 1 N (9 mL), os solventes foram evaporados e foi adicionado n-butanol. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada até à secura. 1,05 g (rendimento: 99%) do produto em bruto. O intermediário foi utilizado directamente no passo seguinte.

23.5) Cloridrato de [(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-4-il-benzenossulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

O intermediário 82 (170 mg, 0,34 mmol) foi dissolvido em 10 mL de DCM e foi adicionada N-ciclopropilpiperazina (134 mg, 0,38 mmol), seguida por DIPEA (0,27 mL, 1,54 mmol) e TBTU (121 mg, 0,38 mmol). Após 16 h a agitar à t.a., a solução foi

evaporada até à secura e purificada por cromatografia em sílica gel (Eluição com DCM/metanol desde 0 a 10% de metanol). O sólido obtido após evaporação dos solventes foi dissolvido em DCM, foi adicionado HCl 2 M em Et₂O (5 mL) e os solventes foram evaporados produzindo um pó branco.

Rendimento: 112 mg, 50%

MS (ES⁺): m/e = 604.

Exemplo 24: Cloridrato de [(S)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

24.1) 1-Benzilsulfanil-3-bromo-2-metil-benzeno (intermediário 83):

2,6-Dibromotolueno (20 g, 100 mmol) em dioxano (160 mL) foi agitado sob árgon. Depois, foram adicionados DIPEA (30,9 mL, 160 mmol), xantphos (2,77 g, 4,8 mmol) e Pd₂(dba)₃ (2,4 g, 2,4 mmol) e a reacção foi aquecida até 100 °C. Foi adicionado lentamente fenil-metanotiol (9,4 mL, 80 mmol) e a reacção agitada durante 6 h. A reacção foi terminada por adição de 150 mL de H₂O. Após extracção (três vezes) com acetato de etilo, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas com Na₂SO₄, evaporadas até à secura e o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel. Rendimento: 17 g, 72%

24.2) 1-(3-Benzilsulfanil-2-1-(3-Benzilsulfanil-2-metil-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermediário 84):

O intermediário 83 (7 g, 23,87 mmol), pirrolidin-2-ona (4,06 g, 47,74 mmol), CuI (909 mg, 4,77 mmol), N,N'-dimetiletilenodiamina (10,28 mL, 95,49 mmol) e K₂CO₃ (7,25 g, 52,52 mmol) foram suspensos em tolueno (10 mL) sob N₂ e aquecidos até 110 °C durante 16 h. Após arrefecer até à t.a., a mistura de reacção foi terminada por adição de 100 mL de água e extraída com acetato de etilo (três vezes). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água e solução aq sat. de NaCl, secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas até à secura e purificadas por cromatografia em sílica gel.

Rendimento: 6,55 g, 91%

24.3) cloreto de 2-metil-3-(pirrolidin-2-ona)-benzenossulfonilo (intermediário 85):

O intermediário 84 (6,52 g, 21,93 mmol) foi dissolvido em 22 mL de DCM e tratado com água (1,58 mL, 87,71 mmol), AcOH (6,27 mL, 109,64 mmol) e SO₂Cl₂ (7,11 mL, 87,71 mmol) a 0 °C. Após agitar durante 5 minutos a 0 °C e 20 minutos à t.a., a reacção foi arrefecida de volta a 0 °C e terminada por adição de 10 mL de água. A solução aquosa foi extraída com DCM (três vezes) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água fria. Secagem sobre Na₂SO₄ e evaporação até à secura produziu o intermediário 85 em bruto que foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

24.4) Éster metílico do ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 86):

O intermediário 76 (3,46 g, 11,59 mmol) foi dissolvido em 25 mL de DCM e TEA (8,49 mL, 61,03 mmol). O intermediário 85 (3,34 g, 12,21 mmol) em 20 mL de DCM foi adicionado lentamente a 0 °C e a reacção foi agitada durante 16 h. Depois a solução foi evaporada até à secura e purificada por cromatografia em sílica gel.

Rendimento: 5,69 g, 93%

24.5) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-propiónico (intermediário 87):

O intermediário 86 foi dissolvido em 20 mL de THF e foi adicionado hidróxido de sódio (solução 1 N em água) (38,16 mL, 38,16 mmol). Após 2 h a agitar à t.a., a mistura de reacção foi extraída com éter dietílico e foi adicionado HCl 1 N (38,16 mL, 38,16 mmol) à camada aquosa. A camada aquosa foi extraída com n-butanol. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada até à secura. Foram obtidos 8,28 g do produto em bruto e utilizados sem purificação adicional no passo 24.6.

24.6) Cloridrato de [(S)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 87 (802 mg, 1,65 mmol) foi dissolvido em 10 mL de DCM e foi adicionada n-metilpiperazina (0,73 mL, 6,60 mmol), seguida por DIPEA (0,55 mL, 3,3 mmol) e TBTU (636 mg, 1,98 mmol). Após 1 h a agitar à t.a., a solução foi evaporada até à secura e purificada por cromatografia em sílica gel. O composto foi dissolvido em DCM, foi adicionado HCl (2 M em éter dietílico (5 mL)) e os solventes foram evaporados produzindo um pó branco.

Rendimento: 651 mg, 70%.

MS (ES⁺): m/e = 568.

Exemplo 25: Cloridrato de {(S)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzenossulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

25.1) Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 88):

O intermediário 8 (15 g, 41,34 mmol) foi dissolvido em 800 mL de THF e foi adicionado hidróxido de sódio (solução 1 N em água) (82,68 mL, 82,68 mmol). Após 5 h a agitar à t.a., a mistura de reacção foi extraída com DCM e lavada com HCl (0,2 M), água e solução salina. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada até à secura. Foram obtidos 13,4 g (rendimento = 93%) do produto em bruto e foram utilizados sem purificação adicional no passo seguinte.

25.2) Éster terc-butílico do ácido [(S)-1-{[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico (intermediário 89):

O intermediário 88 (13,4 g, 38,42 mmol) foi dissolvido em 200 mL de DCM e foi adicionada n-metilpiperazina (8,52 mL, 76,83 mmol), seguida por DIPEA (26,77 mL, 153,67 mmol) e TBTU (18,5 g, 57,63 mmol). Após 16 h a agitar à t.a., a solução foi evaporada até à secura e purificada por cromatografia em sílica gel.

Rendimento: 13,05 g, 79%.

25.3) Dicloridrato de [(S)-2-amino-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (intermediário 90):

Foram dissolvidos 13,05 g (30,28 mmol) do intermediário 89 em 300 mL de acetato de etilo e foram adicionados 60 mL de HCl (2 N em éter dietílico). Após 5 h a agitar à t.a., a reacção foi filtrada e o sólido seco sob pressão reduzida.

Rendimento = 9,78 g, 80%, pó incolor.

25.4) Cloridrato de {(S)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzenossulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 90 (0,2 g, 0,5 mmol) foi dissolvido em 10 mL de DCM e TEA (0,35 mL, 2,5 mmol). Foi adicionado lentamente cloreto de 4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzenossulfonilo (130 mg,

0,47 mmol) comercialmente disponível em 5 mL de DCM a 0 °C e a reacção foi agitada durante 16 h. Depois a solução foi evaporada até à secura e purificada por cromatografia em sílica gel. O composto foi dissolvido em DCM, foi adicionado HCl (2 M em éter dietílico (500 mL)) e os solventes foram evaporados até à secura.

Rendimento: 175,7 mg, 58%, sólido incolor.

MS (ES⁺): m/e = 568.

Exemplo 26: [(S)-2-[3-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 90 (0,2 g, 0,5 mmol) e cloreto de sulfonilo (0,122 g, 0,47 mmol) comercialmente disponível foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 25.4).

Rendimento: 105 mg, 39%, sólido incolor.

MS (ES⁺): m/e = 553.

Exemplo 27: Cloridrato de [(S)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

O intermediário 90 (0,202 g, 0,5 mmol) e cloreto de sulfonilo (0,122 g, 0,47 mmol) comercialmente disponível foram acoplados em estreita analogia com o processo descrito em 25.4).

Rendimento: 220,7 mg, 76%, sólido incolor.

MS (ES⁺): m/e = 553.

Exemplo 28: Cloridrato de [(S)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O cloridrato de [(S)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (156 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido em 2 mL de DCM e foi adicionado m-CPBA (92,3 mg, 0,41 mmol). Após 30 min a agitar à t.a., foi adicionado HCl (solução 2 M em éter dietílico) (excesso). O sólido incolor foi filtrado.

Rendimento: 105 mg, 66%.

MS (ES⁺): m/e = 584.

Exemplo 29: Cloridrato de [(S)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-pirazol-1-il-benzenossulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

29.1) Cloreto de 2-metil-3-bromo-benzenossulfonilo (intermediário 91):

O intermediário 83 (3,5 g, 11,94 mmol) foi dissolvido em 100 mL de DCM e tratado com água (0,86 mL, 47,74 mmol), AcOH (3,41 mL, 59,68 mmol) e SO₂Cl₂ (3,87 mL, 47,74 mmol) a 0 °C. Após agitar durante 5 minutos a 0 °C e 20 minutos à t.a., a reacção foi arrefecida de volta a 0 °C e terminada por adição de 10 mL

de água. A solução aquosa foi extraída com DCM (três vezes) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água fria. Secagem sobre Na_2SO_4 e evaporação até à secura produziram 3,2 g do intermediário em bruto que foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

29.2) [(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-bromo-1-il-benzenossulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (intermediário 92):

O intermediário 90 (5 g, 12,38 mmol) foi dissolvido em 50 mL de DCM e TEA (6,03 mL, 43,34 mmol). O intermediário 91 (3,17 g, 11,76 mmol) em 20 mL de DCM foi adicionado lentamente a 0 °C e a reacção foi agitada durante 16 h. A solução foi depois evaporada até à secura e purificada por cromatografia em sílica gel.

Rendimento: 5,6 g, 80%

29.3) Cloridrato de [(S)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-pirazol-1-il-benzenossulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 92 (0,5 g, 0,89 mmol), pirazole (54,3 mg, 0,8 mmol), CuI (16,9 mg, 0,09 mmol), L-prolinol (20 µL, 0,18 mmol) e K_2CO_3 (0,245 g, 1,77 mmol) foram suspensos em DMSO (10 mL) sob N_2 num tubo selado e aquecidos até 140 °C durante 2 d. Após arrefecer até à t.a., a mistura de reacção foi terminada por adição de 100 mL de água e extraída com acetato de etilo (três vezes). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água e solução aq sat. de NaCl, secas com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas até à secura e purificadas por

cromatografia em sílica gel. O composto foi dissolvido em DCM, foi adicionado HCl (2 M em Et₂O (5 mL)) e os solventes foram evaporados produzindo um pó incolor.

Rendimento: 25 mg, 5%

MS (ES⁺): m/e = 551.

Exemplo 30: Cloridrato de [(S)-2-[2,6-difluoro-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

30.1) 1-(3-Bromo-2,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermediário 93):

1,3-Dibromo-2,4-difluoro-benzeno (5 g, 18,5 mmol) e pirrolidin-2-ona (1,56 g, 18,5 mmol) em dioxano (160 mL) foram agitados sob árgon. Foram adicionados Cs₂CO₃ (7,19 g, 22 mmol), xantphos (1,27 g, 2 mmol) e Pd₂(dba)₃ (0,675 g, 0,5 mmol) e a reacção foi aquecida até 85 °C durante 16 h. A reacção foi terminada por adição de 150 mL de H₂O. Após extracção com acetato de etilo (três vezes), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas com Na₂SO₄, evaporadas até à secura e o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/ciclo-hexano 0 a 20% de acetato de etilo).

Rendimento: 1 g, 20%

30.2) 1-(3-Benzilsulfanil-2,4-difluoro-fenil) -pirrolidin-2-ona (intermediário 94):

O intermediário 93 (1 g, 3,62 mmol) em dioxano (30 mL) foi agitado sob árgon. Foram adicionados DIPEA (1,26 mL, 7,24 mmol), xantphos (0,126 g, 0,22 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,099 g, 0,11 mmol) e a reacção foi aquecida até 100 °C. Foi adicionado lentamente fenil-metanotiol (0,41 mL, 3,44 mmol) e a reacção agitada durante 3 h. A reacção foi terminada por adição de 150 mL de H_2O . Após extracção com acetato de etilo (três vezes), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas com Na_2SO_4 , evaporadas até à secura e o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel.

Rendimento: 0,5 g, 30%

30.3) Cloreto de 2,6-difluoro-3-(pirrolidin-2-ona)-benzenossulfonilo (intermediário 95):

O intermediário 94 (0,5 g, 1,57 mmol) foi dissolvido em 22 mL de DCM e tratado com água (0,11 mL, 6,26 mmol), AcOH (0,45 mL, 7,83 mmol) e SO_2Cl_2 (0,51 mL, 6,26 mmol) a 0 °C. Após agitar durante 5 minutos a 0 °C e 20 minutos à t.a., a reacção foi arrefecida de volta a 0 °C e terminada por adição de 10 mL de água. A solução aquosa foi extraída com DCM (três vezes) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água fria, secas sobre Na_2SO_4 e evaporadas até à secura. O intermediário em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

30.4) Cloridrato de [(S)-2-[2,6-difluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

O intermediário 90 (0,666 g, 1,65 mmol) foi dissolvido em 20 mL de DCM e TEA (0,8 mL, 5,77 mmol). O intermediário 95 (0,463 mg, 1,57 mmol) em 5 mL de DCM foi adicionado lentamente a 0 °C e a reacção foi agitada durante 16 h. Depois disso, a solução foi evaporada até à secura e purificada por cromatografia em sílica gel. O composto foi dissolvido em DCM, foi adicionado HCl (2 M em éter dietílico (5mL)) e os solventes foram evaporados até à secura.

Rendimento: 231 mg, 23%, sólido incolor.

MS (ES⁺): m/e = 590.

Exemplo 31: Cloridrato de [(S)-2-[2-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

31.1) 3-Bromo-2-fluoro-fenilamina (intermediário 96):

Foram adicionados 1-bromo-2-fluoro-3-nitro-benzeno (3 g, 13,64 mmol), ferro (2,28 g, 40,91 mmol), água (34,39 mL, 1909 mmol) e ácido acético (11,7 mL, 204,55 mmol) a etanol (60 mL) e aquecidos até ao refluxo durante 2 h. A mistura de reacção foi depois filtrada através de celite e evaporada. Foi adicionada água e a solução foi basificada por adição de NaOH 2 N, seguida por extracção com DCM. As camadas orgânicas foram lavadas com água e solução salina, secas com Na₂SO₄, evaporadas

até à secura e o produto em bruto foi obtido e utilizado sem purificação adicional. Rendimento: 1,46 g, 56%

31.2) N-(3-Bromo-2-fluoro-fenil)-4-cloro-butiramida (intermediário 97):

A uma solução de intermediário 96 (1,45 g, 7,66 mmol) e Na_2HPO_4 (2,17 g, 15,33 mmol) em CHCl_3 (15 mL) foi adicionado lentamente cloreto de 4-clorobutirilo (1,08 g, 7,66 mmol) à t.a. A reacção foi agitada durante 16 h, terminada com água e extraída com DCM. As camadas orgânicas foram lavadas com água e solução salina, secas com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas até à secura. O pó amarelo foi triturado com éter diisopropílico e filtrado.

Rendimento: 1,81 g, 80% (sólido incolor)

31.3) 1-(3-Bromo-2-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermediário 98):

Foi adicionado sódio (1,1 g, 47,93 mmol) a etanol (20 mL) à t.a. Após conversão completa, o intermediário 97 em etanol (20 mL) foi adicionado lentamente e a reacção foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reacção foi neutralizada com HCl conc. e evaporada até à secura. Foi adicionada água (100 mL) e a camada aquosa extraída com acetato de etilo (três vezes). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água e solução aq sat. de NaHCO_3 , secas com Na_2SO_4 , evaporadas até à secura e o produto em bruto foi obtido e utilizado sem purificação adicional.

Rendimento: 1,48 g, 93% (sólido incolor).

31.4) 1-(3-Benzilsulfanil-2-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermediário 99):

O intermediário 98 (1,48 g, 5,73 mmol) em dioxano (50 mL) foi agitado sob árgon. Foram adicionados DIPEA (2 mL, 11,47 mmol), xantphos (0,2 g, 0,34 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,157 g, 0,17 mmol) e a reacção foi aquecida até 100 °C. Foi adicionado lentamente fenil-metanotiol (0,64 mL, 5,45 mmol) e a reacção agitada durante 1 h. A reacção foi terminada por adição de 50 mL de H_2O . Após extracção com acetato de etilo (três vezes), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas com Na_2SO_4 , evaporadas até à secura e o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel.

Rendimento: 0,97 g, 56%.

31.5) Cloreto de 2-fluoro-3-(pirrolidin-2-ona)-benzenossulfonilo (intermediário 100):

O intermediário 99 (0,3 g, 1 mmol) foi dissolvido em 10 mL de DCM e tratado com água (0,07 mL, 3,98 mmol), AcOH (0,28 mL, 4,98 mmol) e SO_2Cl_2 (0,32 mL, 3,98 mmol) a 0 °C. Após agitar durante 5 minutos a 0 °C e 20 minutos à t.a., a reacção foi arrefecida de volta a 0 °C e terminada por adição de 10 mL de água. A solução aquosa foi extraída com DCM (três vezes) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água fria, secas sobre Na_2SO_4 e evaporadas até à secura. O intermediário em bruto foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

31.6) Cloridrato de [(S)-2-[2-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

O intermediário 90 (0,42 g, 1,04 mmol) foi dissolvido em 10 mL de DCM e TEA (0,51 mL, 3,64 mmol). O intermediário 100 (0,274 g, 0,99 mmol) em 5 mL de DCM foi adicionado lentamente a 0 °C e a reacção foi agitada durante 16 h. Depois disso, a solução foi evaporada até à secura e purificada por cromatografia em sílica gel. O composto foi dissolvido em DCM, foi adicionado HCl (2 M em éter dietílico (500 mL)) e os solventes foram evaporados até à secura.

Rendimento: 0,429 g, 68%, sólido incolor.

MS (ES⁺): m/e = 572.

Exemplo 32: Cloridrato de [(S)-3-(4-difluorometileno-piperidin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il-benzenossulfonil-amino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico:

32.1) 2-(3-Bromo-2-metil-fenil)-piridina (intermediário 101):

Uma solução de i-PrMgCl (27,49 mL, 2 M em THF, 55 mmol) foi adicionada, gota a gota, a 1,3-dibromo-2-metil-benzeno comercialmente disponível (12,5 g, 50 mmol) à t.a. sob árgon e depois aquecida a 65 °C durante 1,5 h. A mistura foi adicionada através de seringa a uma suspensão de ZnCl₂ seco (6,83 g, 50 mmol) em THF seco (20 mL) e arrefecida até 0 °C sob árgon. A suspensão resultante foi agitada à t.a. durante 30 min. Depois

foram adicionados 2-bromo-piridina (4,78 mL, 50 mmol) e $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$ (2,03 g) e a mistura foi submetida a refluxo durante 2 h. A mistura de reação foi depois terminada por adição de uma solução a 5% de ácido cítrico (200 mL) e extraída com acetato de etilo (2 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas consecutivamente com uma solução a 5% de ácido cítrico (150 mL) e solução salina (150 mL), secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. O material em bruto foi cromatografado em sílica gel. Rendimento: 7,7 g, 78%.

32.2) 2-(3-Benzilsulfanil-2-metil-fenil)-piridina
(intermediário 102)

Uma mistura do intermediário 101 (15,0 g, 60,53 mmol), n-tributylestanil-sulfanilmetil-benzeno (27,5 g, 66,6 mmol) (como descrito em J. Org. Chem. 1984, 5206), KF (5,3 g, 90,8 mmol) e Xantphos (1,05 g, 1,82 mmol) em NMP seco (30 mL) foi agitada durante 15 minutos sob argon à t.a. Depois, foi adicionado Pd_2dba_3 (1,66 g, 1,82 mmol) e a mistura foi aquecida durante 10 h a 100 °C. Após arrefecer até à t.a., a mistura de reação foi tratada com uma solução a 5% de KF (100 mL) durante 15 minutos sob agitação e depois foi diluída com acetato de etilo (200 mL) e filtrada sobre celite 545. As camadas orgânicas foram lavadas consecutivamente com água (2 x 200 mL) e solução salina (100 mL), secas sobre Na_2SO_4 e evaporadas sob pressão reduzida. A mistura em bruto foi cromatografada em sílica gel. A eluição com acetato de etilo/ciclo-hexano desde 0 a 20% de acetato de etilo produziu 7,7 g do intermediário 102 como um óleo incolor, rendimento = 78%.

32.3) Cloreto de 2-metil-3-piridin-2-il-benzenossulfonilo (intermediário 103):

O intermediário 102 (2,33 g, 8 mmol) foi convertido no intermediário 103 como descrito no processo 1,7. O material em bruto foi diluído com acetato de etilo (100 mL) e lavado com uma solução a 1% de NaHCO₃ (50 mL), água (50 mL) e solução salina (50 mL), seco sobre Na₂SO₄ e evaporado sob pressão reduzida. O material em bruto foi cromatografado rapidamente em sílica gel. A eluição com éter/pentano desde 0 a 100% de éter produziu 0,95 g do intermediário 103 como um óleo incolor, rendimento = 44%.

32.4) Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[(5-cloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-propiónico (intermediário 104):

Uma solução de ácido (S)-3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico, (1,72 g, 9,5 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada, gota a gota, sob agitação vigorosa, a uma mistura de cloreto de 5-cloro-tiofeno-3-carbonilo (1,94 g, 9,5 mmol) em NaOH aq 1 N. (10 mL). Após 2 h, a mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo (200 mL), lavada com HCl aq 1 N (30 mL) e solução salina (100 mL), seca sobre Na₂SO₄ de N e evaporada sob pressão reduzida. Obtiveram-se 1,8 g do intermediário 104 como um sólido amorfo que foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

32.5) Éster terc-butílico do ácido [(S)-1-{[(5-cloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-2-(4-difluorometileno-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico (intermediário 105):

O intermediário 104 (1,74 g, 4,99 mmol) foi convertido no intermediário 105 de modo semelhante ao processo descrito em 1.2) utilizando 4-difluorometileno-piperidina (0,93 g, 5,49 mmol) como descrito no Pedido Inter. PCT 2005009943 e DIPEA (2,62 mL, 14,97 mmol) em DCM (16 mL). Foi utilizado TBTU em vez de HATU como reagente de acoplamento. O material em bruto foi cromatografado em sílica gel. A eluição com MeOH/DCM desde 0 a 10% de MeOH produziu 1,5 g do intermediário 105 como um sólido amorfo, rendimento = 65%.

32.6) Cloridrato de [(S)-3-(4-difluorometileno-piperidin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il-benzenossulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico

Uma solução de intermediário 105 (1,46 g, 3,15 mmol) em acetato de etilo (50 mL) foi saturada com cloreto de hidrogênio a 0 °C. Após 1 h, a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. A este material e trietilamina (0,55 mL, 4,0 mmol) em DCM (7mL) foi adicionado, em frações, o intermediário 103 (0,30 g, 1 mmol). Após 3 h, a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida e o material em bruto foi purificado por HPLC. Rendimento após liofilização: 0,31 g, 50%.

MS (ES+): m/e = 595, perfil de cloro.

De acordo com os exemplos anteriores, foram preparados os seguintes compostos em estreita analogia:

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
33	[(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	602	5,41	T
34	[(S)-2-[2-Etil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	583,08/ 585,11	1,49	Q
35	[(S)-2-[2-Etil-3-(5-oxo-[1,4]oxazepan-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,10/ 615,13	1,45	Q
36	{(S)-3-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-2-[2-metil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	584,97/ 597,00	1,4	Q

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
37	[(S)-2-[2-Etil-3-(2-oxo- piperidin-1-ilbenzeno- sulfonilamino]-3-((S)-3-metil- morfolin-4-il)-3-oxo-propil]- amida do ácido 5-cloro- tiofeno-2-carboxílico	597,04/ 599,09	1,51	Q
38	{(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo- morfolin-4-il)-benzeno- sulfonilamino]-3-morfolin-4- il-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2- carboxílico	585,15/ 587,17	1,36	Q
39	{(S)-3-((2S,6R)-2,6-Dimetil- morfolin-4-il)-2-[2-etil-3-(3- oxo-morfolin-4-il)-benzeno- sulfonilamino]-3-oxo-propil}- amida do ácido 5-cloro- tiofeno-2-carboxílico	613,17/ 615,20	1,51	Q
40	{(S)-3-(4,4-Difluoro- piperidin-1-il)-2-[2-etil-3- (3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno- sulfonil-amino]-3-oxo-propil}- amida do ácido 5-cloro- tiofeno-2-carboxílico	619,15/ 621,17	1,61	Q

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
41	{(S)-3-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-[etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	619,15/ 621,18	1,58	Q
42	{(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-piperidin-1-il-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	583,13/ 585,16	1,55	Q
43	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,15/ 615,18	1,45	Q
44	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599,25/ 601,26	1,28	Q
45	{(S)-3-Azepan-1-il-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597,26/ 599,29	1,61	Q

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
46	{(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-[1,4]oxazepan-4-il-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599,26/ 601,29	1,41	Q
47	{(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597,28/ 599,21	1,65	P
48	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599,20/ 601,23	1,52	M
49	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599,27/ 601,28	1,5	M

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
50	[(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,10/ 615,13	1,5	Q
51	{(S)-3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	619,07/ 621,10	1,66	Q
52	{(S)-3-Azepan-1-il-2-[2-etil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	595,14/ 597,18	1,7	Q
53	{(S)-2-[2-Etil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; composto com ácido trifluoroacético	582,13/ 584,17	1,27	Q

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
54	[(S)-2-[2-Etil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	611,13/ 613,17	1,57	Q
55	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-3-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,14/ 615,18	1,52	Q
56	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-2-metoxi-metil-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,14/ 615,16	1,77	M
57	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599,14/ 601,15	1,53	M

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
58	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599,13/ 601,13	1,53	M
59	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	585,13/ 587,14	1,4	M
60	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597,16/ 599,17	2	M
61	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-etil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	612,17/ 614,19	1,18	M

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
62	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((R)-2-metoxi-metil-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,14/ 615,16	1,75	M
63	{(S)-3-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; composto com ácido trifluoroacético	612,16/ 614,18	1,17	M
64	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,16/ 615,17	1,49	M
65	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	571,09/ 573,10	1,42	M

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
66	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	601,13/ 603,15	1,82	M
67	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; composto com ácido trifluoroacético	598,15/ 600,17	1,17	M
68	{(S)-3-((R)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; composto com ácido trifluoroacético	612,17/ 614,19	1,17	M
69	{(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	569,13/ 571,14	1,63	M

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
70	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	585,11/ 587,13	1,26	Q
71	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597,12/ 599,16	1,62	Q
72	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	587,09/ 589,11	1,43	Q
73	{(S)-3-(3,3-Dimetil-piperidin-1-il)-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	611,13/ 613,16	1,72	Q

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
74	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	587,08/ 589,11	1,44	Q
75	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((R)-3-hidroximetil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	615,13/ 617,14	1,36	Q
76	{(S)-3-Azepan-1-il-3-oxo-2-[3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	569,16/ 571,20	1,56	Q
77	[(S)-2-[2-Cloro-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	605,12/ 607,13	1,28	Q
78	[(S)-2-[5-Fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	633,08/ 635,09	1,53	Q

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
79	{{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	644,18/ 646,19	1,26	M
80	{{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	642,13/ 644,17	1,25	Q
81	[(S)-2-[5-Fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	644,15/ 646,19	1,26	Q
82	[(S)-2-[5-Fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-isopropoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	659,15/ 661,18	1,75	Q

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
83	((s)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-benzeno-sulfonilamino]-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; composto com ácido trifluoroacético	664,30/ 666,31	1,37	M
84	{(S)-3-((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-benzeno-sulfonilamino]-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	623,21/ 625,23	1,56	M
85	[(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	589,26/ 591,27	1,43	M
86	[(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; composto com ácido trifluoroacético	630,31/ 632,32	1,3	M

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
87	[(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; composto com ácido trifluoroacético	628,30/ 630,31	1,34	M
88	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; composto com ácido trifluoroacético	662,36/ 664,38	1,37	M
89	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	623,26/ 625,29	1,85	M
90	Éster etílico do ácido ({(S)-2-[2-cloro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propionil}-ciclopropil-amino)-acético	645,19/ 647,23	2,01	U

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
91	Ácido ((S)-2-[2-cloro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propionil}-ciclopropil-amino)-acético	617,17/ 619,17	1,44	Q
92	Éster etílico do ácido ((S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-propionil}-ciclopropil-amino)-acético	677,08/ 679,11	2,14	M
93	Ácido ((S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-propionil}-ciclopropil-amino)-acético	649,17/ 651,23	1,53	Q
94	[(S)-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	648,30/ 650,35	1,21	Q

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
95	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	648,30/ 650,35	1,2	Q
96	{(S)-3-(4-Acetil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	676,30/ 678,36	1,42	Q
97	[(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	588	5,79	T
98	{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	610	5,48	T
99	[(S)-3-(4-Metil-piperidin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	561	7,82	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
100	[(S)-3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	563	6,48	T
101	[(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	590	5,52	T
102	[(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-3-il-benzeno-sulfonil-amino) - 3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	604	5,55	T
103	{(S)-3-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	638	5,49	T
104	{(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	610	5,37	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
105	{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	624	5,6	T
106	{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	634	5,7	T
107	[(S)-3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-3-il-benzeno-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	579	6,3	T
108	{(S)-3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	583	6,45	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
109	[(S)-2-[3-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-2-metoxi-benzeno-sulfonil-amino]-3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	670	5,8	T
110	{(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	636	5,43	T
111	[(S)-2-(5-Fluoro-2-metoxi-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonilamino)-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	567	8,04	T
112	{(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	665	8,04	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
113	{(S)-3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-[2-difluoro-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	662,29/ 664,34	1,44	Q
114	{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	610	5,48	T
115	{(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	636	7,94	T
116	{(S)-3-[4-(2-Fluoro-etil)-piperazin-1-il]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	600	5,38	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
117	{{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	594	5,51	T
118	{{(S)-3-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	608	5,47	T
119	[(S)-2-(5-Fluoro-2-metoxi-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonilamino)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597	7,14	T
120	[(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(5-fluoro-2-metoxi-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonil-amino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	622	6,14	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
121	{(S)-3-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	585	6,39	T
122	{(S)-3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	569	6,39	T
123	[(S)-3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-3-il-benzeno-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	563	6,06	T
124	{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-[3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonil-amino]-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	596,26/ 598,30	1,14	Q
125	[(S)-2-[2-Cloro-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	630,23	1,22	Q

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
126	Éster etílico do ácido ((R)-1- {(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2- carbonil)-amino]-2-[5-fluoro- 2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1- il)-benzeno-sulfonil-amino]- propionil}-piperidin-2-il)- acético	687,31/ 689,35	1,82	Q
127	Éster etílico do ácido (S)-1- {(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2- carbonil)-amino]-2-[5-fluoro- 2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1- il)-benzeno-sulfonil-amino]- propionil}-pirrolidina-3- carboxílico	659,17/ 661,31	1,64	Q
128	Éster etílico do ácido 1-{(S)- 3-[(5-cloro-tiofeno-2- carbonil)-amino]-2-[5-fluoro- 2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1- il)-benzeno-sulfonilamino]- propionil}-piperidina-4- carboxílico	673,29/ 675,33	1,7	Q
129	[(S)-3-(4-Metil-piperazin-1- il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il- benzeno-sulfonilamino)-3-oxo- propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	562	4,95	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
130	Ácido (S)-1-{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-propionil}pirrolidina-3-carboxílico	631,13/ 633,15	1,58	M
131	{(S)-3-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	608	4,6	T
132	{(S)-3-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	598	5,16	T
133	{(S)-2-Ciclopentilcarbamoil-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-etil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	603,16/ 605,21	1,6	Q

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
134	Ácido 1-{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-propionil}-piperidina-4-carboxílico	645,12/ 647,15	1,64	M
135	[(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-3-il-benzeno-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	562	5	T
136	{(S)-3-[4-(2,2-Difluoro-etil)-piperazin-1-il]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	618	6,97	T
137	{(S)-3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	571	6,36	T
138	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	646,36/ 649,42	1,25	Q

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
139	Éster etílico do ácido (S)-1- {(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2- carbonil)-amino]-2-[5-fluoro- 2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4- il)-benzeno-sulfonil-amino]- propionil}-piperidina-3- carboxílico	675,20/ 677,24	1,68	Q
140	[(S)-2-(2-Fluoro-3-piridin-3- il-benzeno-sulfonil-amino)-3- (4-metil-piperazin-1-il)-3- oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	566	5,03	T
141	{(S)-3-(4-Etil-piperazin-1- il)-2-[2-metil-3-(2-oxo- pirrolidin-1-il)-benzeno- sulfonilamino]-3-oxo-propil}- amida do ácido 5-cloro- tiofeno-2-carboxílico	582	5,29	T
142	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo- piperidin-1-il)-benzeno- sulfonilamino]-3-(4-metil- piperazin-1-il)-3-oxo-propil]- amida do ácido 5-cloro- tiofeno-2-carboxílico	582	5,18	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
143	[(S)-2-(5-Fluoro-2-metoxi-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	596	5,72	T
144	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	653,18/ 655,20	1,77	Q
145	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-(1,4,6,7-tetra-hidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	591	5,14	T
146	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-(3-oxo-piperazin-1-il)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	568	6,21	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
147	{(S)-3-(4-Ciclopropano-carbonil-piperazin-1-il)-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	688,23/ 690,24	1,55	Q
148	Éster terc-butílico do ácido 4-{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-propionil}-piperazina-1-carboxílico	654	8,13	T
149	{(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	554	5,16	T
150	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	634,12/ 636,15	1,22	Q

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
151	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	648,16/ 650,16	1,4	Q
152	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-(1,4,6,7-tetra-hidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	591	6,34	T
153	{(S)-3-(4-Metil-3-oxo-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	582	6,43	T
154	{(S)-3-(6,7-Di-hidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	607	8,04	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
155	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	606,10/ 608,11	1,78	V
156	{(S)-3-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	596	5,23	T
157	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(5,7-di-hidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	626,04/ 628,04	2,04	V
158	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(1,3-di-hidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	626,06/ 628,06	1,8	V

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
159	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(2-metil-4,6-di-hidro-pirrolo[3,4-d]tiazol-5-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	646,19/ 648,19	2,22	V
160	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	625,20/ 627,21	2,42	V
161	{(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	592,04/ 594,04	2,5	N
162	Éster etílico do ácido 4-{(S)-2-[2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propionil}-piperazina-1-carboxílico	664,11/ 666,12	2,25	V

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
163	{(S)-3-(Hexa-hidro-pirrolo-[1,2-a]pirazin-2-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	594	5,3	T
164	[(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-(4-pirazol-1-il-benzeno-sulfonilamino)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	537	97,3	T
165	[(S)-2-(1-(Metil-1H-indole-4-sulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil)-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	524	5,33	T
166	{(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	568	5,67	T
167	[(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(naftalene-1-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	521	5,7	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
168	[(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(naftalene-2-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	521	5,77	T
169	{(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	554	4,99	T
170	[(S)-2-(3-Bromo-2-metil-benzeno-sulfonil-amino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	563	5,85	T
171	ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico {(S)-3-(2-metil-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do	622	6,97	T
172	{(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-morfolin-4-il-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	555	6,35	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
173	{(S)-3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	596	5,98	T
174	[(S)-2-(3-Cloro-5-fluoro-2-metil-benzeno-sulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	537	5,88	T
175	{(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	632,18/ 634,19	1,74	V
176	{(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	618,17/ 620,18	1,67	V

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
177	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-(3-trifluoro-metil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	660	7,2	T
178	{(S)-3-(1,3-Di-hidro-isoindol-2-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	587,14/ 589,18	2,29	O
179	{(S)-3-(2,2-Dimetil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	582,20/ 584,23	1,71	O
180	{(S)-3-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	582,19/ 584,22	1,73	O

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
181	{(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	674,08	2,37	V
182	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-ciclo-propil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	632,12/ 634,14	1,81	V
183	{(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	688,06	2,4	V
184	{(S)-3-((1R,4S)-5-Metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	580,14/ 582,18	1,66	O

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
185	{{(S)-3-[4-(2-Hidroxi-etil)- piperazin-1-il]-2-[2-metil-3- (2-oxo-pirrolidin-1-il)- benzeno-sulfonilamino]-3-oxo- propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	598,12/ 600,15	2,28	O
186	{{(S)-3-[4-(2-Metoxi-etil)- piperazin-1-il]-2-[2-metil-3- (2-oxo-pirrolidin-1-il)- benzeno-sulfonilamino]-3-oxo- propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	612,10/ 614,15	2,38	O
187	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo- pirrolidin-1-il)-benzeno- sulfonilamino]-3-oxo-3-(3- trifluoro-metil-piperazin-1- il)-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	622,07/ 624,12	2,52	O
188	N-{(S)-1-[5-(5-Cloro-tiofen-2- il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-oxo- 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)- piperazin-1-il]-etil}-2-metil- 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)- benzenossulfonamida	659,95/ 661,98	3,54	N

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
189	{(S)-3-[3-(2-Hidroxi-etil)-4-metil-piperazin-1-il]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	612,39/ 614,39	1,26	R
190	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	618,03	2,35	O
191	Éster etílico do ácido (4-{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-propionil}-piperazin-1-il)-acético	640	6,31	T
192	{(S)-3-(4-Acetil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	610	6,47	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
193	{(S)-3-(6-Metil-octa-hidro- pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-2- [2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin- 1-il)-benzeno-sulfonilamino]- 3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	608	5,46	T
194	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo- pirrolidin-1-il)-benzeno- sulfonilamino]-3-(4-metil-3- trifluorometil-piperazin-1- il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2- carboxílico	636,06/ 638,11	2,85	O
195	{(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo- pirrolidin-1-il)-benzeno- sulfonilamino]-3-[4-(1-metil- piperidin-4-il)-piperazin-1- il]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2- carboxílico	651	4,73	T
196	{(S)-3-(1-Metil-4,6-di-hidro- 1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5- il)-2-[2-metil-3-(2-oxo- pirrolidin-1-il)-benzeno- sulfonilamino]-3-oxo-propil}- amida do ácido 5-cloro- tiofeno-2-carboxílico	591,11/ 593,15	2,36	O

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
197	{(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,6-di-hidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-il-propil]amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	659,08/ 661,13	2,59	O
198	{(S)-3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	583,15/ 585,1	2,33	O
199	{(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	650,02	2,43	O
200	{(S)-3-(S)-Hexa-hidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	594	5,32	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
201	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(octa-hidro-pirido[1,2-alpirazin-2-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	608	5,44	T
202	[(S)-2-[5-Fluoro-2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	586	5,39	T
203	Ácido (4-{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-propionil}-piperazin-1-il)-acético	612	5,27	T
204	{(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	656,07/ 658,0	3,23	N

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
205	{(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	650,09/ 652,10	2,5	N
206	{(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	664,13/ 666,13	2,62	N
207	[(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	612,12/ 614,10	3,15	S
208	{(S)-3-(5,6-Di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	592,02/ 594,05	2,35	O

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
209	{(S)-2-[5-Fluoro-2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	616,21/ 618,18	2,85	S
210	{(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-[4-(2-isopropoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	660,23	2,55	O
211	{(S)-3-((3S,7R,8aS)-7-Hidroxi-3-metil-hexa-hidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	624	5,27	T
212	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-metil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	582	5,49	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
213	{(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	568	5,38	T
214	Éster (S)-1-{3-[(S)-1-{[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil-sulfamoil]-2-metil-fenil}-pirrolidin-2-ilmetílico do ácido acético	626	6,17	T
215	(S)-N-(5-Cloro-tiofen-3-il)-4-(4-difluorometileno-piperidin-1-il)-3-(2-metil-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonil-amino)-4-oxo-butiramida	595	8,3	T
216	[(S)-3-(4-Difluorometileno-piperidin-1-il)-2-(2-etil-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico	609	8	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
217	(S)-N-(5-Cloro-tiofen-2-il)-4-(4-di-fluorometileno-piperidin-1-il)-3-(2-metil-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonilamino)-4-oxo-butiramida	595	7,9	T
218	{(S)-3-(4-Difluorometileno-piperidin-1-il)-2-[2-etil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico	615	8,3	T
219	[(S)-2-(2-Etil-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonil-amino)-3-morfolin-4-il-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico	563	6,5	T
220	[(S)-2-(2-Etil-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonil-amino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico	577	6,9	Z
221	{(S)-3-(4-Difluorometileno-piperidin-1-il)-2-[2-etil-3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico	631	8	Z

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
222	{(S)-3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	587	14,5	T
223	{(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-3-pirrolidin-1-ilpropil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	569	7,58	T
224	[(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	598	5,48	T
225	[(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599	7,55	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
226	{(S)-3-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	569	7,41	T
227	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	568	5,38	T
228	{(S)-3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	557	7,44	T
229	{(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	539	7,47	T
230	[(S)-2-(2-Metoxi-3-piridin-4-il-benzeno-sulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	578	4,98	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
231	[(S)-2-(2-Metoxi-3-piridin-4-il-benzeno-sulfonilamino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	579	6,77	T
232	[(S)-3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-4-il-benzeno-sulfonil-amino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	567	6,73	T
233	[(S)-2-(2-Metoxi-3-piridin-4-il-benzeno-sulfonilamino)-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	549	6,78	T
234	[(S)-3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-3-il-benzeno-sulfonil-amino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	567	7,2	T
235	[(S)-2-(2-Metoxi-3-piridin-3-il-benzeno-sulfonilamino)-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	549	7,28	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
236	[(S)-2-(2-Metoxi-3-piridin-3-il-benzeno-sulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	578	5,42	T
237	[(S)-2-(2-Metoxi-3-piridin-3-il-benzeno-sulfonilamino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	579	7,26	T
238	[(S)-2-(5-Fluoro-2-metoxi-3-piridin-2-il-benzeno-sulfonil-amino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597	8,01	T
239	[(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-3-il-benzeno-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	606	5,39	T
240	[(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597	8,11	T

(continuação)

Exemplo Nº	Nome do Composto	Massa (por LC/MS)	Rt (por LC/MS) (min)	Método LC/MS
241	{(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	626	5,53	T
242	[(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzeno-sulfonil-amino]-3-(2-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597,20	8,04	T
243	[(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-4-il-benzeno-sulfonil-amino)-3-oxo-propil]-amida do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	606	5,09	T

Os espectros de LC/MS foram registrados de acordo com os seguintes métodos:

Método A: coluna: YMC J'shere H80 33x2,1 mm 4 µm
solvente: ACN+0,05% de TFA:H2O+0,05% de TFA
(caudal 1,3 mL/min)
gradiente: 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5
(3,0 min)
ionização: ESI+

Método D: coluna: YMC J'shere ODS H80 20x2,1 mm 4 µm

solvente: ACN:H2O+0,05% de TFA (caudal 1 mL/min)
 gradiente: 4:96 (0 min) a 95:5 (2 min) a 95:5
 (2,4 min) a 96:4 (2,45 min)
 ionização: ESI+

Método E: coluna: YMC J'shere 33x2 mm, 4 µm
 solvente: H2O+0,05% de TFA: ACN+0,05% de TFA 95:5
 (0 min) a 5:95 (2,5 min) a 95:5
 Método de MS: Sistema LCT, 0,33 s de tempo de
 varrimento para a massa de 170-1300

Método F: coluna: YMC J'shere 33x2 mm, 4 µm
 solvente: H2O+0,05% de TFA: ACN+0,05% de TFA 95:5
 (0 min) a 5:95 (3,7 min)
 Método de MS: sistema MUX 0,15 s de tempo de
 varrimento para a massa de 100 -1500

Método L: coluna: (S,S) Whelk-01, 250x4 mm,
 solvente: Hep:EtOH:MeOH 1:1:1 + 0,1% de NH4Ac

Método M: coluna: YMC Jsphere 33*2
 Grad AcN+0,05% de TFA: H2O+0,05% de TFA
 5:95(0 min) a 95:5(3,4 min) a 95:5(4,4 min)
 (caudal 1 mL/min)
 Método de MS: sistema LCT TOF MS ES+

Método N: coluna: YMC Jsphere 33*2
 Grad AcN+0,05% de TFA: H2O+0,05% de TFA
 2:98(1 min) a 95:5(5 min) a 95:5(6,25 min)
 (caudal 1 mL/min)
 Método de MS: sistema LCT TOF MS ES+
 <MUX96>>:C3:C

Método O: coluna: Waters XBridge C18 4
 Grad (AcN+0,05% de TFA): H2O+0,05% de TFA
 5:95(0 min) a 5:95(0,3 min) a 95:5(3,5 min) a
 95:5(4 min)
 Método de MS: sistema LCT TOF MS ES+

Método P: coluna: YMC J Sphere 33x2,1

Grad: (AcN+0,08% de FA): H2O+0,1% de FA
 5:95(0 min) a 95:5(2,5 min) a 95:5(3 min)

Método Q: coluna: YMC J'Shere 33x2 4 µM
 Grad: (AcN+0,05% de TFA): H2O+0,05% de TFA
 5:95(0 min) a 95:5(2,5 min) a 95:5(3 min)

Método R: coluna: YMC Pack Pro C18 RS 33x2,1
 Grad: (AcN+0,1% de FA): H2O+0,1% de FA
 5:95(0 min) a 95:5(2,5 min) a 95:5(3 min)

Método S: coluna: CoI Waters XBridge 4
 Grad: H2O+0,1% de FA: AcN+0,08% de FA
 97:3 (0 min) a 40:60 (3,5 min) a 2:98 (4 min) a
 2:98 (5 min) a 97:3 (5,2 min) a 97:3 (6,5 min)

Método T: coluna: Symmetry C18 (2,1x50 mm)3,5 µm
 n°WAT200650
 Solvente: A=0,005% de TFA+H2O pH=3,05
 B=CH3CN+0,05% de TFA (caudal 0,4 mL/min)
 Gradiente: 100% de A (0 min) a 90% (10 min) e
 5,0 min 100% de B
 Volume de injeção = 2 µL de sol. A 0,5 mg/mL em
 MeOH
 ionização: API-ES⁺

Teste farmacológico:

A capacidade dos compostos das fórmulas I ou Ia para inibir a trombina ou o factor Xa ou outras enzimas, como factor VIIa, plasmina ou tripsina, pode ser avaliada por determinação da concentração do composto das fórmulas I ou Ia que inibe a actividade enzimática em 50%, *i. e.*, o valor IC50, que está relacionado com a constante de inibição Ki. As enzimas purificadas foram utilizadas em ensaios cromogénicos. A concentração do inibidor que provoca uma diminuição de 50% na

velocidade de hidrólise do substrato foi determinada por regressão linear após representação gráfica das velocidades relativas de hidrólise (comparativamente ao controlo não inibido) *versus* o log da concentração do composto das fórmulas I ou Ia. Para calcular a constante de inibição K_i , o valor de IC_{50} foi corrigido para a competição com substrato, utilizando a fórmula

$$K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{concentração de substrato} / K_m)\}$$

em que K_m é a constante de Michaelis-Menten (Chen e Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22 (1973) 3099-3108; I. H. Segal, *Enzyme Kinetics*, 1975, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 100-125).

Medição da inibição de FXa e trombina:

As substâncias reivindicadas foram testadas para inibição de FXa/trombina com um ensaio cromogénico. Os compostos foram avaliados em função da sua actividade desde 10 μ M a 10 pM no tampão de ensaio (50 mM de TRIS, 100 mM de NaCl, 0,1% de BSA, pH 7,5) com concentração máxima final de DMSO (0,1%), em 25 μ L de enzima (factor Xa humano de coagulação: Enzyme Research Laboratories HFXa, concentração final de 0,003 UI/mL; trombina humana de CTS Strasbourg, concentração final de 0,125 UI/mL). Os componentes reactivos foram misturados, centrifugados e incubados 10 minutos a 37 °C numa placa de microtitulação de 96 poços. A reacção enzimática foi iniciada com 50 μ L de substrato (FXa: S-2765, Biogenic ref 821413 numa concentração final de 62,5 μ M; trombina: S-2238, Biogenic ref 820324 numa concentração final de 83 μ M). O decurso temporal da reacção foi monitorizado a 405 nm num leitor de placas de microtitulação (Tecan M200) durante 20 minutos. O IC_{50} foi calculado a partir

da média de duplicados partir de uma diluição em série do composto com software interno Speed 1.1. Os resultados para inibição do factor Xa e da trombina são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1:

Exemplo	IC ₅₀ (Trombina) [nM]	IC ₅₀ (FXa) [nM]
1	28	1,8
2	250	9,8
3	55	1,48
4	61	2,8
5	49	9,8
6	5,64	0,88
7	222	1,02
8	10,4	0,98
9	10,5	0,52
11	381	1,74
12	10,5	0,52
13	19	1,44
14	31	1
15	658	1,32
16	54	1,3
17	28	1,81
18	23	1,1
24	31	0,58
34	13	0,48
154	3,48	1,92
183	40	0,4
202	27	1,31

Ensaio de Protrombinase

As substâncias reivindicadas foram testadas pela sua capacidade para inibir a actividade de protrombinase-micropartículas derivadas de plaquetas activadas com um ensaio cromogénico. As micropartículas derivadas de plaquetas activadas (APM) foram preparadas a partir de plasma humano fresco rico em plaquetas (400000 plaquetas/ μ L) activadas por A23187 (100 μ M - Sigma) durante 5 minutos a 37 °C, aliquotadas e armazenadas a -80 °C. A formação do complexo de protrombinase foi realizada numa placa de microtitulação de 96 poços com 20 μ L de composto diluído em tampão de ensaio (NaCl 130 mM, HEPES 20 mM, 0,1% de Fracção V de BSA sem ácidos gordos, pH 7,4), 50 μ L de APM (diluídas para 40000 plaquetas/ μ L), 10 μ L de factor Xa humano de coagulação (Enzyme Research Laboratories ref: HFXa) a 50 pM de concentração final e 10 μ L de CaCl₂ 5 mM. A mistura foi incubada 10 min a 37 °C. A produção de trombina foi induzida por adição de 10 μ L de protrombina (Enzyme Research Laboratories HP2750AL, concentração final de 100 nM), incubação 6 minutos a 37 °C, parada com EDTA (30 mM) e medida através de dosagem de Fragmento 1+2 por ELISA (Enzygnost F 1+2; Dade Behring ref OPBD 035). A medição foi realizada num leitor de placas de microtitulação (Perkin Elmer envision). A IC50 foi calculada a partir da média de triplicados a partir de uma diluição em série do composto com software interno Speed 1.1. A actividade dos compostos da tabela 1 foi na gama de 1 nM a 10 μ M.

Monitorização contínua da produção endógena de trombina em plasma humano

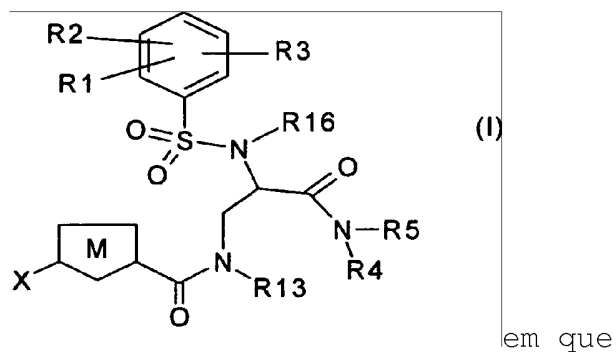
A monitorização contínua da produção endógena de trombina em plasma humano foi realizada através de um método adaptado a partir daqueles descritas por Hemker *et al.* (1993) e Nieuwenhuys *et al.* (2000). As experiências de produção de trombina foram

realizadas em plasma desfibrinado obtido por mistura de uma alíquota de plasma empobrecido em plaquetas com ancrod (50 U/mL), deixando um coágulo formar-se durante 10 min a 37 °C e mantendo o plasma coagulado a 0 °C durante 10 minutos. A fibrina assim formada foi rejeitada antes da determinação da produção de trombina. Foram adicionados a uma microcuvete de plástico descartável um substrato cromogénico [0,25 mM (100 µL)], o qual é convertido por trombina de forma suficientemente lenta e no entanto apresenta especificidade razoável para a trombina, depois 100 µL de factor tecidual recombinante e 100 µL de tampão Ca_2^+ (0,05 M de Tris-HCl, 0,1 M de NaCl, 100 mM de CaCl_2 , pH 7,35 e 0,05% de ovalbumina). Depois disto, 100 µL de tampão (0,05 M de Tris-HCl, 0,1 M de NaCl, pH 7,35 e 0,05% de ovalbumina) contendo composto. A reacção foi iniciada ao tempo zero por adição de plasma desfibrinado. Os reagentes foram pré-aquecidos a 37 °C e a cuvette foi termostaticamente controlada a essa temperatura durante a medição. A densidade óptica a 405 nm foi registada a uma velocidade de 10 medições por minuto utilizando um espectrofotómetro. A partir da curva obtida, foi calculado o potencial de trombina endógena (ETP) utilizando o método descrito por Nieuwenhuys et al. (2000). A actividade dos compostos da tabela 1 foi na gama de 1 nM a 10 µM.

Lisboa, 23 de Novembro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I,



é um resíduo tiofenilo,

X é halogéneo, metilo ou etinilo,

R1, R2 e R3 são, independentemente uns dos outros, idênticos ou diferentes e são

um átomo de hidrogénio, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-R10,

-alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-

N(R21)-R22, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, halogéneo,

-O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

-alquilenos-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilenos-(C₁-C₃)-

S(O)-R10, -alquilenos-(C₁-C₅)-S(O)₂-N(R14)-R15,

-alquilenos-(C₁-C₃)-S(O)₂-R10, -alquilenos-(C₀-C₅)-

cicloalquil-(C₃-C₈)-R23, -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo

está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,

-alquilenos-(C₀-C₄)-arilo, em que o arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo ou fluorenilo, em que o arilo é mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, ou

-alquilenos-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado do grupo acridinilo, azabenzimidazolilo,

azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo,
 benzimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo,
 benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo,
 benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo,
 benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo,
 carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo,
 cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 4,5-di-hidro-
 oxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo,
 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]-
 tetra-hidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo,
 imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo,
 indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo,
 isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo,
 isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo,
 isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo,
 isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo,
 cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo,
 octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo,
 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,
 1,2-oxatiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo,
 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo,
 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo,
 fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
 fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo,
 piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo,
 pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo,
 piridazinilo, piridoimidazolilo, pirido-oxazolilo,
 piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo,
 piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo,
 pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo,
 quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinolilo, quinoxalinilo,
 quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo,
 tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo,

1,4,5,6-tetra-hidro-piridazinilo, tetra-hidropiraniilo, tetra-hidropiridinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tieno-oxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiraniilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo, e em que o referido heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, R4 e R5 são iguais ou diferentes e são independentemente um do outro

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,
- 3) -alquilenos-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,
- 5) -alquilenos-(C₀-C₆)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o alquilenos e o arilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,
- 6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
- 7) -O-alquilo-(C₁-C₄) ou
- 8) -alquilenos-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o alquilenos e o heterociclilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7, desde que R4 e R5 não sejam, cada, um átomo de hidrogénio, ou

R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros que, além do átomo de azoto, pode conter um, dois ou três heteroátomos de anel, idênticos ou diferentes, escolhidos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,

R6 é 1) heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8 ou

2) arilo, o qual é como acima definido, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,

R7 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, $=\text{F}_2$, $-\text{O-fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou um resíduo metoxilo, ou $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{heterociclilo}$, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R10,

R8 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{22}$, $-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{22}$, $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{S}(\text{O})_u-\text{R}_{10}$, em que u é 1 ou 2, $-\text{S}-\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_r-\text{R}_{10}$, em que r é 1 ou 2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, em que v é 1 ou 2, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, $-\text{alcoxilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, fenilo, feniloxi-,

-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -O-R₉, -alquilo-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R₉,R₁₁)-O-C(O)-R₁₂, -NH-C(O)-NH-R₁₀, -NH-C(O)-NH-R₆, -N(R₂₁)-C(O)-R₂₂, -O-CF₃, -NH-C(O)-O-R₁₀ ou -alquil-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R₉,R₁₁)-O-C(O)-O-R₁₂,

R₉ e R₁₁ são iguais ou diferentes e são independentemente um do outro hidrogénio, -alquilo-(C₁-C₆), ou em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros, o qual está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R₁₀,

R₁₀ e R₂₀ são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, halogéneo, -alquilo-(C₁-C₆), -alquil-(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquil-(C₀-C₄)-O-alquilo-(C₁-C₄), -alquilo-(C₀-C₅)-cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquilenos-(C₀-C₂)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o arilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈), ou

-alquilenos-(C₀-C₂)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o heterociclilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈),

R₁₂ é -alquilo-(C₁-C₆), -alquil-(C₁-C₆)-OH, -alquil-(C₁-C₆)-O-alquilo-(C₁-C₆), -cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquil-(C₁-C₆)-O-alquil-(C₁-C₈)-cicloalquilo-(C₃-C₈), em que o referido anel cicloalquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com -OH, -O-alquilo-(C₁-C₄) ou R₁₀,

R₁₃ é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

R₁₄ e R₁₅ são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou -alquilo-(C₁-C₄),

R₁₆ é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

R21 e R22 são iguais ou diferentes e são independentemente um do outro

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,
- 3) -alquileno-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,
- 5) -alquileno-(C₀-C₆)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o alquileno e o arilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R8,
- 6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
- 7) -O-R12 ou
- 8) -alquileno-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o alquileno e o heterociclilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R8, ou

R21 e R22 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros que, além do átomo de azoto, pode conter um, dois ou três heteroátomos de anel, idênticos ou diferentes, escolhidos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, e R23 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄), em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

2. Composto da fórmula I como reivindicado na reivindicação 1, em que



é um resíduo tiofenilo,
X é halogéneo, metilo ou etinilo,
R1 é -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,
-alquilen-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23,
-alquilen-(C₀-C₄)-arilo, em que o arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo ou fluorenilo, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, ou
-alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado do grupo acridinilo, azabenzimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidínilo, aziridinilo, benzimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 4,5-di-hidro-oxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octa-

hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo,
1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,
1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiofanilo, 1,4-oxazepanilo,
1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo,
1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo,
fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo,
piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo,
pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo,
piridazinilo, piridoimidazolilo, pirido-oxazolilo,
piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo,
piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo,
pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo,
quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinolilo, quinoxalinilo,
quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo,
tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo,
1,4,5,6-tetra-hidro-piridazinilo, tetra-hidropiranilo,
tetra-hidropiridinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetrazinilo,
tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiniazinilo, 1,2,3-tiadiniazolilo,
1,2,4-tiadiniazolilo, 1,2,5-tiadiniazolilo, 1,3,4-tiadiniazolilo,
tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo,
1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo,
tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tieno-oxazolilo,
tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo,
tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo,
1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo, e em que o
referido heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou
trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,
R2 e R3 são, independentemente um do outro, idênticos ou
diferentes e são
um átomo de hidrogénio, -alquileno-(C₀-C₃)-C(O)-R10,
-alquileno-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquileno-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10,

-O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), halogéneo,
-alquileno-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquileno-(C₀-C₅)-
cicloalquil-(C₃-C₈)-R₂₃,

-alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou
substituído uma, duas ou três vezes com R₈,

-alquileno-(C₀-C₄)-arilo, em que o arilo é como acima
definido e está mono-, di- ou trissubstituído,
independentemente uns dos outros, com R₈, ou

-alquileno-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é
como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou
trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R₈,
R₄ e R₅ são iguais ou diferentes e são independentemente um
do outro

1) átomo de hidrogénio,

2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído
ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns
dos outros, com R₇,

3) -alquileno-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),

4) -SO_t-R₁₀, em que t é 1 ou 2,

5) -alquileno-(C₀-C₆)-arilo, em que o arilo é como acima
definido e o alquileno e o arilo, independentemente um
do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou
trissubstituídos com R₇,

6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

7) -O-alquilo-(C₁-C₄) ou

8) -alquileno-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o
heterociclilo é como acima definido e o alquileno e o
heterociclilo, independentemente um do outro, estão não
substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R₇,

desde que R₄ e R₅ não sejam, cada, um átomo de hidrogénio,
ou

R₄ e R₅ em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão
ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de

4 a 10 membros que, além do átomo de azoto, pode conter um, dois ou três heteroátomos de anel, idênticos ou diferentes, escolhidos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7, R6 é 1) heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8 ou 2) arilo, o qual é como acima definido, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, R7 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, $=\text{F}_2$, $-\text{O-fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou um resíduo metoxilo, ou $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{heterociclilo}$, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R10, R8 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{S}(\text{O})_u-\text{R}_{10}$, em que u é 1 ou 2, $-\text{S}-\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_r-\text{R}_{10}$, em que r é 1 ou 2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, em que v é 1 ou 2, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, $-\text{alcoxilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, fenilo, feniloxi-, $-\text{O}-\text{R}_9$, $-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquil}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}_9, \text{R}_{11})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{12}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_{10}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$

R6, $-O-CF_3$, $-NH-C(O)-O-R10$ ou $-alquil-(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R9,R11)-O-C(O)-O-R12$,

R9 e R11 são iguais ou diferentes e são independentemente um do outro hidrogénio, $-alquilo-(C_1-C_6)$, ou em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros, qual está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R10,

R10 e R20 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, halogéneo, $-alquilo-(C_1-C_6)$, $-alquil-(C_0-C_4)-OH$, $-fluoroalquilo-(C_1-C_3)$, $-alquil-(C_0-C_4)-O-alquilo-(C_1-C_4)$, $-alquil-(C_0-C_5)-cicloalquilo-(C_3-C_8)$, $-alquilenos-(C_0-C_2)-arilo$, em que o arilo é como acima definido e o arilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com $-alquilo-(C_1-C_6)$, halogéneo ou $-cicloalquilo-(C_3-C_8)$, ou

$-alquilenos-(C_0-C_2)-heterociclilo$, em que o heterociclilo é como acima definido e o heterociclilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com $-alquilo-(C_1-C_6)$, halogéneo ou $-cicloalquilo-(C_3-C_8)$,

R12 é $-alquilo-(C_1-C_6)$, $-alquil-(C_1-C_6)-OH$, $-alquil-(C_1-C_6)-O-alquilo-(C_1-C_6)$, $-cicloalquilo-(C_3-C_8)$, $-alquil-(C_1-C_6)-O-alquil-(C_1-C_8)-cicloalquilo-(C_3-C_8)$, em que o referido anel cicloalquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com $-OH$, $-O-alquilo-(C_1-C_4)$ ou R10,

R13 é átomo de hidrogénio, $-OH$ ou $-O-alquilo-(C_1-C_4)$,

R16 é átomo de hidrogénio, $-OH$ ou $-O-alquilo-(C_1-C_4)$, e

R23 é átomo de hidrogénio, $-OH$ ou $-O-alquilo-(C_1-C_4)$,

em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

3. Composto da fórmula I como reivindicado na reivindicação 1 ou 2, em que



é um resíduo tiofenilo,

X é halogéneo, metilo ou etinilo,

R1 é -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,

R2 é -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8, -alquilen-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23, -alquilen-(C₀-C₄)-arilo, em que o arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo ou fluorenilo, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, ou

-alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado do grupo acridinilo, azabenzimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, benzimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 4,5-di-hidro-oxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]-

tetra-hidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo,
 imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo,
 indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3H-indolilo,
 isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo,
 isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo,
 isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo,
 isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo,
 cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo,
 octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo,
 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,
 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo,
 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo,
 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo,
 fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
 fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo,
 piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo,
 pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo,
 piridazinilo, piridoimidazolilo, pirido-oxazolilo,
 piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo,
 piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo,
 pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo,
 quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinolilo, quinoxalinilo,
 quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo,
 tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo,
 1,4,5,6-tetra-hidro-piridazinilo, tetra-hidropiranilo,
 tetra-hidropiridinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetrazinilo,
 tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo,
 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo,
 tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo,
 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo,
 tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tieno-oxazolilo,
 tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo,
 tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo,

1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo, e em que o referido heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, R3 é um átomo de hidrogénio, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23 ou -alquilo(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,

R4 e R5 são iguais ou diferentes e são independentemente um do outro

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,
- 3) -alquilen-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,
- 5) -alquilen-(C₀-C₆)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o alquilen e o arilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,
- 6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
- 7) -O-alquilo-(C₁-C₄) ou
- 8) -alquilen-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o alquilen e o heterociclilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,

desde que R4 e R5 não sejam, cada, um átomo de hidrogénio, ou

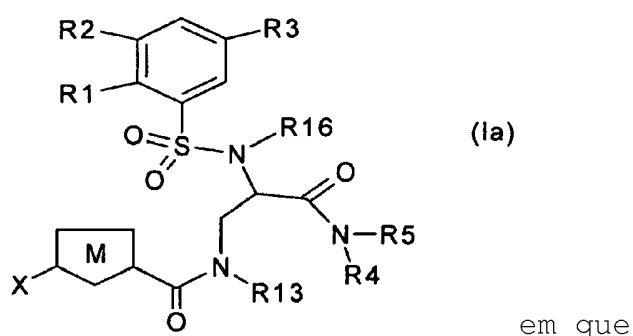
R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de

4 a 10 membros, o qual é seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-di-hidro-1H-isoindole, 2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina, 6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina, 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazole, dioxazole, dioxazina, imidazole, imidazolina, imidazolidina, isotiazole, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazole, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octa-hidro-pirido[1,2-a]pirazina, octa-hidropirrolo[3,4-b]piridina, octa-hidro-pirrolo[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepano, 1,4-oxazepina, oxazole, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazole, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrole, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetra-hidropiridina, 1,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazole, 4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetra-hidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazole, tiazole, tiadiazole, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazole ou 1,2,4-triazole, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7, R6 é 1) heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8 ou 2) arilo, o qual é como acima definido, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, R7 é halogéneo, -NO₂, =O, -CF₃, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-

R_{20} , $=F_2$, $-O$ -fluoroalquilo- (C_1-C_3) , $-$ alquilenos- (C_0-C_4) -fluoroalquilo- (C_1-C_3) , $-$ alquilo- (C_1-C_8) , em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-OH$ ou $-O$ -alquilo- (C_1-C_6) ,
 $-$ alquilenos- (C_0-C_3) -cicloalquilo- (C_3-C_8) , $-O$ -alquilo- (C_1-C_6) , em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-OH$ ou um resíduo metoxilo, ou
 $-$ alquilenos- (C_0-C_3) -heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R_{10} , R_8 é halogéneo, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R_{10}$, $-$ cicloalquilo- (C_3-C_8) , $-$ alquilenos- $(C_0-C_3)-O-R_{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R_{10})-S(O)_u-R_{10}$, em que u é 1 ou 2, $-S-R_{10}$, $-SO_r-R_{10}$, em que r é 1 ou 2, $-S(O)_v-N(R_{10})-R_{20}$, em que v é 1 ou 2, $-C(O)-R_{10}$, $-$ alquilo- (C_1-C_8) , $-$ alcoxilo- (C_1-C_8) , fenilo, feniloxi-, $-O-CF_3$, $-$ fluoroalquilo- (C_1-C_3) , $-NH-C(O)-NH-R_6$ ou $-NH-C(O)-O-R_{10}$,
 R_{10} e R_{20} são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, halogéneo, $-$ alquilo- (C_1-C_6) , $-$ alquil- $(C_0-C_4)-OH$, $-$ fluoroalquilo- (C_1-C_3) , $-$ alquil- $(C_0-C_4)-O$ -alquilo- (C_1-C_4) , $-$ alquil- (C_0-C_5) -cicloalquilo- (C_3-C_8) , $-$ alquilenos- (C_0-C_2) -arilo, em que o arilo é como acima definido e o arilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com $-$ alquilo- (C_1-C_6) , halogéneo ou $-$ cicloalquilo- (C_3-C_8) , ou
 $-$ alquilenos- (C_0-C_2) -heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o heterociclilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com $-$ alquilo- (C_1-C_6) , halogéneo ou $-$ cicloalquilo- (C_3-C_8) ,

R13 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),
 R16 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄), e
 R23 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),
 em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas,
 em qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente
 toleráveis.

4. Composto de fórmula Ia como reivindicado na reivindicação 1,



é um resíduo tiofenilo,

X é halogéneo, metilo ou etinilo,

R1 é -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6,
 halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10,
 -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),
 -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄),
 em que o alquilo está não substituído ou substituído uma,
 duas ou três vezes com R8,

R2 é -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6,
 halogéneo, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄),
 -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃)
 ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma,
 duas ou três vezes com R8,

-alquileno-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23,
 -alquileno-(C₀-C₄)-arilo, em que o arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo ou fluorenilo, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, ou
 -alquileno-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado do grupo acridinilo, azabenzimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, benzimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 4,5-di-hidro-oxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo,

piridazinilo, piridoimidazolilo, pirido-oxazolilo,
 piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo,
 piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo,
 pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo,
 quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinolilo, quinoxalinilo,
 quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo,
 tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo,
 1,4,5,6-tetra-hidro-piridazinilo, tetra-hidropiranoilo,
 tetra-hidropiridinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetrazinilo,
 tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo,
 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo,
 tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo,
 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo,
 tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tieno-oxazolilo,
 tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo,
 tiofenilo, tiopiranoilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo,
 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo, e em que o
 referido heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou
 trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,
 R3 é um átomo de hidrogénio, -alquileno-(C₀-C₃)-C(O)-R10,
 halogéneo, -alquileno-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquileno-(C₀-C₃)-
 C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),
 -alquileno-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquileno-(C₀-C₅)-
 cicloalquil-(C₃-C₈)-R23 ou -alquilo(C₁-C₄), em que o alquilo
 está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes
 com R8,

R4 e R5 são iguais ou diferentes e são independentemente um
 do outro

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído
ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns
dos outros, com R7,

- 3) -alquilen-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),
 - 4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,
 - 5) -alquilen-(C₀-C₆)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o alquilen e o arilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,
 - 6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
 - 7) -O-alquilo-(C₁-C₄) ou
 - 8) -alquilen-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o alquilen e o heterociclilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,
- desde que R4 e R5 não sejam, cada, um átomo de hidrogénio, ou
- R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros, que é seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-di-hidro-1H-isoindole, 2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina, 6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina, 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazole, dioxazole, dioxazina, imidazole, imidazolina, imidazolidina, isotiazole, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazole, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octa-hidro-pirido[1,2-a]pirazina, octa-hidro-pirrolo[3,4-b]piridina, octa-hidro-pirrolo[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepano, 1,4-oxazepina, oxazole, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazole, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrole, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetra-hidropiridina, 1,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazole,

4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetra-hidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazole, tiazole, tiadiazole, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazole ou 1,2,4-triazole, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7, R6 é 1) heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8 ou 2) arilo, o qual é como acima definido, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,

R7 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, $=\text{F}_2$, $-\text{O-fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{fluoroalquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{O-alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH_2 , $-\text{OH}$ ou um resíduo metoxilo, ou $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{heterociclilo}$, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R10,

R8 é halogéneo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{S}(\text{O})_u-\text{R}_{10}$, em que u é 1 ou 2, $-\text{S}-\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_r-\text{R}_{10}$, em que r é 1 ou 2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$, em que v é 1 ou 2, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, $-\text{alcoxilo}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$, fenilo,

feniloxi-, -O-CF₃, -fluoroalquilo-(C₁-C₃), -NH-C(O)-NH-R₆ ou -NH-C(O)-O-R₁₀,

R₁₀ e R₂₀ são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, halogéneo, -alquilo-(C₁-C₆), -alquil-(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquil-(C₀-C₄)-O-alquilo-(C₁-C₄), -alquil-(C₀-C₅)-cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquilenos-(C₀-C₂)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o arilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈), ou -alquilenos-(C₀-C₂)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o heterociclilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈),

R₁₃ é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

R₁₆ é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄), e

R₂₃ é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

5. Composto de fórmula Ia como reivindicado na reivindicação 4, em que



é um resíduo tiofenilo,

X é halogéneo, metilo ou etinilo,

R₁ é -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-R₁₀, halogéneo, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-O-R₁₀, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O--fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilenos-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo

está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,

R2 é -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-R10, halogéneo, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilenos-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8, -alquilenos-(C₀-C₄)-arilo, em que o arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo ou fluorenilo, em que o arilo está mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8, ou

-alquilenos-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado do grupo morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,4-oxazepanilo, piperidinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolidinilo ou tiazolilo, e em que o referido heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,

R3 é um átomo de hidrogénio, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-R10, halogéneo, -alquilenos-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilenos-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com R8,

R4 e R5 são iguais ou diferentes e são independentemente um do outro

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,
- 3) -alquilenos-(C₀-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, em que t é 1 ou 2,

- 5) -alquilen-(C₀-C₆)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o alquilen e o arilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,
 - 6) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
 - 7) -O-alquilo-(C₁-C₄) ou
 - 8) -alquilen-(C₀-C₆)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e o alquilen e o heterociclilo, independentemente um do outro, estão não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com R7,
- desde que R4 e R5 não sejam, cada, um átomo de hidrogénio, ou
- R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros, que é seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-di-hidro-1H-isoindole, 2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina, 6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina, 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazole, dioxazole, dioxazina, imidazole, imidazolina, imidazolidina, isotiazole, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazole, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octa-hidro-pirido[1,2-a]pirazina, octa-hidro-pirrolo[3,4-b]piridina, octa-hidro-pirrolo[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepano, 1,4-oxazepina, oxazole, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazole, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrole, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetra-hidropiridina, 1,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazole, 4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetra-hidro-

tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazole, tiazole, tiadiazole, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazole ou 1,2,4-triazole, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7, R7 é halogéneo, -NO₂, =O, -CF₃, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, =F₂, -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₄)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilo-(C₁-C₈), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH₂, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₆), -alquilen-(C₀-C₃)-cicloalquilo-(C₃-C₈), -O-alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH₂, -OH ou um resíduo metoxilo, ou -alquilen-(C₀-C₃)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima definido e está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R10, R8 é halogéneo, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquilen-(C₀-C₃)-O-R10, -Si-(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, em que u é 1 ou 2, -S-R10, -SO_r-R10, em que r é 1 ou 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, em que v é 1 ou 2, -C(O)-R10, -alquilo-(C₁-C₈), -alcoxilo-(C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -O-CF₃, -fluoroalquilo-(C₁-C₃) ou -NH-C(O)-O-R10, R10 e R20 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, halogéneo, -alquilo-(C₁-C₆), -alquil-(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquil-(C₀-C₄)-O-alquilo-(C₁-C₄), -alquil-(C₀-C₅)-cicloalquilo-(C₃-C₈), -alquilen-(C₀-C₂)-arilo, em que o arilo é como acima definido e o arilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente

uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈), ou -alquileno-(C₀-C₂)-heterociclilo, em que o heterociclilo é como acima e o heterociclilo está não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes, independentemente uns dos outros, com -alquilo-(C₁-C₆), halogéneo ou -cicloalquilo-(C₃-C₈),

R13 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

R16 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄), e

R23 é átomo de hidrogénio, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₄),

em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

6. Composto de fórmula Ia como reivindicado nas reivindicações 4 e 5, em que



é um resíduo tiofenilo,

X é halogéneo,

R1 é -O-alquilo-(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquileno-(C₀-C₃)-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

R2 é halogéneo ou -alquileno-(C₀-C₄)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado do grupo morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,4-oxazepanilo, piperidinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolidinilo ou tiazolilo, e em que o referido heterociclilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R8,

R3 é um átomo de hidrogénio, halogéneo ou -alquilo-(C₁-C₄),

R4 e R5 são iguais ou diferentes e são independentemente um do outro

1) átomo de hidrogénio,

2) -alquilo-(C₁-C₄), em que o alquilo está não substituído ou mono-substituído com R7,

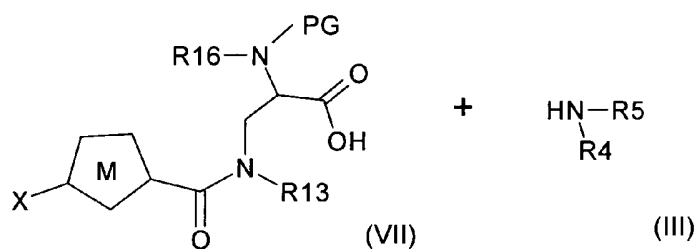
3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆), desde que R4 e R5 não sejam, cada, um átomo de hidrogénio, ou R4 e R5 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros, que é seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-di-hidro-1H-isoindole, 2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina, 6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina, 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazole, dioxazole, dioxazina, imidazole, imidazolina, imidazolidina, isotiazole, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazole, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octa-hidro-pirido[1,2-a]pirazina, octa-hidro-pirrolo[3,4-b]piridina, octa-hidro-pirrolo[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepano, 1,4-oxazepina, oxazole, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazole, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrole, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetra-hidropiridina, 1,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazole, 4,5,6,7-tetra-hidro-tiazoloo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetra-hidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazole, tiazole, tiadiazole, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazole ou 1,2,4-triazole, em que o referido anel heterocíclico está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com R7,

R7 é halogéneo, =O, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -OH, -NH₂, =F₂, -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₃)-fluoroalquilo-(C₁-C₃), -alquilo-(C₁-C₈), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH₂, -OH ou -O-alquilo-(C₁-C₆), -alquilen-(C₀-C₃)-cicloalquilo-(C₃-C₈), -O-alquilo-(C₁-C₆), em que o alquilo está não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente uns dos outros, com halogéneo, NH₂, -OH ou um resíduo metoxilo, ou -alquilen-(C₀-C₃)-heterociclilo, em que o heterociclilo é seleccionado de morfolinilo, oxadiazolilo, piperidinilo ou pirrolidinilo e está não substituído ou mono-substituído com R10,

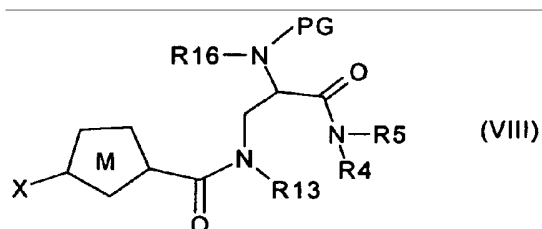
R8 é halogéneo, =O ou -alquilo-(C₁-C₄),

R10 e R20 são iguais ou diferentes e são, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, halogéneo, -alquilo-(C₁-C₆) ou -alquil-(C₀-C₃)-cicloalquilo-(C₃-C₆), e R13 e R16 são, cada, um átomo de hidrogénio, em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em qualquer razão, e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

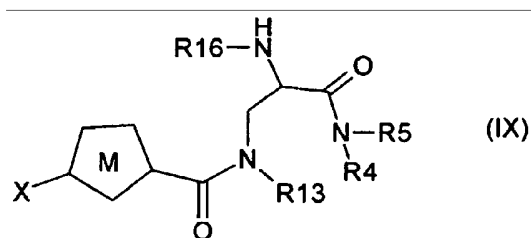
7. Processo para a preparação de um composto de fórmulas I ou Ia como reivindicado nas reivindicações 1 a 6, compreendendo a ligação do composto da fórmula VII com o composto da fórmula III,



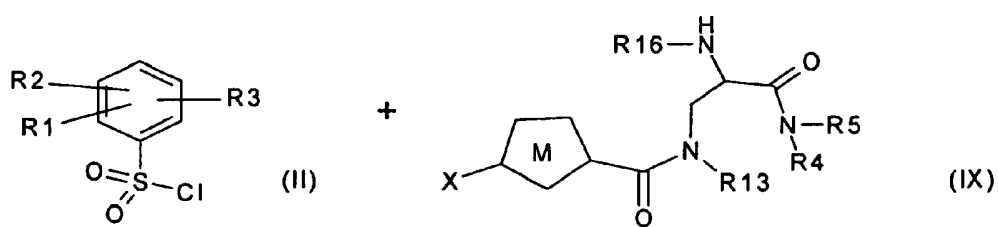
em que X, M, R13, R16, R4 e R5 são como definidos na fórmula I e PG é um grupo protector,
 por formação de uma ligação amida entre um grupo de ácido carboxílico de fórmula VII e um grupo amino de fórmula III para formar um composto de fórmula VIII,



desprotecção de um composto de fórmula VIII para formar um composto de fórmula IX,



e ligação do composto da fórmula II com o composto de fórmula IX



por formação de uma ligação sulfonamida entre um grupo cloreto de sulfonilo do composto de fórmula II e um grupo

amino do composto de fórmula IX para formar um composto de fórmulas I ou Ia.

8. Composição farmacêutica, compreendendo, pelo menos, um composto das fórmulas I ou Ia como reivindicado nas reivindicações 1 a 6 em todas as suas formas estereoisoméricas e suas misturas, em qualquer razão, ou os seus sais fisiologicamente toleráveis e um veículo farmacêuticamente aceitável.
9. Composto das fórmulas I ou Ia como reivindicado nas reivindicações 1 a 6 e/ou os seus sais fisiologicamente toleráveis, para utilização no tratamento ou profilaxia de distúrbios cardiovasculares, doenças tromboembólicas ou restenoses.
10. Utilização como reivindicada na reivindicação 9 para o tratamento da formação anômala de trombo, enfarte do miocárdio agudo, angina instável, tromboembolismo, oclusão vascular aguda associada com terapia trombolítica ou angioplastia coronária transluminal percutânea, ataques isquêmicos transientes, acidente vascular cerebral, claudicação intermitente ou enxerto de bypass das artérias coronárias ou periféricas, estreitamento luminal vascular, restenose após angioplastia coronária ou venosa, manutenção da patência de acesso vascular em doentes de hemodiálise de longa data, formação patológica de trombo que ocorre nas veias das extremidades inferiores após cirurgia abdominal, do joelho ou anca, formação patológica de trombo que ocorre nas veias das extremidades inferiores após cirurgia abdominal, do joelho e anca, um risco de tromboembolismo pulmonar ou coagulopatia intravascular sistêmica disseminada que ocorre em sistemas vasculares durante choque séptico,

determinadas infecções virais ou cancro, ou reduzir uma resposta inflamatória, ou tratamento ou profilaxia da doença cardíaca coronária, enfarte do miocárdio, angina de peito, restenose vascular, restenose após angioplastia, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, falência de vários órgãos e distúrbio de coagulação intravascular disseminada ou tratamento de trombose da veia profunda ou veia proximal, que pode ocorrerem após cirurgia.

11. Preparação de combinação consistindo de um composto das fórmulas I ou Ia como reivindicado nas reivindicações 1 a 6, um veículo farmacologicamente aceitável e um agente antiplaquetário ou anticoagulante comercializado.

Lisboa, 23 de Novembro de 2012