

(11) Número de Publicação: **PT 2054412 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 471/04 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.07.18	(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridade(s): 2006.08.02 DE 102006036023	174 AVENUE DE FRANCE 75013, PARIS	FR
(43) Data de publicação do pedido: 2009.05.06	(72) Inventor(es): ARMIN HOFMEISTER	DE
(45) Data e BPI da concessão: 2009.12.02 024/2010	UWE HEINELT	DE
	JOERG CZECH	DE
	(74) Mandatário: ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO	
	RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA	PT

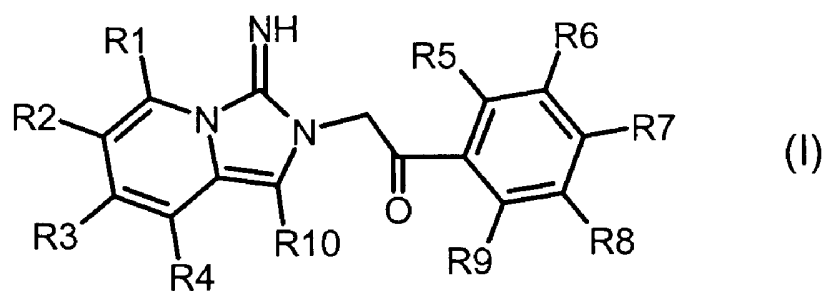
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE IMINO-IMIDAZO-PIRIDINA COM ACTIVIDADE ANTITROMÓTICA**

(57) Resumo:

RESUMO

"DERIVADOS DE IMINO-IMIDAZO-PIRIDINA COM ACTIVIDADE ANTI-TROMÓTICA"

A invenção refere-se a compostos da fórmula (I) com actividade anti-trombótica que inibem, em particular, o receptor 1 activado por proteases (PAR 1), a processos para a sua preparação e à utilização dos mesmos como produto farmacêutico.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE IMINO-IMIDAZO-PIRIDINA COM ACTIVIDADE ANTI-TROMÓTICA"

A invenção refere-se a novos compostos da fórmula I com actividade anti-trombótica que inibem, em particular, o receptor 1 activado por proteases (PAR1), a processos para a sua preparação e à utilização dos mesmos como produto farmacêutico.

O receptor 1 activado por proteases (PAR1) é um receptor de trombina que pertence à classe dos receptores acoplados a proteínas G (GPCR). O gene para PAR1 situa-se no cromossoma 5q13, é constituído por dois exões e cobre uma região de aproximadamente 27 kb. O PAR 1 é expresso, entre outros, em células do endotélio, células do músculo liso, fibroblastos, neurónios e plaquetas sanguíneas humanas. Nas plaquetas sanguíneas, o PAR1 é um receptor importante da transferência de sinal que está envolvido na iniciação da agregação das plaquetas sanguíneas. A activação dos PAR efectua-se por via da dissociação proteolítica de uma parte do terminal N dos PAR, o que leva à exposição de uma nova sequência N-terminal que activa depois o receptor (Pharmacol Rev 54:203-217, 2002).

A coagulação sanguínea é um processo do controlo do fluxo sanguíneo essencial para a sobrevivência de mamíferos. O processo da coagulação e da subsequente dissolução do coágulo, depois de sucedida a cicatrização da ferida, tem início após um dano do vaso e pode ser subdividido em quatro fases:

1. A fase da constrição vascular: por este meio é reduzida a perda de sangue na área danificada.

2. A fase seguinte é a da activação das plaquetas pela trombina. As plaquetas agregam-se no local do dano, na parede do vaso, e formam um coágulo plaquetário ainda solto. A proteína fibrinogénio é principalmente responsável pela estimulação da agregação plaquetária. As plaquetas também se ligam a colagénio exposto da parede do vaso danificada.

3. O agregado plaquetário, inicialmente ainda solto, é reticulado pela fibrina. Quando o trombo contém somente plaquetas e fibrina, trata-se de um trombo branco: se estiverem adicionalmente presentes glóbulos vermelhos, trata-se de um trombo vermelho.

4. Após a cicatrização da ferida, o trombo é dissolvido por acção da proteína plasmina.

Duas vias alternativas conduzem à formação de um coágulo de fibrina, a via intrínseca e a via extrínseca. Estas vias são iniciadas por mecanismos diferentes, numa fase posterior convergem contudo para um percurso comum da cascata de coagulação. A formação de um trombo vermelho, ou de um coágulo, no fundo de uma anomalia da parede do vaso sem ferida é o resultado da via intrínseca. A formação de coágulos de fibrina como resposta a danos teciduais ou uma lesão é o resultado da via extrínseca. Ambas as vias contêm um número relativamente grande de proteínas que são conhecidas como factores de coagulação.

A via intrínseca necessita dos factores de coagulação VIII, IX, X, XI e XII, bem como de precalicreína, cininogénio de elevado peso molecular, iões de cálcio e fosfolípidos de plaquetas. Cada uma destas proteínas conduz à activação do factor X. A via intrínseca é iniciada quando a precalicreína, o cininogénio de elevado peso molecular ligam, o factor XI e XII se ligam a uma superfície carregada negativamente. Este momento é designado por fase de contacto. A exposição a um colagénio da parede do vaso é o estímulo primário da fase de contacto. O resultado dos processos da fase de contacto é a conversão de precalicreína em calecreína que, por sua vez, activa o factor XII. O factor XIIa hidrolisa precalicreína adicional para formar calecreína, o que resulta numa activação. A activação crescente do factor XII leva à activação do factor XI que conduz a uma libertação de bradicinina, um vasodilatador. Por este meio termina a fase inicial da vasoconstrição. A bradicinina tem origem no cininogénio de elevado peso molecular. Na presença de iões Ca^{2+} , o factor XIa activa o factor IX. O factor IX é uma proenzima que contém resíduos de γ -carboxiglutamato (GLA) dependentes de vitamina K. A actividade da serina protease toma lugar após a ligação de iões Ca^{2+} a estes resíduos de GLA. Várias das serina proteases da cascata da coagulação sanguínea (factores II, VII, IX e X) contêm tais resíduos GLA dependentes de vitamina K. O factor IXa dissocia o factor X e conduz à activação ao factor Xa. A formação de um complexo de cinase a partir de iões Ca^{2+} e dos factores VIIa, IXa e X, à superfície de plaquetas activadas, é condição para a formação de factor IXa. Uma das reacções de plaquetas activadas é a apresentação de fosfatidilserina e fosfatidilinositol ao longo das superfícies. A formação do complexo cinase só é tornada possível pela exposição destes fosfolípidos. O factor VIII tem, neste processo, a função de um receptor para os factores IXa e X. O

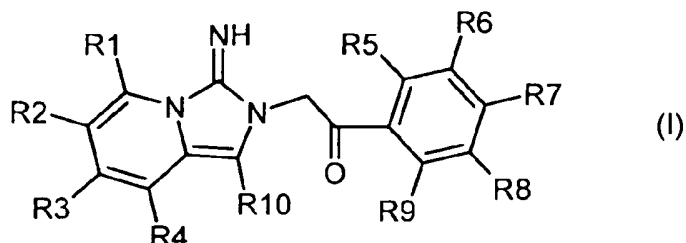
factor VIII representa, por conseguinte, um co-factor na cascata de coagulação. A activação do factor VIII com formação do factor VIIa, o receptor propriamente dito, apenas necessita de uma quantidade mínima de trombina. Com o acréscimo da concentração de trombina, o factor VIIa é por fim adicionalmente dissociado pela trombina e inactivado. Esta actividade dualizada da trombina em relação ao factor VIII conduz a uma auto-limitação da formação do complexo de cinase e com isso a uma contenção da coagulação sanguínea.

Os PAR1 e PAR4 desempenham um papel central na activação de plaquetas sanguíneas humanas pela trombina; a activação destes receptores conduz a alterações morfológicas em plaquetas sanguíneas, à libertação de ADP e à agregação das plaquetas sanguíneas (Nature 413:26-27, 2001).

Os inibidores do PAR 1 são descritos, por exemplo, nos pedidos de patentes europeias EP1391451 ou EP1391452, nos pedidos de patentes americanas US 6063847 e US 2004/0152736 bem como no pedido internacional WO 03/089428.

Os compostos da fórmula I, de acordo com a invenção, são adequados para a aplicação profiláctica, bem como para a aplicação terapêutica, em humanos que sofrem de doenças implicadas em trombozes, embolias, hipercoagulabilidade ou alterações fibróticas. São exemplos de tais doenças a trombose, trombose venosa profunda, embolias pulmonares, enfarte cerebral, enfarte cardíaco, hipertensão, doenças inflamatórias, reumático, asma, glomerulonefrite ou osteoporose. Os compostos da fórmula I, de acordo com a invenção, podem ser empregues para a prevenção secundária e são adequados tanto para uma terapia aguda como também para uma terapia a longo prazo.

A invenção refere-se por conseguinte a um composto da fórmula I



e/ou a todas as formas estereoisoméricas ou tautoméricas do composto da fórmula I e/ou a misturas destas formas em qualquer proporção, e/ou a um sal fisiologicamente aceitável do composto da fórmula I, em que

R1, R2, R3 e R4 são iguais ou diferentes e, independentemente uns dos outros, representam

- 1) -alquilo(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -arilo(C₆-C₁₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), het, halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo,
- 2) -O-alquilo(C₁-C₈), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -arilo(C₆-C₁₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), het, halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo, em que -arilo(C₆-C₁₄) e het não está substituído ou está adicionalmente mono, di ou trissubstituído com R15,
- 3) -alquilenos(C₀-C₄)-C(O)-R11, em que R11 representa
 - 3)1) átomo de hidrogénio,
 - 3)2) -alquilo(C₁-C₆),
 - 3)3) -alquilenos(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄),
 - 3)4) -alquilenos(C₀-C₄)-het ou

- 3) 5) -alquilenos (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),
- 4) -alquilenos (C_0-C_4)-C(O)-O-R11, em que R11 é como definido acima,
- 5) -alquilenos (C_0-C_4)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, representam
 - 5)1) átomo de hidrogénio,
 - 5)2) -alquilo (C_1-C_6),
 - 5)3) -fluoroalquilo (C_1-C_3),
 - 5)4) -alquilenos (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}),
 - 5)5) -alquilenos (C_0-C_4)-het ou
 - 5)6) -alquilenos (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),
- 6) -alquilenos (C_0-C_4)-C(O)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima
- 7) -alquilenos (C_0-C_4)-N(R12)-C(O)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como como definido acima,
- 8) -fluoroalquilo (C_1-C_3),
- 9) -O-fluoroalquilo (C_1-C_3),
- 10) $-SO_2-CH_3$,
- 11) $-SO_2-CF_3$,
- 12) $-NO_2$,
- 13) $-CN$,
- 14) $-OH$,
- 15) $=O$,
- 16) átomo de hidrogénio ou
- 17) halogéneo,

R10 e R15 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, representam

- 1) átomo de hidrogénio,

- 2) -alquilo (C₁-C₄),
- 3) -O-alquilo (C₁-C₄),
- 4) -fluoroalquilo (C₁-C₃),
- 5) -O-fluoroalquilo (C₁-C₃),
- 6) -alquilenos (C₀-C₄)-N(R16) (R17), onde R16 e R17, independentemente um do outro, são átomo de hidrogénio ou -alquilo (C₁-C₆),
- 7) -alquilenos (C₀-C₄)-arilos (C₆-C₁₄),
- 8) -alquilenos (C₀-C₄)-cicloalquilos (C₃-C₆),
- 9) -alquilenos (C₀-C₄)-het,
- 10) -OH,
- 11) =O,
- 12) -NO₂,
- 13) -CN,
- 14) halogénio,
- 15) -SO₂-alquilo (C₁-C₄) ou
- 16) -SO₂-fluoroalquilo (C₁-C₃),

R5, R6, R7, R8 e R9 são iguais ou diferentes e, independentemente uns dos outros, representam

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilenos (C₀-C₄)-arilos (C₆-C₁₄), em que arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -alquilo (C₁-C₄), -arilo (C₆-C₁₄), het, -cicloalquilo (C₃-C₆), halogénio, -NH₂, -OH ou metoxilo,
- 3) -alquilenos (C₀-C₄)-cicloalquilos (C₃-C₆),
- 4) -alquilenos (C₀-C₄)-het, em que het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -alquilo (C₁-C₄), -arilo (C₆-C₁₄), het, -cicloalquilo (C₃-C₆),

-C(O)-O-R16, -C(O)-N(R16)(R17), onde R16 e R17 são como definido acima, halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo,

5) -SF₅,

6) -alquilo(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo,

7) -O-alquilo(C₁-C₈), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -arilo(C₆-C₁₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), het, halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo,

8) -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-R11, em que R11 é como definido acima,

9) -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, em que R11 é como definido acima,

10) -alquilen(C₀-C₄)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

11) -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

12) -alquilen(C₀-C₄)-N(R12)-C(O)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

13) -fluoroalquilo(C₁-C₃),

14) -O-fluoroalquilo(C₁-C₃),

15) -SO₂-CH₃,

16) -SO₂-CF₃,

17) -NO₂,

18) -CN,

19) -OH ou

20) halogéneo, ou

R5 e R6, R6 e R7, R7 e R8 ou R8 e R9 formam, em conjunto com os átomos do anel aos quais estão ligados, um heterociclo de quatro até oito membros que, em conjunto com o anel fenilo ao qual o heterociclo está condensado, forma um sistema bicíclico, em que a parte heterocíclica não está substituída ou está mono, di ou trissubstituída, independentemente uma da outra, com -alquilo(C₁-C₄), -arilo(C₆-C₁₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo.

2) A invenção refere-se ainda a um composto da fórmula I e/ou a todas as formas estereoisoméricas ou tautoméricas do composto da fórmula I e/ou a misturas destas formas em qualquer proporção, e/ou a um sal fisiologicamente aceitável do composto da fórmula I, em que

R1, R2, R3 e R4 são iguais ou diferentes e, independentemente uns dos outros, representam

1) -alquilo(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -cicloalquilo(C₃-C₆), halogéneo, -NH₂, -OH, metoxilo, -arilo(C₆-C₁₄), ou het, em que arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, antrilo e fluoroenilo e onde arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R15, em que het é seleccionado do grupo acridinilo, azepinilo, azetidínilo, aziridinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidínilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-

hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo,
 di-hidrofuran[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, di-hidrofuranilo,
 dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo,
 furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo,
 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo,
 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo,
 isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo,
 isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo,
 isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo,
 naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo,
 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,
 oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, pirimidinilo,
 fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
 fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo,
 piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo,
 piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo,
 piridoxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo,
 piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo,
 pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetra-hidrofuranilo,
 tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo,
 tetra-hidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo,
 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo,
 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolinilo,
 tiazolilo, tienilo, tienimidazolilo, tienoxazolilo,
 tienopirrole, tienopiridina, tienotiazolilo, tienotiofenilo,
 tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo,
 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e
 xantenilo e onde het não está substituído ou está
 adicionalmente mono, di ou trissubstituído com R15,

2) -O-alquilo(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou
 está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do
 outro, com -arilo(C₆-C₁₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), het,

halogéneo, -NH_2 , -OH ou metoxilo, em que het e arilo são como definido acima,

3) $\text{-alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-C}(\text{O})\text{-R11}$, em que R11 representa

3)1) átomo de hidrogénio,

3)2) $\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$,

3)3) $\text{-alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-arilo}(\text{C}_6\text{-C}_{14})$, em que arilo é como definido acima,

3)4) $\text{-alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-het}$, em que het é como definido acima, ou

3)5) $\text{-alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_6)$,

4) $\text{-alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-C}(\text{O})\text{-O-R11}$, em que R11 é como definido acima,

5) $\text{-alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-N}(\text{R12})\text{-R13}$, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, representam

5)1) átomo de hidrogénio,

5)2) $\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$,

5)3) $\text{-fluoroalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_3)$,

5)4) $\text{-alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-arilo}(\text{C}_6\text{-C}_{14})$, em que arilo é como definido acima,

5)5) $\text{-alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-het}$, em que het é como definido acima, ou

5)6) $\text{-alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_6)$,

6) $\text{-alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R12})\text{-R13}$, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

7) $\text{-alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-N}(\text{R12})\text{-C}(\text{O})\text{-R13}$, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

- 8) -fluoroalquilo (C_1-C_3),
- 9) -O-fluoroalquilo (C_1-C_3),
- 10) $-SO_2-CH_3$,
- 11) $-SO_2-CF_3$,
- 12) $-NO_2$,
- 13) $-CN$,
- 14) $-OH$,
- 15) $=O$,
- 16) átomo de hidrogénio ou
- 17) halogéneo,

R10 e R15 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, representam

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo (C_1-C_4),
- 3) -O-alquilo (C_1-C_4),
- 4) -fluoroalquilo (C_1-C_3),
- 5) -O-fluoroalquilo (C_1-C_3),
- 6) -alquilenos (C_0-C_4)-N(R16)(R17), onde R16 e R17, independentemente um do outro, são átomo de hidrogénio ou -alquilo (C_1-C_6),
- 7) -alquilenos (C_0-C_4)-arilos (C_6-C_{14}), em que arilo é como definido acima,
- 8) -alquilenos (C_0-C_4)-cicloalquilos (C_3-C_6),
- 9) -alquilenos (C_0-C_4)-het, em que het é como definido acima,
- 10) $-OH$,
- 11) $=O$,
- 12) $-NO_2$,
- 13) $-CN$,
- 14) halogéneo,
- 15) $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_4) ou

16) $-\text{SO}_2$ -fluoroalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$),

R5, R6, R7, R8 e R9 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, representam

1) átomo de hidrogénio,

2) -alquilenos($\text{C}_0\text{-C}_4$)-arilos($\text{C}_6\text{-C}_{14}$), em que arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), -arilo($\text{C}_6\text{-C}_{14}$), het, -cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$), halogéneo, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ ou metoxilo, em que arilo e het são como definido acima,

3) -alquilenos($\text{C}_0\text{-C}_4$)-cicloalquilos($\text{C}_3\text{-C}_6$),

4) -alquilenos($\text{C}_0\text{-C}_4$)-het, em que het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), -arilo($\text{C}_6\text{-C}_{14}$), het, -cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{16}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{16})(\text{R}_{17})$, onde R16 e R17 são como definido acima, halogéneo, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ ou metoxilo, em que arilo e het são como definido acima,

5) $-\text{SF}_5$,

6) -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com halogéneo, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ ou metoxilo,

7) $-\text{O}$ -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -arilo($\text{C}_6\text{-C}_{14}$), -cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$), het, halogéneo, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ ou metoxilo, em que arilo e het são como definido acima,

8) -alquilenos($\text{C}_0\text{-C}_4$)- $\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}$, em que R11 é como definido acima,

9) -alquilenos($\text{C}_0\text{-C}_4$)- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$, em que R11 é como definido acima,

- 10) -alquilenos(C_0-C_4)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,
- 11) -alquilenos(C_0-C_4)-C(O)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,
- 12) -alquilenos(C_0-C_4)-N(R12)-C(O)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,
- 13) -fluoroalquilo(C_1-C_3),
- 14) -O-fluoroalquilo(C_1-C_3),
- 15) -SO₂-CH₃,
- 16) -SO₂-CF₃,
- 17) -NO₂,
- 18) -CN,
- 19) -OH ou
- 20) halogéneo, ou

R5 e R6, R6 e R7, R7 e R8 ou R8 e R9 formam, em conjunto com os átomos do anel aos quais estão ligados, um heterociclo de quatro até oito membros que, em conjunto com o anel fenilo ao qual o heterociclo está condensado, forma um sistema bicíclico, seleccionado do grupo benzimidazole, benzisotiazole, benzisoxazole, benzo[1,3]dioxole, benzofuranilo, benzotiazole, benzisoxazole, benzotiofurano, benzotiofeno, benzo[1,3]oxatíole, benzoxazole, benzotiazole, benzotriazolilo, quinazolina, quinazolona, quinolina, 4H-quinolizina, quinoxalina, cromano, cromeno, quinolina, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina, 2,3-di-hidro-benzofuranilo, 1,3-di-hidro-isobenzofurano, 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 2,3-di-hidro-benzooxazole, 2,3-di-hidro-benzotiazole, 1,3-di-hidro-benzo[c]tiofeno, 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofeno, indazole, indole, indolina, isobenzofurano,

isoquinolina, isocromano, isoindazole, isoindole, isoindolina, 7-oxa-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno, ftalazina, 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]azepina, 6,7,8,9-tetra-hidro-5-oxa-9-aza-benzociclo-hepteno, 3,4,5,6-tetra-hidro-2h-benzo[b][1,4]oxazozina, tetra-hidroquinolina, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinoxalina ou tetra-hidroisoquinolina, em que a parte heterocíclica não está substituída ou está mono, di ou trissubstituída, independentemente uma da outra, com -alquilo (C₁-C₄), -arilo (C₆-C₁₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo.

3) A invenção refere-se ainda a um composto da fórmula I e/ou a todas as formas estereoisoméricas ou tautoméricas do composto da fórmula I e/ou a misturas destas formas em qualquer proporção, e/ou a um sal fisiologicamente aceitável do composto da fórmula I, em que

R1, R2, R3 e R4 são iguais ou diferentes e, independentemente uns dos outros, representam

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo (C₁-C₄),
- 3) -O-alquilo (C₁-C₄),
- 4) -alquilenos (C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são átomo de hidrogénio ou -alquilo (C₁-C₄),
- 5) -fluoroalquilo (C₁-C₃),
- 6) -alquilenos (C₀-C₄)-C(O)-O-alquilo (C₁-C₄) ou
- 7) =O,
- 8) halogéneo,

R10 representa

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo(C₁-C₄),
- 3) -alquilenos(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆) ou
- 4) -alquilenos(C₀-C₄)-fenilo,

R5, R6, R7, R8 e R9 são iguais ou diferentes e, independentemente uns dos outros, representam

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 3) halogéneo,
- 4) -O-alquilo(C₁-C₄),
- 5) -OH,
- 6) -alquilo(C₁-C₄),
- 7) -SF₅,
- 8) -alquilenos(C₀-C₄)-NH-C(O)-fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 9) -alquilenos(C₀-C₄)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são átomo de hidrogénio ou -alquilo(C₁-C₄), ou
- 10) -alquilenos(C₀-C₄)-het, em que het é seleccionado do grupo morfolinilo ou pirrolidinilo e não está substituído ou está mono ou dissustituído, independentemente um do outro, com -alquilo(C₁-C₄), =O ou -NH₂, ou

R5 e R6, R6 e R7, R7 e R8 ou R8 e R9 formam, em conjunto com os átomos do anel aos quais estão ligados, um heterociclo de quatro até oito membros que, em conjunto com o anel fenilo ao qual o heterociclo está condensado, forma um sistema bicíclico, seleccionado do grupo 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxole, 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina,

2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]azepina, tetra-hidroquinolina, tetra-hidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinoxalina ou 6,7,8,9-tetra-hidro-5-oxa-9-aza-benzociclo-hepteno, em que a parte heterocíclica não está substituída ou está mono ou dissustituída com -alquilo (C₁-C₄) ou halogéneo.

São objecto adicional da invenção, os compostos da fórmula I da série 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3-pentafluorossulfanil-fenil)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

2-(1-ciclo-propil-3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-1-fenil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal bromidrato,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal bromidrato,

éster metílico do ácido 2-[2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético,

éster metílico do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético,

1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

1-(3-dimetilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

metilamida do ácido 2-[2-(8-terc-butil-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético,

metilamida do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-cloro-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético,

2,2,2-trifluoro-N-{3-[2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-acetil]-5-pentafluoro-sulfanil-fenil}-acetamida como sal do ácido trifluoroacético,

1-(3-bromo-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometilfenil)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

6-etoxi-3-imino-2-[2-(3-metilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-di-hidro-1H-imidazo[1,5-a]-piridin-5-ona como sal do ácido trifluoroacético,
 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-di-hidro-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona como sal do ácido trifluoroacético,
 metilamida do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético ou éster etílico do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-5-metoxi-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-7-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético.

Pelo termo "alquilo(C₁-C₄)" ou "alquilo(C₁-C₆)" entende-se resíduos hidrocarbonados cuja cadeia carbonada é linear ou ramificada e contém 1 até 4 átomos de carbono ou 1 até 6 átomos de carbono, por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 2,3-dimetilbutilo ou neo-hexilo.

Pelo termo "-alquilen(C₀-C₄)" entende-se resíduos hidrocarbonados cuja cadeia carbonada é linear ou ramificada e contém 1 até 4 átomos de carbono, por exemplo metileno, etileno, 1-metilmetileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-propilmetileno, 1-etil-1-metilmetileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1-dimetilmetileno, 1-etiletileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno. "-alquilenC₀" é uma ligação covalente.

Pelo termo "-O-alquilo(C₁-C₈)" entende-se resíduos alcóxido cuja cadeia carbonada é linear ou ramificada e contém 1 até 8

átomos de carbono, por exemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, iso-propoxilo, butoxilo, iso-butoxilo ou terc-butoxilo.

Pelo termo "cicloalquilo(C_3-C_6)" entende-se resíduos tal como compostos que derivam de monociclos de 3 até 6 membros tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano ou ciclohexano.

Pelo termo "-arilo(C_6-C_{14})" entende-se resíduos carbonados aromáticos com 6 até 14 átomos de carbono no anel. São resíduos arilo- (C_6-C_{14}), por exemplo, fenilo, naftilo, por exemplo 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo ou fluoroenilo.

São resíduos arilo preferidos os resíduos naftilo e, em particular, os resíduos fenilo.

Pelo termo "het" entende-se sistemas em anel com 4 até 15 átomos de carbono, que estão presentes em um, dois ou três sistemas em anel ligados uns com os outros e que, consoante a dimensão do anel, contêm um, dois, três ou quatro heteroátomos iguais ou diferentes da série oxigénio, azoto ou enxofre. São exemplos para estes sistemas em anel os resíduos acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínio, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, di-hidrofuran[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, di-hidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínio, indolilo, 3H-indolilo,

isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, tienimidazolilo, tienoxazolilo, tienopirrole, tienopiridina, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo ou xantenilo.

R5 e R6, R6 e R7, R7 e R8 ou R8 e R9 formam, em conjunto com os átomos do anel aos quais estão ligados, um heterociclo de quatro até oito membros que, em conjunto com o anel fenilo ao qual o heterociclo está condensado, forma um sistema bicíclico que é constituídos por dois sistemas em anel ligados um com o outro, onde um anel representa um resíduo fenilo e o outro anel forma um sistema em anel parcialmente saturado ou aromático que, consoante a dimensão do anel, contém um, dois ou três heteroátomos iguais ou diferentes da série oxigénio, azoto ou enxofre. São exemplos para estes sistemas em anel os resíduos

tal como benzimidazole, benzisotiazole, benzisoxazole, benzo[1,3]dioxol, benzofuranilo, benzotiazole, benzisoxazole, benzotiofurano, benzotiofeno, benzo[1,3]oxatíole, benzoxazole, benzotiazole, benzotriazolilo, quinazolina, quinazofona, quinolina, 4H-quinolizina, quinoxalina, cromano, cromeno, cinolina, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina, 2,3-di-hidro-benzofuranilo, 1,3-di-hidro-isobenzofurano, 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 2,3-di-hidro-benzooxazole, 2,3-di-hidro-benzotiazole, 1,3-di-hidro-benzo[c]tiofeno, 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofeno, indazole, indole, indolina, isobenzofurano, isoquinolina, isocromano, isoindazole, isoindole, isoindolina, 7-oxa-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno, ftalazina, 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]azepina, 6,7,8,9-tetra-hidro-5-oxa-9-aza-benzociclo-hepteno, 3,4,5,6-tetra-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazozina, tetra-hidroquinolina, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinoxalina ou tetra-hidroisoquinolina.

Pelo termo “-fluoroalquilo(C₁-C₃)” entende-se um resíduo alquilo parcial ou completamente fluorado que deriva, por exemplo, dos seguintes resíduos -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-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.

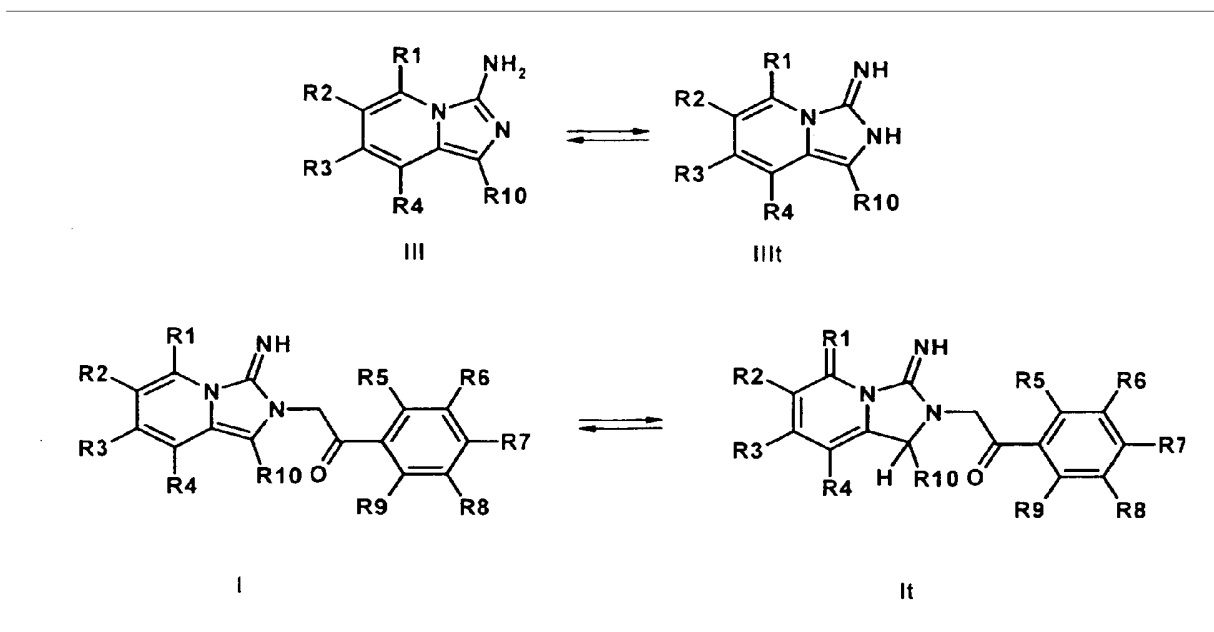
Pelo termo “halogéneo” entende-se flúor, cloro, bromo ou iodo, são preferidos o flúor, cloro ou bromo, em particular flúor ou cloro.

Pelo termo " $=O$ " entende-se resíduos tal como carbonilo ($-C(=O)-$) ou nitroso ($-N=O$).

Os grupos funcionais dos intermediários utilizados, por exemplo grupos amino ou carboxilo no composto da fórmula I, podem ser mascarados, neste caso, por grupos de protecção adequados. São grupos de protecção adequados para funções amino, por exemplo, o grupo t-butylcarbonilo, o benziloxycarbonilo ou o ftalolilo, bem como o grupo tritilo ou tosilo. São grupos de protecção adequados para a função carboxilo, por exemplo, o éster de alquilo, de arilo ou de arilalquilo. Os grupos de protecção podem ser introduzidos e removidos por técnicas bem conhecidas ou aqui descritas (ver Greene, T. W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley-Interscience). O termo grupo de protecção pode compreender também grupos de protecção apropriados ligados a polímeros.

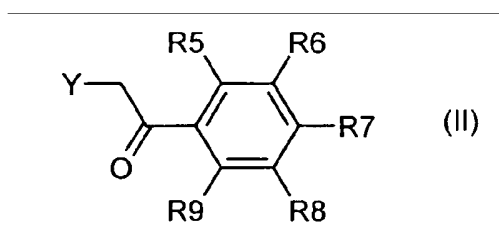
Os compostos de acordo com a invenção podem ser preparados por processos bem conhecidos ou segundo os processos aqui descritos.

Estão também compreendidas as formas tautoméricas possíveis das estruturas indicadas, tal como por exemplo as da fórmula III/IIIIt ou I/It (quando R1 na fórmula I é, por exemplo, OH):

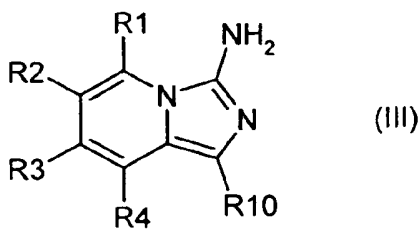


A invenção refere-se ainda a um processo para a preparação do composto da fórmula I e/ou de uma forma estereoisomérica do composto da fórmula I e/ou de um sal fisiologicamente aceitável do composto da fórmula I, que é caracterizado

a) pela transformação de um composto da fórmula II

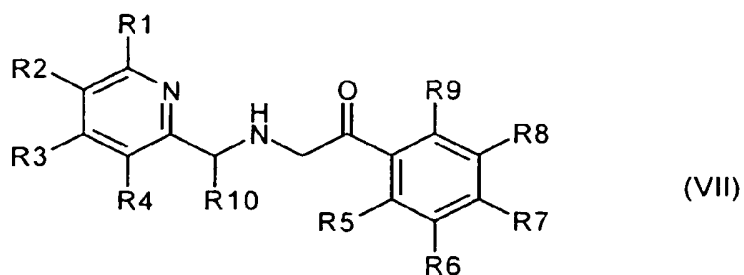


em que os resíduos R5, R6, R7, R8 e R9 são como definido na fórmula I e Y representa cloreto, brometo, mesilato ou tosilato com um composto da fórmula III



na presença de uma base e de um solvente para formar um composto da fórmula I, ou

b) pela transformação de um composto da fórmula VII



em que os resíduos R1 até R10 são como definidos na fórmula I, com um composto Z-CN, em que Z é tosilato ou brometo, na presença de uma base para formar um composto da fórmula I, ou

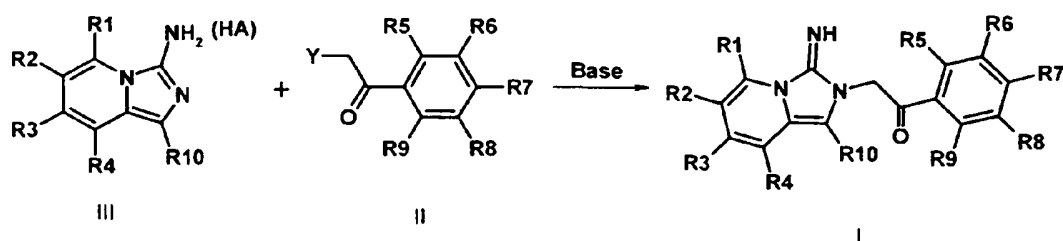
c) pelo isolamento do composto da fórmula I, preparado segundo os processos a) ou b), na forma livre ou pela libertação a partir de sais fisiologicamente não aceitáveis ou, no caso da presença de grupos ácidos ou básicos, pela conversão nos sais fisiologicamente aceitáveis, ou

d) pela separação de um composto da fórmula I, preparado segundo os processos a) ou b), ou um precursor da fórmula I adequado que, em virtude da sua estrutura química, ocorre em formas enantioméricas ou diastereoméricas, por formação de sais com

ácidos ou bases enantiomericamente puros, cromatografia em fases estacionárias quirálicas ou derivatização por meio de compostos quirálicos enantiomericamente puros, tal como aminoácidos, separação dos diastereómeros assim obtidos, e dissociação dos grupos auxiliares quirálicos nos enantiómeros ou diastereómeros puros.

A invenção refere-se ainda a um processo para a preparação do composto da fórmula I segundo o esquema 1.

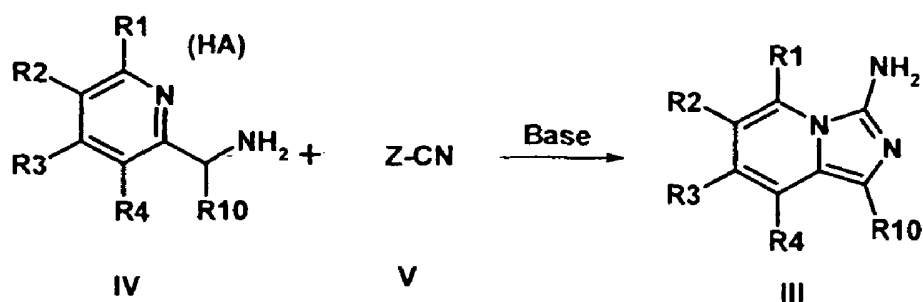
Esquema 1:



Os eductos II e III, em que III está eventualmente presente na forma de um sal, são transformados, neste caso, à TA ou a uma temperatura ligeiramente aumentada de 40 °C até 60 °C, vantajosamente na presença de uma base, de um modo preferido a base de Hünig, num solvente, de um modo preferido dimetilformamida (DMF), para formar o composto da fórmula I. Os resíduos R1 até R10, são como definido na fórmula, Y corresponde a um bom grupo abandonante tal como cloreto, brometo, mesilato ou tosilato, de um modo preferido, brometo ou mesilato. Os compostos da fórmula II estão disponíveis comercialmente ou podem ser obtidos segundo processos conhecidos da literatura. Em baixo está descrito uma forma de acesso a derivados de pentafluorossulfanilo da fórmula II. Os compostos da fórmula III

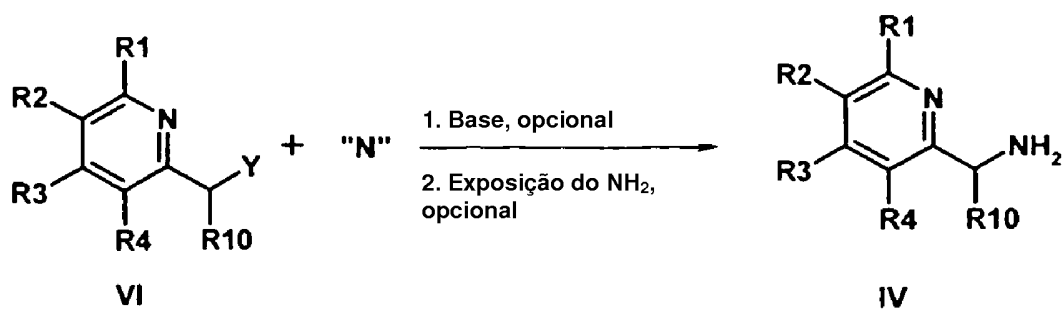
podem ser preparados de acordo com o esquema 2 (ver também o documento DE 2211796).

Esquema 2:



Neste caso, os compostos da fórmula IV - eventualmente na forma dos seus sais (HA) - são ciclizados, de um modo preferido na presença de uma base, com uma fonte de cianogénio V, para formar as imidazopiridinas desejadas. Como ácidos HA consideram-se, de um modo preferido, HBr, HCl, ácido trifluoroacético (TFA) e ácido sulfúrico. Z representa um bom grupo abandonante, de um modo preferido tosilato ou brometo. Os compostos do tipo da fórmula IV estão disponíveis comercialmente ou podem ser obtidos de acordo com o esquema 3a.

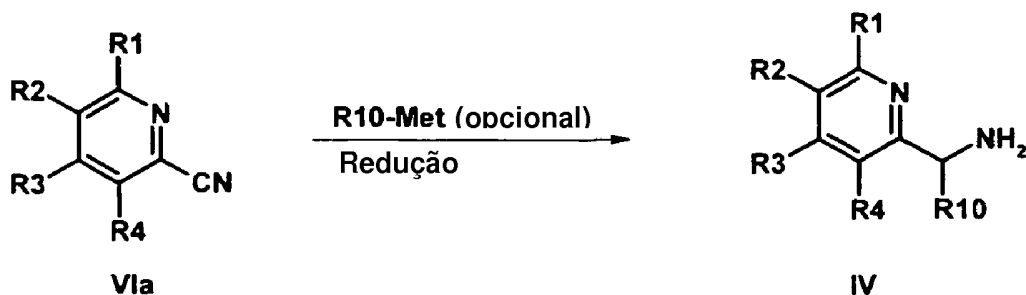
Esquema 3a:



Neste caso, as piridinas do tipo VI são convertidas na presença de um nucleófilo de azoto "N" e, eventualmente, uma reacção subsequente para expor o grupo -NH₂ às piridilmetilaminas IV. Como nucleófilo de azoto consideram-se, neste caso, o amoníaco que conduz directamente, sem exposição adicional, aos compostos do tipo IV, as azidas, tal como azida de sódio, que tem de ser posteriormente reduzida para que se crie a função amino, para o que se consideram a trifenilfosfina (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2925, 2002) ou catalisadores de metais nobres, tal como paládio ou platina na presença de hidrogénio (J. Med. Chem. 5005, 2002), a ftalimida que, para a exposição da função amino, tem de ser posteriormente tratada com hidrazina (J. Med. Chem. 1315, 2004), ou a urotropina que, para a exposição da função amino, tem de ser tratada com ácido, de um modo preferido ácido clorídrico (Synthesis 2145, 2003). Os resíduos R1 até R4, R10 e Y são como definido acima, em que aqui Y também pode ser -OH que é activado *in situ* para se tornar um bom grupo abandonante, que é depois substituído subsequentemente por um dos nucleófilos de azoto mencionados acima (Chem. Pharm. Bul 1493, 1989; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2463, 2004).

Uma outra forma de acesso a aminas do tipo IV está representada no esquema 3b

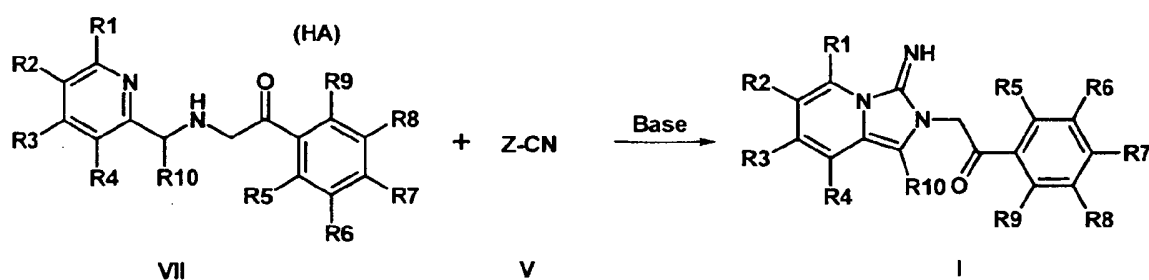
Esquema 3b:



Partindo de 2-cianopiridinas do tipo VIa, a função nitrilo é reduzida com agentes redutores, tal como hidrogénio, na presença de catalisadores metálicos, tal como paládio ou níquel de Raney, para formar as aminas do tipo IV. Se se transformar a função nitrilo, antes da redução com reagentes organometálicos, tal como os compostos de Grignard ou de organolítio, é também possível introduzir, por esta via, o substituinte R10. As iminas obtidas intermediamente por este meio podem ser reduzidas com boro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio ou cianoboro-hidreto de sódio para formar as aminas IV. Os resíduos R1 até R4 e R10 são como definido acima. Met representa -Li ou -MgBr.

Alternativamente, é possível preparar os compostos da fórmula (I) tal como representado no esquema 4.

Esquema 4:

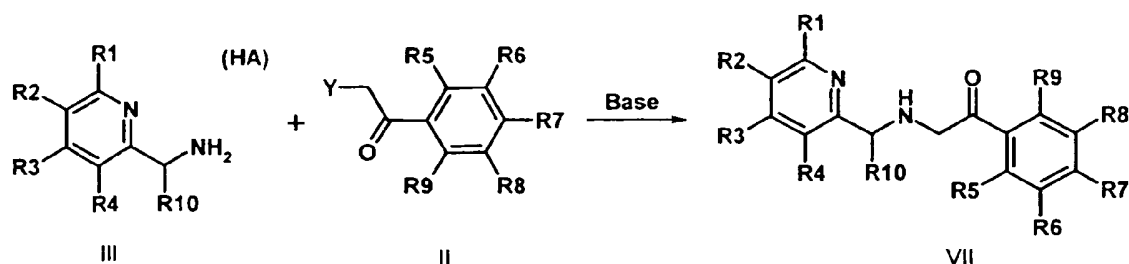


Neste caso, os compostos da fórmula VII - eventualmente na forma dos seus sais (HA) - são ciclizados num solvente, tal como água, metanol, etanol, ácido acético, acetonitrilo, tolueno ou misturas adequadas destes solventes, de um modo preferido tolueno, na presença de uma base, de um modo preferido a base de

Hünig, com uma fonte de cianogénio V, de um modo preferido brometo de cianogénio para formar as imidazopiridinas desejadas.

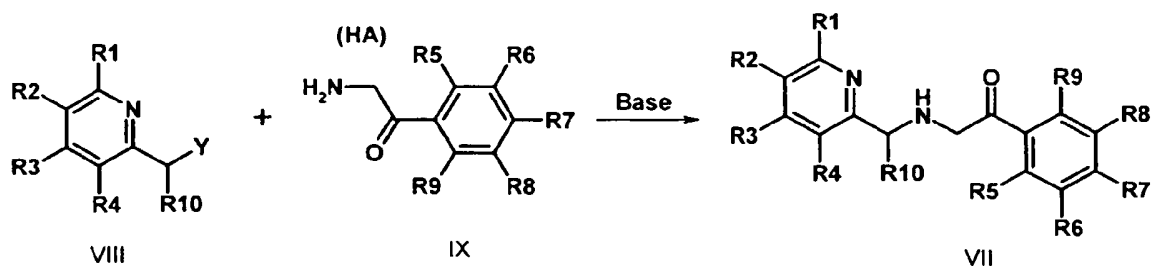
Os compostos da fórmula VII são obtidos de acordo com o esquema 5, transformando aminas da fórmula III com derivados de acetofenona do tipo da fórmula II. Isto acontece, de um modo preferido, em solventes tal como DMF, tetra-hidrofurano (THF) ou acetonitrilo, de um modo preferido em THF. Como bases consideram-se a base de Hünig, hexametildissilazano de lítio ou carbonato de potássio, de um modo preferido hexametildissilazano de lítio. Os resíduos são, neste caso, como definido acima.

Esquema 5:



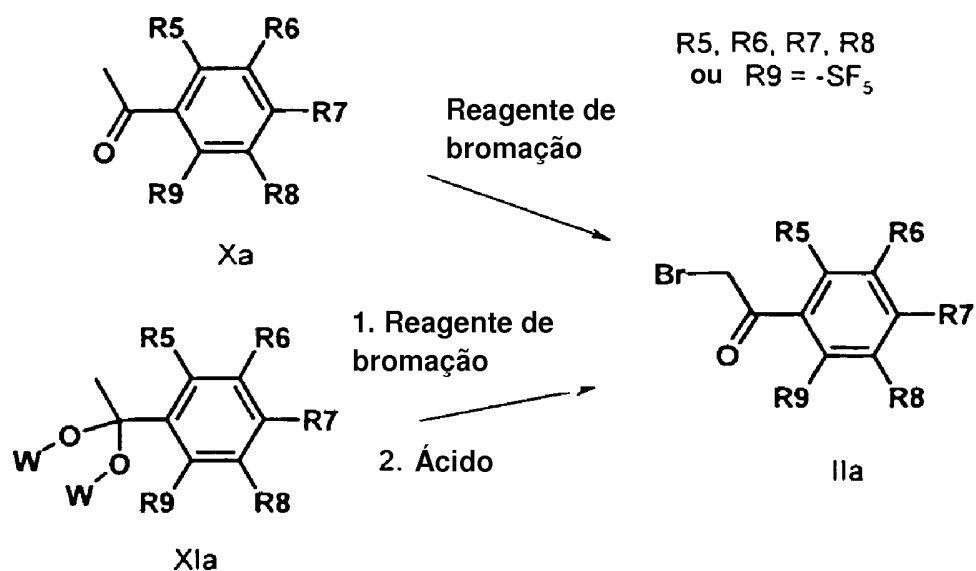
Alternativamente, é possível obter os compostos da fórmula VII segundo o esquema 6, transformando aminas da fórmula IX com derivados de piridilo do tipo da fórmula VIII. A transformação efectua-se em solventes tal como DMF, THF, acetonitrilo ou etanol, de um modo preferido THF. Como bases consideram-se a base de Hünig, hexametildissilazano de lítio ou carbonato de potássio, de um modo preferido hexametildissilazano de lítio. Os resíduos são, neste caso, como definido acima.

Esquema 6:



Se um dos resíduos R5, R6, R7, R8 ou R9 for um pentafluorossulfanilo ($-\text{SF}_5$), então estes compostos do tipo da fórmula IIa (Y=Br) podem ser preparados tal como descrito no esquema 7.

Esquema 7:

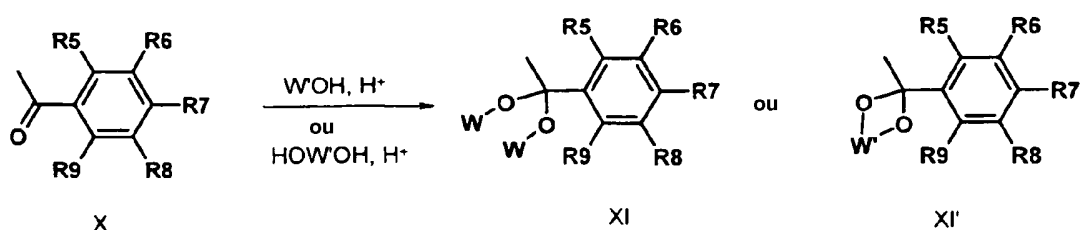


Neste caso, os derivados de acetofenona da fórmula Xa podem ser submetidos directamente à bromação, por exemplo com Br_2 , N-

bromo-succinimida (NBS) ou tribrometo de fenil-trimetilo, de um modo preferido em ácido acético glacial, metanol ou misturas de metanol/THF, para formar compostos da fórmula IIa ou então, os cetais correspondentes do composto da fórmula XIa dos derivados de acetofenona X são submetidos à bromação com, por exemplo, os reagentes de bromação acima, de um modo preferido tribrometo de fenil-trimetilo. Subsequentemente dissociam-se os cetais na presença de ácido, por exemplo ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, de um modo preferido ácido sulfúrico para se obter os compostos da fórmula IIa.

Os cetais da fórmula XI, XIa e XI' podem ser obtidos partindo das cetonas da fórmula X através de reacções de cristalização conhecidas pelo especialista. É preferida a transformação aos compostos da fórmula XI em metanol, com metil-orto-formiato, na presença de ácido DL-10- canforsulfónico (esquema 8).

Esquema 8:

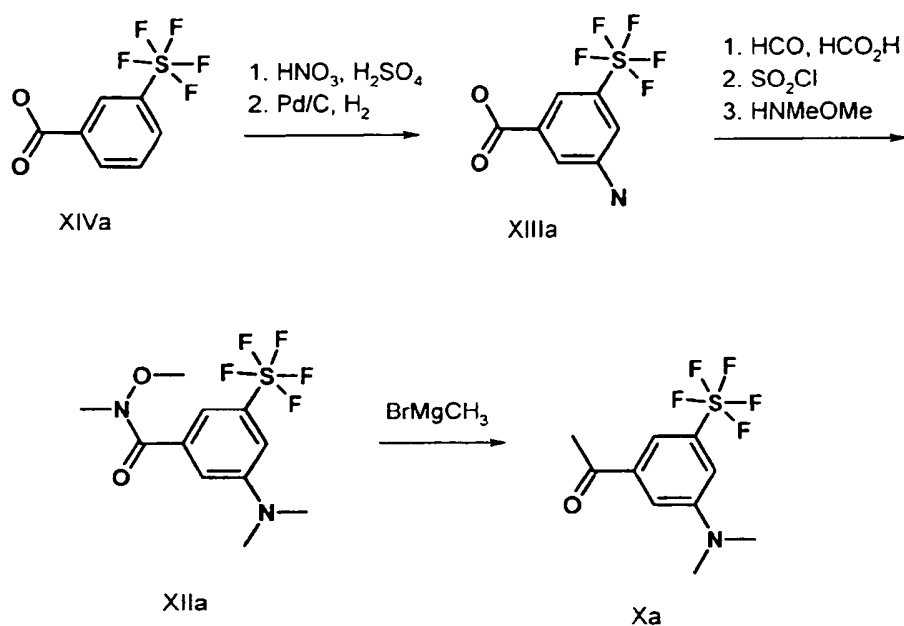


Os resíduos R5 até R9 são, neste caso, como definido acima. O resíduo W corresponde a um grupo -alquilo (C₁-C₄). O resíduo W' corresponde a etileno, propileno ou butileno ou forma, em conjunto com o grupo -O-C-O-, um anel 1,3-dioxo com uma dimensão anelar de 5, 6 ou 7. Os cetais deste tipo são obtidos por

transformação com alquilenoglicóis tal como etilenoglicol, na presença de ácidos tal como o ácido sulfúrico ou ácido para-toluenossulfónico e/ou de agentes desidratantes. No caso mais simples trabalha-se em tolueno na presença de quantidades catalíticas de ácido para-toluenossulfónico no separador de água.

Os compostos substituídos de forma mais complexa da fórmula Xa com R5, R6, R7, R8 ou R9 igual a pentafluorossulfanilo e com um R5, R6, R7, R8 ou R9 adicional diferente de hidrogénio podem ser obtidos partindo de derivados de pentafluorossulfanilo comercializados. Os derivados não comercializados podem ser obtidos por analogia a processos de preparação conhecidos (Tetrahedron 56 (2000) 3399; Organic Letters 4 (17) (2002) 3013; documento WO 2005/047240). Para a 1-(3-dimetilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-etanona, não descrita até à data, mostra-se uma via sintética no esquema 9.

Esquema 9:



Partindo de ácido 3-(pentafluorossulfanil)-benzóico XIVA comercializado procedeu-se em primeiro lugar à nitrificação com transformações conhecidas pelo especialista e subsequentemente reduziu-se à amina com paládio sobre carvão na presença de hidrogénio. O ácido 3-amino-5-pentafluorossulfanil-benzóico XIIIa obtido foi depois submetido à desmetilação no azoto da amina sob condições de Eschweiler-Clark, converteu-se o ácido carboxílico com cloreto de tionilo ao cloreto de ácido e transformou-se subsequentemente com O, N-dimetil-hidroxilamina. A 3-dimetilamino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluoro-sulfanilbenzamida XIIa assim obtida foi convertida com brometo de metilmagnésio nos correspondentes derivados de pentafluorossulfanilo da fórmula Xa.

Um composto da fórmula I preparado segundo os esquemas 1 ou 4, ou um precursor adequado da fórmula I que, em virtude da sua estrutura química, ocorre em formas enantioméricas, pode ser separado por formação de sais com ácidos ou bases enantiomericamente puros, cromatografia em fases estacionárias quirálicas ou derivatização por meio de compostos quirálicos enantiomericamente puros, tal como aminoácidos, separação dos diastereómeros assim obtidos e dissociação dos grupos auxiliares quirálicos nos enantiómeros puros (processo c), ou o composto da fórmula I, preparado segundo os esquemas 1 ou 4, pode ser isolado na forma livre ou, no caso da presença de grupos ácidos ou básicos, ser convertido em sais fisiologicamente aceitáveis (processos d).

Os produtos ácidos ou básicos do composto da fórmula I podem estar presentes na forma dos seus sais ou na forma livre. São preferidos sais farmacologicamente aceitáveis, por exemplo sais de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos ou

cloridratos, sulfatos, hemissulfatos, metilsulfonatos, p-toluenossulfonatos, todos os fosfatos possíveis, bem como sais dos aminoácidos, bases naturais ou ácidos carboxílicos tal como lactatos, citratos, tartaratos, acetatos, adipinatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, maleinatos ou pamoatos. A preparação de sais fisiologicamente aceitáveis, a partir de compostos da fórmula I capazes de formar sais, inclusivamente as suas formas estereoisoméricas de acordo com o passo processual c), efectua-se de modo em si conhecido. Se os compostos da fórmula I contiverem uma funcionalidade ácida, então é possível formar sais estáveis de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, ou eventualmente sais de amónio substituídos, com reagentes básicos tal como hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, alcoolatos, bem como amoníaco ou bases orgânicas, por exemplo trimetilamina ou trietilamina, etanolamina, dietanolamina ou trietanolamina, trometamol ou também aminoácidos básicos, por exemplo lisina, ornitina ou arginina. Os grupos básicos dos compostos da fórmula I formam sais de adição ácida com ácidos. Para o efeito, consideram-se tanto ácidos inorgânicos como também orgânicos, tal como ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, hemissulfúrico, fosfórico, metanossulfónico, benzenossulfónico, p-toluenossulfónico, 4-bromobenzeno-sulfónico, ciclo-hexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxietanossulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerofosfórico, láctico, málico, adipínico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucorónico, palmítico ou trifluoroacético.

No passo processual d), o composto da fórmula I, caso este ocorra como mistura de diastereómeros ou enantiómeros ou, na síntese seleccionada, como misturas destes, é separado nos estereoisómeros puros por cromatografia num material de suporte

eventualmente quirállico, ou, caso o composto da fórmula I racémico tenha capacidade para formar sais, pode-se realizar também uma cristalização fraccionada dos sais diastereoméricos formados com uma base ou ácido opticamente activos como substância auxiliar. São adequadas como fases estacionárias quirálicas para a separação de enantiómeros por cromatografia de camada delgada ou de coluna, por exemplo, suportes de sílica gel modificados (as assim denominadas fases de Pirkle), bem como hidratos de carbono de elevado peso molecular, tal como triacetilcelulose. Para fins analíticos, é também possível aplicar métodos de cromatografia gasosa em fases estacionárias quirálicas após a derivatização apropriada conhecida pelo especialista. Para a separação dos ácidos carboxílicos racémicos em enantiómeros formam-se os sais diastereoméricos com diferentes solubilidades com uma base opticamente activa, em regra obténivel comercialmente, tal como (-)-nicotina, (+)- e (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina ou L- e D-arginina, isola-se o componente menos solúvel como substância sólida, separa-se o diastereómero mais facilmente solúvel por precipitação a partir da água-mãe e obtém-se os enantiómeros puros a partir dos sais diastereoméricos assim obtidos. De modo semelhante em princípio, é possível converter os compostos racémicos da fórmula I, que contêm um grupo básico, tal como um grupo amino, com ácidos opticamente activos, tal como ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido D- e L-tartárico, ácido D- e L-láctico, bem como ácido (+) e (-)-mandélico nos enantiómeros puros. É também possível converter compostos quirálicos, que contêm funções álcool ou amina, com aminoácidos enantiomericamente puros apropriadamente activados ou eventualmente protegidos no N, nos correspondentes ésteres ou amidas, ou, inversamente, converter ácidos carboxílicos quirálicos com aminoácidos enantiomericamente puros protegidos

no carboxilo nas amidas ou nos correspondentes ésteres quirálicos com ácidos hidroxicarboxílicos enantiomericamente puros, tal como o ácido láctico. A quiralidade do resíduo de aminoácido ou de álcool introduzido na forma enantiomericamente pura pode ser aproveitada, em seguida, para a separação dos isómeros, levando a cabo uma separação dos diastereómeros, agora presentes, por cristalização ou cromatografia em fases estacionárias adequadas e dissociando novamente, em seguida, por meio de métodos adequados, a parte molecular quirállica levada em conjunto.

Além disso, existe a possibilidade, no caso de alguns dos compostos de acordo com a invenção, de empregar produtos de partida diastéreo ou enantiomericamente puros para a preparação das estruturas esqueleto. Por este meio, é possível empregar também outros processos, ou processos simplificados, para a purificação dos produtos finais. Estes produtos de partida foram preparados anteriormente na forma enantiomérica ou diastereomericamente pura segundo processos conhecidos da literatura. Isto pode significar, em particular, que na síntese das estruturas base são empregues processos enantiosselectivos ou então que se realiza uma separação em enantiómeros (ou diastereómeros) numa etapa precoce da síntese e não apenas na etapa dos produtos finais. É também possível simplificar as separações actuando-se em duas ou várias etapas.

A invenção refere-se também a produtos farmacêuticos, caracterizados por um teor eficaz em, pelo menos, um composto da fórmula I e/ou um sal fisiologicamente aceitável do composto da fórmula I e/ou uma forma eventualmente estereoisomérica do composto da fórmula I, em conjunto com um veículo, aditivo e/ou

outras substância activas e auxiliares farmacêuticamente adequadas e fisiologicamente aceitáveis.

Em virtude das propriedades farmacológicas, os compostos de acordo com a invenção são adequados, por exemplo, para a profilaxia, prevenção secundária e terapia de todas as doenças passíveis de serem tratadas através de uma inibição do receptor 1 activado por proteases (PAR1). Os compostos de acordo com a invenção são assim adequados tanto para uma aplicação profiláctica como também para uma aplicação terapêutica em humanos. Estes são adequados tanto para um tratamento agudo, como também para uma terapia a longo prazo. Os compostos da fórmula I podem ser empregues em doentes que sofrem de perturbações do bem-estar ou de doenças implicadas em trombozes, embolias, hipercoagulabilidade ou alterações fibróticas. Estas incluem enfarte do miocárdio, a angina de peito e todas as outras formas da síndrome coronária aguda, a apoplexia, as doenças vasculares periféricas, a trombose venosa profunda, a embolia pulmonar, episódios embólicos ou trombóticos devidos a arritmias cardíacas, episódios cardiovasculares, tal como a restenose após a revascularização, angioplastia e intervenções semelhantes, tal como implantações de endopróteses e operações de bypass. Os compostos da fórmula I podem ser empregues, além disso, em todas as intervenções que conduzem a um contacto do sangue com superfícies estranhas, tal como nos doentes de diálise e doentes com cateteres permanentes. Os compostos da fórmula I podem ser empregues para reduzir o risco de trombose após intervenções cirúrgicas, tal como nas operações ao joelho e às articulações da anca. Os compostos da fórmula I são adequados para o tratamento de doentes com coagulação intravascular disseminada, septicémia e outros acontecimentos intravasculares implicados numa inflamação. Os compostos da fórmula I são

adequados, além disso, para a profilaxia e tratamento de doentes com aterosclerose, diabetes e com a síndrome metabólica e das suas consequências. Os distúrbios do sistema hemostático (por exemplo deposições de fibrina) foram implicados em mecanismos que conduzem ao crescimento tumoral e metastização tumoral, bem como em doenças inflamatórias e degenerativas das articulações, tal como na artrite reumatóide e na artrose. Os compostos da fórmula I são adequados para o retardamento ou prevenção de tais processos.

São indicações adicionais para o emprego dos compostos da fórmula I as alterações fibróticas do pulmão, tal como a doença pulmonar obstrutiva crónica, a síndrome de dificuldade respiratória do adulto (ARDS), e do olho, tal como deposições de fibrina após operações ao olho. Os compostos da fórmula I são também adequados para a prevenção e/ou tratamento de formação de cicatrizes.

A aplicação dos produtos farmacêuticos de acordo com a invenção pode efectuar-se por aplicação oral, inalativa, rectal ou transdérmica ou injeção subcutânea, intra-articular, intraperitoneal ou intravenosa. É preferida a aplicação oral. É possível o revestimento com compostos da fórmula I de endopróteses e outras superfícies que entram em contacto com o sangue no corpo. A invenção refere-se também a um processo para a preparação de um produto farmacêutico que é caracterizado por se converter numa forma de administração adequada, pelo menos, um composto da fórmula I com um veículo farmacêuticamente adequado e fisiologicamente aceitável e eventualmente outras substâncias activas, aditivas ou auxiliares adequadas. São formas de preparação, sólidas ou galénicas, adequadas, por exemplo, granulados, pós, drageias, comprimidos,

(micro)cápsulas, supositórios, xaropes, sumos, suspensões, emulsões, gotas ou soluções injectáveis, bem como preparados com libertação protelada da substância activa, em cuja preparação se utiliza agentes auxiliares habituais, tal como veículos, desintegrantes, aglutinantes, agentes de revestimento, agentes de entumescimento, anti-aderentes ou lubrificantes, aromatizantes, adoçantes e solubilizantes. Como substâncias auxiliares frequentemente utilizadas indicam-se o carbonato de magnésio, dióxido de titânio, lactose, manitol e outros açúcares, talco, proteína láctea, gelatina, amido, celulose e seus derivados, óleos animais e vegetais, tal como óleo de fígado de bacalhau, óleo de girassol, óleo de amendoim ou óleo de sésamo, polietilenoglicol e solventes, tal como, por exemplo, água esterilizada e álcoois mono ou polifuncionais tal como glicerina.

De um modo preferido, os preparados farmacêuticos são preparados e administrados em unidades de doseamento, em que cada unidade contém uma determinada dose do composto da fórmula I, de acordo com a invenção, como componente activo. No caso de unidades de doseamento sólidas, tal como comprimidos, cápsulas, drageias ou supositórios, esta dose pode perfazer até aproximadamente 1000 mg, de um modo preferido, contudo, aproximadamente 50 até 300 mg e, no caso de soluções para injeção em forma de ampola, até aproximadamente 300 mg, de um modo preferido, contudo, aproximadamente 10 até 100 mg. Para o tratamento de um doente adulto, com um peso aproximado de 70 kg, são indicadas, consoante a eficácia do composto de acordo com a fórmula I, doses diárias de aproximadamente 2 mg até 1000 mg de substância activa, de um modo preferido aproximadamente 50 mg até 500 mg. Em certas circunstâncias podem ser, contudo, também adequadas doses diárias mais elevadas ou mais baixas. A

administração da dose diária pode efectuar-se tanto por toma única, na forma de uma única unidade de doseamento, ou então em várias unidades de doseamento menores, como também por toma múltipla de doses subdivididas em determinados intervalos.

Os compostos da fórmula I tanto podem ser administrados como monoterapia, como também em combinação ou em conjunto com todos os agentes antitrombóticos (anticoagulantes e inibidores da agregação plaquetária), agentes trombolíticos (activadores plasminogénicos de qualquer tipo), outras substâncias com actividade profibrinolítica, agentes redutores da pressão sanguínea, reguladores da glicémia, agentes redutores dos lípidos e agentes antiarrítmicos.

Exemplos

Os produtos finais foram caracterizados, em regra, por um método de cromatografia-espectroscopia de massas (acoplamento de LCUV/ESI-MS) e RMN de ^1H . Os compostos estão descritos através da indicação do tempo de retenção associado na corrente iónica (LCMS-Rt) e do correspondente sinal $\text{M}+\text{H}^+$ no espectro de massa associado. Caso sob as condições descritas não tiver sido possível obter qualquer sinal de massa $\text{M}+\text{H}^+$, indicaram-se alternativamente dados da RMN de ^1H . As abreviaturas utilizadas estão explicadas ou correspondem às convenções habituais. As separações cromatográficas foram realizadas, salvo indicações em contrário, em sílica gel com misturas de acetato de etilo/heptano ou DCM/metanol como eluente. A evaporação de solventes teve lugar, em regra, sob pressão reduzida a 35 °C até 45 °C no evaporador rotativo e é descrita como "libertado(a) do solvente", "concentrado(a)" ou "remoção do solvente". Salvo

indicações em contrário, as análises por LCUV/MS foram realizadas sob as seguintes condições:

Coluna: YMC J'shere ODS H80 20x2,1 mm, Waters GmbH, Helfmann-Park 10, 65760 Eschborn, Alemanha; material de carga 4 µm,
Eluente: ACN:H₂O+0,05% TFA (fluxo 1 mL/min)
Gradiente: 4:96 (0 min) → 95:5 (2 min) → 95:5 (2,4 min) → 4:96 (2,45 min)
Ionização: ESI⁺

De forma divergente - assinaladas no texto com "método B" -realizaram-se análises por LCUV/MS sob as seguintes condições:

Coluna: YMC J'sphere 33 x 2; material de carga 4 µM
Eluente: ACN + 0,05% TFA : H₂O + 0,05% TFA (fluxo 1 mL/min)
Gradiente: 5:95 (0 min) → 95:5 (2,5 min) → 95:5 (3,0 min)
Ionização: ESI⁺

Realizou-se a HPLC preparativa com sílica gel em fase reversa (RP) com os seguintes métodos:

Método A, método padrão quando não se menciona outro no texto

Coluna: Merck (Darmstadt, Alemanha) Purosphere[®] RP18 25x250 mm, 10 µm
Solvente: ACN:H₂O+0,05%TFA (fluxo 25 mL/min)
Gradiente: 10:90 (0 min) → 90:10 (40 min)

Método B

Coluna: Merck Purosphere® RP18 25x250 mm, 10 µm
Solvente: ACN:H₂O+0,05% TFA (fluxo 25 mL/min)
Gradiente: 0:100 (0 min) → 0:100 (5 min) → 20:80
(20 min)

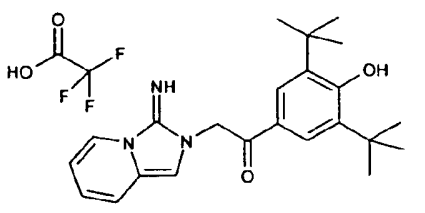
As transformações tiveram lugar em instrumentos reaccionais padrão tal como balões de um ou vários gargalos que, salvo descrições em contrário, compreenderam 5 mL até 2000 mL de volume, em função das necessidades, e que, consoante a exigência, estavam equipados com septo, tampão, refrigerador, agitador ou outros equipamentos. Salvo indicações em contrário, todas as reacções tiveram lugar sob árgon como gás protector e foram agitadas com agitadores magnéticos.

Abreviaturas utilizadas:

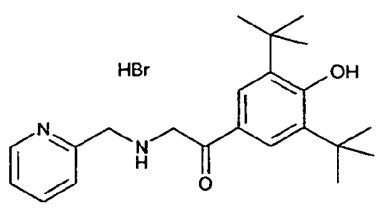
absoluta	absoluto
ACN	acetonitrilo
Boc	butoxicarbonilo
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
LCMS-Rt	tempo de retenção do composto na coerente iónica
LCUV/MS	cromatografia líquida espectroscopia por ultravioleta/de massa
MeOH	metanol
TA	temperatura ambiente (20 °C até 25 °C)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano

Exemplo 1

1-(3,5-di-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético



1a) Bromidrato de 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etanona



1a) Colocou-se previamente 2-(aminometil)piridina (100 mg) em THF absoluto (12 mL) e misturou-se à TA sob agitação e árgon com solução de hexametildissilazano de lítio (1,01 mL, 1 M em THF). Após 30 min. juntou-se, gota a gota, 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (0,5 eq., 151 mg, dissolvida em 1,5 mL de THF absoluto). Para completar a reacção, juntou-se a quantidade restante de brometo (151 mg) e, após 2 horas, filtrou-se por sucção o precipitado originado e secou-se. Os 98 mg do composto em título obtidos estão contaminados com quantidades reduzidas de THF que não interferem contudo com a transformação adicional.

LCMS-Rt: 1,21 min. [M+H⁺]: 355,1

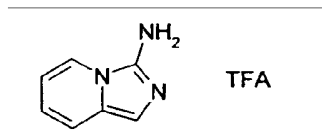
1b) 1-(3,5-di-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético

Dissolveu-se bromidrato de 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etanona (95 mg) em água. Após adição de solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio extraiu-se com éster acético (três vezes). Secou-se as fases reunidas de éster acético sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 67 mg da base livre. Recolheu-se esta com tolueno (5 mL) e misturou-se sob agitação com brometo de cianogénio (22 mg, dissolvido em 1,5 mL de tolueno). Após 1,5 h, concentrou-se o solvente e purificou-se o resíduo por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 40 mg do composto desejado.

LCMS-Rt: 1,30 min. $[M+H^+]$: 380,1

Alternativamente é possível preparar 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético tal como em seguida:

1c) Imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina como sal do ácido trifluoroacético



Dissolveu-se 2-aminometilpiridina (1 g) em tolueno absoluto (5 mL) e misturou-se, sob agitação, com brometo de cianogénio

(1 g), dissolvido em tolueno absoluto (5 mL). Após 4 h de agitação à TA, manteve-se em repouso durante o fim-de-semana. Decantou-se depois o solvente do precipitado originado e lavou-se o resíduo com acetonitrilo. Subsequentemente purificou-se aproximadamente 300 mg de 1,7 g do precipitado por meio de HPLC preparativa (método B). Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 74 mg do composto desejado.

LCMS-Rt: 0,34 min. $[M+H^+]$: 134,1

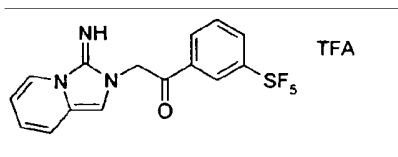
1d) 1-(3,5-di-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético

À TA e sob agitação, dissolveu-se imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina-sal do ácido trifluoroacético (10 mg) em DMF absoluta (1,5 mL) e misturou-se com base de Hünig (7 μ L). Juntou-se depois, gota a gota, 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (14 mg, dissolvida em 0,5 mL de DMF). Após 4 h de agitação à TA, manteve-se em repouso durante a noite e misturou-se depois com solução saturada de cloreto de sódio e extraiu-se três vezes com éster acético. Secou-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Eliminou-se os resíduos de DMF no alto vácuo. Purificou-se o produto bruto obtido por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 9 mg do composto desejado.

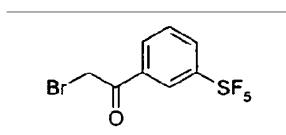
LCMS-Rt: 1,33 min. $[M+H^+]$: 380,2

Exemplo 2

2-(3-Imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3-pentafluoro-sulfanil-fenil)-etanona como sal do ácido trifluoroacético



2a) 2-Bromo-1-(3-pentafluorossulfanil-fenil)-etanona



Colocou-se previamente 3-pentafluorossulfanil-acetofenona (400 mg) em ácido acético glacial (10 mL) e juntou-se lentamente, gota a gota, bromo (91 μ L, dissolvido em 1 mL de ácido acético glacial). Após 4 horas de agitação à TA, manteve-se em repouso durante a noite e libertou-se depois do solvente. Recolheu-se o resíduo duas vezes com tolueno e levou-se à secura. Purificou-se o produto bruto obtido por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 252 mg do composto desejado.

LCMS-Rt: 1,69 min. $[M+H]^+$: 324,9

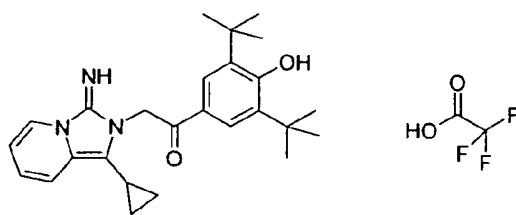
2b) 2-(3-Imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3-pentafluorossulfanil-fenil)-etanona como sal do ácido trifluoroacético

Transformou-se imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina como sal do ácido trifluoroacético (20 mg, exemplo 1c) de acordo com o exemplo 1d) com 2-bromo-1-(3-pentafluorossulfanil-fenil)-etanona (26 mg) na presença de base de Hünig. Utilizou-se THF como solvente em vez de DMF. Isolou-se 25 mg do composto desejado.

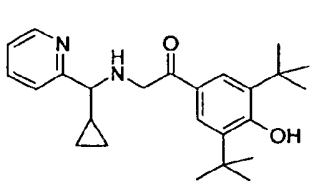
LCMS-Rt: 1,13 min. $[M+H^+]$: 378,0

Exemplo 3

2-(1-Ciclopropil-3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-etanona como sal do ácido trifluoroacético



3a) 2-[(Ciclopropil-piridin-2-il-metil)-amino]-1-(3,5-di-terc-butyl-4-hidroxifenil)-etanona



Dissolveu-se quase completamente, sob agitação, C-ciclopropil-C-piridin-2-il-metilamina (200 mg) em THF absoluto (15 mL). Após adição de solução de hexametildissilazano de lítio (1,8 mL, 1 M em THF) juntou-se, gota a gota, 30 min. mais tarde, 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butyl-4-hidroxifenil)-etanona (296 mg, dissolvida em 3 mL de THF absoluto). Após 2 h de agitação, juntou-se água e extraiu-se a fase aquosa três vezes com éster acético. Secou-se as fases de éster acético reunidas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto bruto obtido por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as frações contendo produto, libertou-se do acetonitrilo, ajustou-se à basicidade com solução saturada de carbonato de potássio e extraiu-se três vezes com éster acético. Secou-se as fases de éster acético reunidas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 13 mg do composto desejado.

LCMS-Rt: 1,33 min. $[M+H^+]$: 395,1

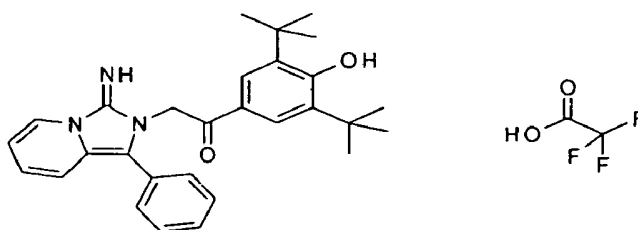
3b) 2-(1-Ciclopropil-3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona como sal do ácido trifluoroacético

Submeteu-se 2-[(ciclopropil-piridin-2-il-metil)-amino]-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (13 mg) à ciclização, tal como descrito no exemplo 1b), com brometo de cianogénio (4 mg) em tolueno. Obteve-se 4 mg do composto desejado.

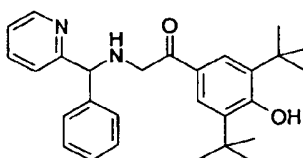
LCMS-Rt: 1,42 min. $[M+H^+]$: 420,2

Exemplo 4

1-(3,5-di-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-1-fenil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético



4a) 1-(3,5-di-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-2-[(fenil-piridin-2-il-metil)-amino]-etanona como sal do ácido trifluoroacético



Dissolveu-se cloridrato de fenil-(2-piridil)-metilamina (150 mg) em pouca água, tornou-se alcalino com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraiu-se três vezes com éster acético. Secou-se as fases de éster acético reunidas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 113 mg da base livre. Destas, dissolveu-se 55 mg em THF (4 mL) e juntou-se, gota a gota, sob agitação 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (96 mg, dissolvida em 2 mL de THF). Após 4 h de agitação à TA, manteve-se em repouso durante a noite e separou-se depois, por filtração, o precipitado formado. Concentrou-se a água-mãe e purificou-se por meio de cromatografia preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Isolou-se 12 mg do composto desejado.

LCMS-Rt: 1,40 min. [M+H]: 431,3

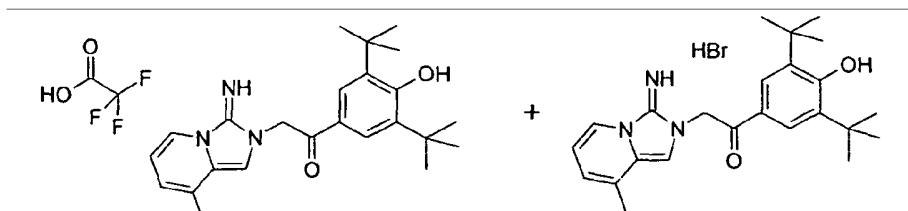
4b) 1-(3,5-di-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-1-fenil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético

Transformou-se 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-[(fenil-piridin-2-il-metil)-amino]-etanona-sal do ácido trifluoroacético (12 mg) em tolueno analogamente ao exemplo 1b). Obteve-se 3 mg do composto desejado.

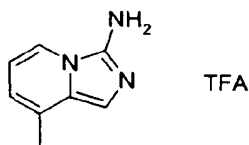
LCMS-Rt: 1,50 min. $[M+H^+]$: 456,2

Exemplo 5

1-(3,5-di-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético ou bromidrato



5a) 8-metil-Imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina como sal do ácido trifluoroacético



Dissolveu-se 2-aminometil-3-metil-piridina (500 mg) em tolueno absoluto (15 mL) e juntou-se, gota a gota, sob agitação brometo de cianogénio (455 mg, dissolvido em 5 mL de tolueno). Após uma hora, filtrou-se o precipitado por sucção e eliminou-se a água-mãe. Purificou-se o precipitado e o resíduo pegajoso do balão por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Isolou-se 191 mg do composto desejado como sal do ácido trifluoroacético.

LCMS-Rt: 0,68 min. $[M+H^+]$: 148,1

5b) 1-(3,5-di-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como bromidrato ou 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético

Dissolveu-se 8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina (30 mg como sal do ácido trifluoroacético) em THF absoluto (5 mL), misturou-se com base de Hünig (19 μ L) e juntou-se lentamente, gota a gota, 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (38 mg, dissolvida em 1,5 mL de THF absoluto). Após

2 horas de agitação à TA, manteve-se em repouso durante a noite e depois aqueceu-se para completar a reacção até aos 60 °C e juntou-se mais uma vez um pouco de brometo (4 mg). Filtrou-se o precipitado formado por sucção e secou-se. Obteve-se 8,5 mg do composto em título como bromidrato.

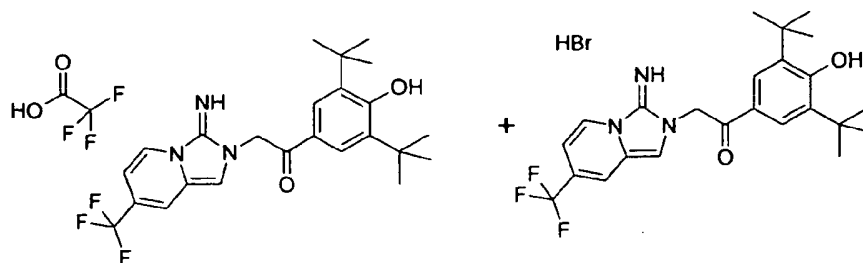
LCMS-Rt: 1,30 min. $[M+H^+]$: 394,2

Para se obter o sal do ácido trifluoroacético concentrou-se a água-mãe e purificou-se por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 23 mg do composto desejado como sal do ácido trifluoroacético.

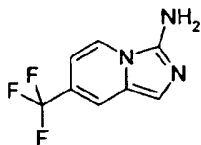
LCMS-Rt: 1,30 min. $[M+H^+]$: 394,2

Exemplo 6a e 6b

1-(3,5-di-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético (6a) ou bromidrato (6b)



6a) 7-Trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina



Dissolveu-se cloridrato C-(4-trifluorometil-piridin-2-il) de metilamina (600 mg) em água, misturou-se com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraiu-se depois três vezes com éster acético. Secou-se as fases de éster acético reunidas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 300 mg da base livre. Dissolveu-se esta em tolueno absoluto (15 mL) e juntou-se lentamente, gota a gota, brometo de cianogénio (191 mg, dissolvido em 5 mL de tolueno). Após 24 horas filtrou-se o precipitado formado por sucção, secou-se e purificou-se por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 168 mg do composto desejado como sal do ácido trifluoroacético.

LCMS-Rt: 0,76 min. $[M+H^+]$: 202,1

6b) 1-(3,5-di-terc-Butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético e bromidrato

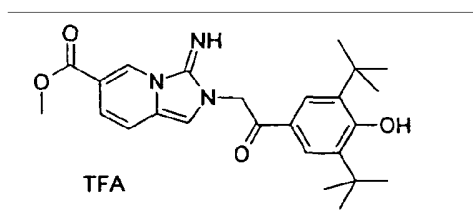
Transformou-se 7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina (25 mg) de acordo com o exemplo 5b). Obteve-se 11,6 mg do bromidrato e, após cromatografia, 9 mg do derivado do ácido trifluoroacético.

Sal de TFA: LCMS-Rt: 1,38 min. $[M+H^+]$: 448,2

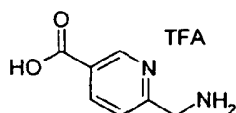
Sal de HBr: LCMS-Rt: 1,38 min. $[M+H^+]$: 448,2

Exemplo 7

Éster metílico do ácido 2-[2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético



7a) Trifluoroacetato do ácido 6-aminometil-nicotínico

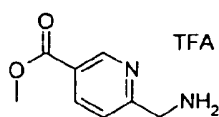


Dissolveu-se ácido 6-ciano-nicotínico como trifluoroacetato (1 g) em metanol (300 mL), misturou-se com níquel de Raney (0,224 g) e hidrogenou-se num autoclave oscilante a 80 °C, durante 20 h, sob 10 bar de pressão de hidrogénio. Subsequentemente filtrou-se a mistura, lavou-se o resíduo com uma mistura de água/metanol e concentrou-se o filtrado. Recolheu-se o resíduo com ACN/água e liofilizou-se. Obteve-se

500 mg de produto que estavam suficientemente limpos para serem empregues na próxima etapa.

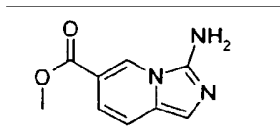
LCMS-Rt: 0,14 min. $[M+H^+]$: 153,1

7b) Éster metílico do ácido 6-aminometil-nicotínico como sal do ácido trifluoroacético



Dissolveu-se trifluoroacetato do ácido 6-aminometil-nicotínico (500 mg) em metanol (45 mL). Após adição de ácido sulfúrico concentrado (10 gotas), submeteu-se a solução a refluxo durante 24 h. Após arrefecimento, removeu-se o solvente e dissolveu-se o resíduo em água e purificou-se por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do ACN e liofilizou-se. Obteve-se 395 mg do composto desejado como sal do ácido trifluoroacético. LCMS-Rt: 0,27 min. $[M+H^+]$: 167,1

7c) Éster metílico do ácido 3-amino-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico



Dissolveu-se trifluoroacetato do éster metílico do ácido 6-aminometil-nicotínico (390 mg) em tolueno (35 mL) e misturou-se

com base de Hünig (230 µL). Juntou-se depois, lentamente, gota a gota, brometo de cianogénio (0,35 mL de uma solução 5 M em acetonitrilo). Após 3 h de agitação, removeu-se o solvente à TA e recolheu-se o resíduo com água e solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraiu-se três vezes com éster acético. Secou-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Recolheu-se depois o resíduo com pouca água, misturou-se com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraiu-se três vezes com éster acético. Secou-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 110 mg do composto desejado.

LCMS-Rt: 0,67 min. $[M+H^+]$: 192,1

7d) Éster metílico do ácido 2-[2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético

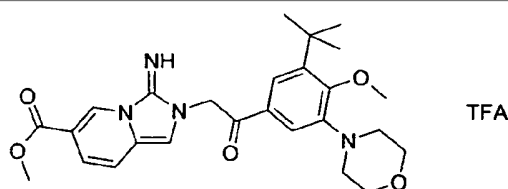
Dissolveu-se éster metílico do ácido 3-amino-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico (26 mg) em DMF absoluta (2,5 mL) e juntou-se lentamente, gota a gota, 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (45 mg, dissolvida em 1,5 mL de DMF absoluta). Após 5 horas de agitação, manteve-se a mistura reaccional durante a noite em repouso e juntou-se depois brometo adicional (10 mg, dissolvido em 0,5 mL de DMF absoluta) para completar a reacção. Após 2 h adicionais de agitação, removeu-se o solvente e purificou-se o resíduo por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se

do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 50 mg do composto desejado como sal do ácido trifluoroacético.

«LCMS-Rt: 1,30 min. $[M+H^+]$: 438,3

Exemplo 8

Éster metílico do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético

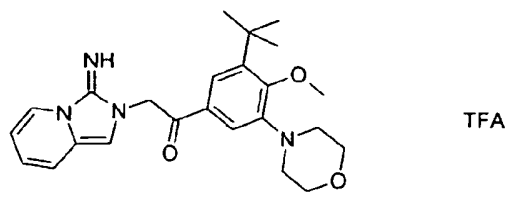


Dissolveu-se éster metílico do ácido 3-amino-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico (20 mg) em DMF absoluta (1 mL) e juntou-se lentamente, gota a gota, 2-bromo-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (45 mg, dissolvida em 1 mL de DMF absoluta; preparada segundo o documento WO 2004/078721). Após 4 h de agitação à TA, aqueceu-se ainda uma hora até aos 40 °C. Manteve-se a mistura reaccional em repouso durante o fim-de-semana e removeu-se depois o solvente no alto vácuo. Purificou-se o resíduo por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 40 mg do composto desejado como sal do ácido trifluoroacético.

LCMS-Rt: 1,27 min. $[M+H^+]$: 481,2

Exemplo 9

1-(3-terc-Butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético

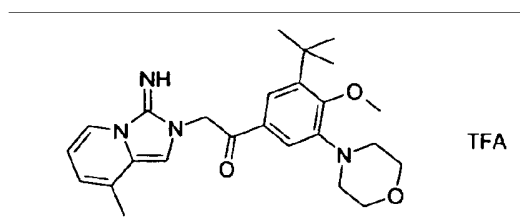


Dissolveu-se imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina como sal do ácido trifluoroacético (16 mg, exemplo 1c) em DMF absoluta (1 mL), misturou-se com base de Hünig (31 µL) e juntou-se lentamente, gota a gota, 2-bromo-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (45 mg, dissolvida em 1 mL de DMF absoluta; preparada segundo o documento WO 2004/078721). Após 2 h de agitação à TA, manteve-se em repouso durante a noite e removeu-se depois o solvente no alto vácuo. Purificou-se o resíduo por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 12 mg do composto desejado como sal do ácido trifluoroacético.

LCMS-Rt: 1,28 min. [M+H⁺]: 423,3

Exemplo 10

1-(3-terc-Butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético

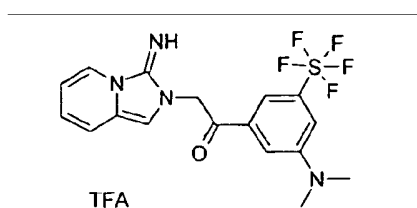


Dissolveu-se 8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina como sal do ácido trifluoroacético (30 mg, exemplo 5a) em DMF absoluta (2 mL), misturou-se com base de Hünig (19 µL) e juntou-se lentamente, gota a gota, 2-bromo-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (43 mg, dissolvida em 1 mL de DMF absoluta; preparada segundo o documento WO 2004/078721). Após 4,5 h, juntou-se brometo adicional (4 mg em 0,1 mL de DMF) para completar a reacção. Após 3 h adicionais de agitação, manteve-se em repouso durante a noite e removeu-se depois o solvente no alto vácuo. Purificou-se o resíduo por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 26 mg do composto desejado como sal do ácido trifluoroacético.

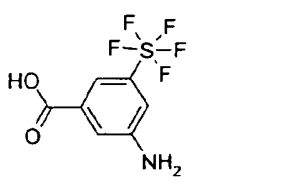
LCMS-Rt: 1,33 min. [M+H⁺]: 437,1

Exemplo 11

1-(3-Dimetilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético



11a) Ácido 3-amino-5-pentafluorossulfanil-benzóico

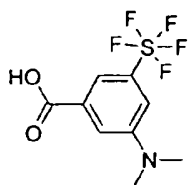


Dissolveu-se ácido 3-pentafluorossulfanil-benzóico (3,0 g) em ácido nítrico fumegante (20 mL) e agitou-se à TA sob exclusão de humidade. Juntou-se depois ácido sulfúrico concentrado (1,5 mL) e agitou-se a 75 °C. Após 6 h de agitação a 75 °C, manteve-se em repouso durante a noite, juntou-se depois ácido sulfúrico adicional (1,5 mL) e aqueceu-se 8 h até aos 75 °C. Após repouso durante a noite, juntou-se à água gelada e agitou-se 2 h. Completou-se a cristalização que se iniciou durante a noite no frigorífico. Filtrou-se depois o precipitado por sucção e secou-se no alto vácuo. Obteve-se 2,7 g de 3-pentafluorossulfanil-5-nitro-benzóico. Foi possível obter 530 mg adicionais, a partir da água-mãe, após tripla extracção com cloreto de metileno, secagem das fases de cloreto de metileno reunidas sobre sulfato de magnésio e concentração do solvente.

Subsequentemente dissolveu-se os 2,7 g em metanol (70 mL), juntou-se níquel de Raney (aproximadamente 500 mg) e hidrogenou-se sob atmosfera de hidrogénio (balão de hidrogénio). Após 2 h, separou-se o catalisador por filtração e lavou-se bem o resíduo do filtro com metanol. Concentrou-se o filtrado e secou-se no alto vácuo. Obteve-se 2,3 g de produto bruto, que se transformou directamente na próxima etapa.

LCMS-Rt: 1,21 min. $[M+H^+]$: 264,0

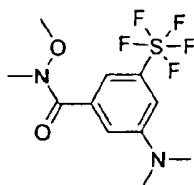
11b) Ácido 3-dimetilamino-5-pentafluorossulfanil-benzóico



Colocou-se respectivamente ácido 3-amino-5-pentafluorossulfanil-benzóico (800 mg), ácido fórmico (12 mL) e solução a 37% de formalina (8 mL) em dois recipientes de microondas. Aqueceu-se depois ambos os recipientes durante 30 min. até aos 110 °C. Após arrefecimento, reuniu-se as soluções e juntou-se a água gelada. Após tripla extracção com éster acético, secou-se as fases orgânicas reunidas com sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 1,76 g do composto em título, que se transformaram directamente na próxima etapa.

LCMS-Rt: 1,48 min. $[M+H^+]$: 292,0

11c) 3-Dimetilamino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluoro-sulfanil-benzamida



Dissolveu-se ácido 3-dimetilamino-5-pentafluorossulfanil-benzóico (1,0 g) em cloreto de metileno (60 mL). Sob agitação, juntou-se cloreto de tionilo (5 mL) e agitou-se durante 2 h à TA. Aqueceu-se subsequentemente durante 3 h a refluxo para completar a reacção. Após arrefecimento, removeu-se o solvente, dissolveu-se o resíduo em cloreto de metileno (50 mL), misturou-se com cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina e juntou-se base de Hünig (1 mL). Após uma hora de agitação, removeu-se o solvente, recolheu-se o resíduo com éster acético e lavou-se 5 vezes com água. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 980 mg do composto em título, que se transformaram directamente na próxima etapa.

LCMS-Rt: 1,53 min. $[M+H^+]$: 335,0

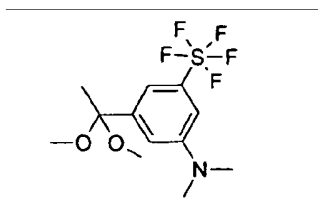
11d) 1-(3-Dimetilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-
etanona



Dissolveu-se 3-dimetilamino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorossulfanil-benzamida (980 mg) em THF absoluto (50 mL) e juntou-se, gota a gota, a 0 °C, sob agitação, solução de brometo de metilmagnésio (2,1 mL; solução 3 M em éter dietílico). Terminada a adição, retirou-se o banho de gelo e agitou-se 1 h à TA. Juntou-se mais solução de brometo de metilmagnésio (0,3 mL) para completar a reacção e agitou-se 2 h adicionais. Após repouso durante a noite no frigorífico, misturou-se a mistura reaccional sob arrefecimento com ácido clorídrico 1 N. Após adição de água e éster acético, extraiu-se ainda duas vezes com éster acético, secou-se as fases orgânicas reunidas com sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por meio de cromatografia em sílica gel (n-heptano/éster acético 100/0 para 50/50 em 30 min). Reuniu-se as fracções contendo produto, retirou-se o solvente e secou-se o resíduo no alto vácuo. Obteve-se 650 mg do composto em título.

LCMS-Rt: 1,69 min. [M+H⁺]: 290,0

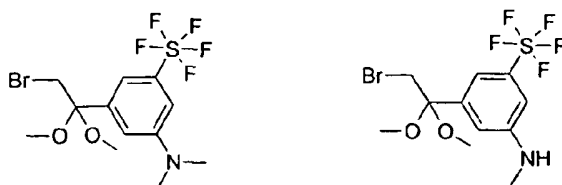
11e) [3-(1,1-Dimetoxi-etil)-5-pentafluorossulfanil-fenil]-
dimetil-amina



Dissolveu-se 1-(3-dimetilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-etanona (650 mg) em metanol (50 mL) e misturou-se, sob agitação, com ortoformiato de trimetilo (715 mg) e ácido DL-10-canforsulfônico (10 mg). Após 3 h de agitação, juntou-se mais ortoformiato (200 mg), agitou-se durante 2 h e manteve-se depois em repouso durante a noite. Removeu-se depois o solvente e secou-se o resíduo no alto vácuo. Obteve-se 730 mg de produto bruto que foram transformados directamente na próxima etapa.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7,01 (1 H); 6,79 (1 H); 6,93 (1H); 3,10 (6 H); 2,98 (6 H); 1,47 (3 H)

11f) [3-(2-Bromo-1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorossulfanil-fenil]-dimetil-amina e [3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorossulfanil-fenil]-metil-amina



Dissolveu-se [3-(1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorossulfanil-fenil]-dimetil-amina (730 mg) numa mistura de metanol (15 mL) e THF (15 mL). Acrescentou-se, sob agitação, tribrometo de fenil-trimetilo (818 mg). Após 3 h, juntou-se mais tribrometo de fenil-trimetilo (205 mg) para completar a reacção e agitou-se durante 2 h a 60 °C. Após repouso durante a noite, juntou-se solução de tiosulfato de sódio, água e éster acético. Extraiu-se a fase aquosa ainda três vezes com éster acético. Secou-se os extractos reunidos com sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por meio de cromatografia em sílica gel (n-heptano/éster acético 100/0 para 50/50 em 30 min.). Reuniu-se as fracções contendo produto, retirou-se o solvente e secou-se o resíduo no alto vácuo. Obteve-se 490 mg do composto dimetilamino e 144 mg do composto monometilamino.

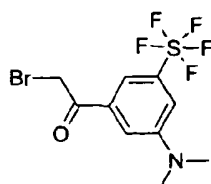
Derivado de dimetilamina:

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7,14 (1 H); 7,00 (1 H); 6,95 (1H); 3,85 (2 H); 3,14 (6 H); 2,99 (6 H)

Derivado de monometilamina:

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7,02 (1 H); 6,91 (1 H); 6,84 (1H); 6,34 (1H); 3,80 (2 H); 3,14 (6 H); 2,71 (3 H)

11g) 2-Bromo-1-(3-dimetilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-etanona



Suspendeu-se [3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorossulfanil-fenil]-dimetil-amina (230 mg) em água (2,3 mL) e juntou-se depois, gota a gota, sob arrefecimento, ácido sulfúrico concentrado (2,3 mL). Após 2 h de agitação à TA, diluiu-se com água (20 mL) e extraiu-se três vezes com éster acético. Lavou-se as fases orgânicas reunidas duas vezes com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em acetonitrilo/água, congelou-se e liofilizou-se durante a noite. Obteve-se 170 mg do composto desejado.

LCMS-Rt: 1,80 min. [M+H⁺]: 367,9; 369,9

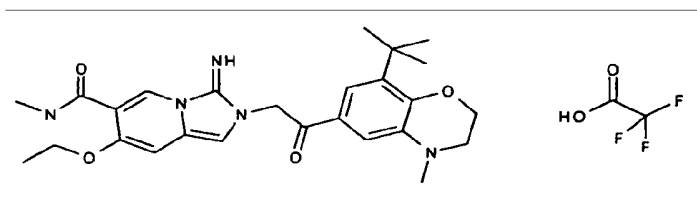
11h) 1-(3-Dimetilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético

Dissolveu-se imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina como sal do ácido trifluoroacético (20 mg, exemplo 1 c) em THF absoluto (5 mL) e juntou-se 2-bromo-1-(3-dimetilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-etanona (29 mg) e base de Hünig (14 µL). Após 6 h de agitação à TA e repouso durante a noite,

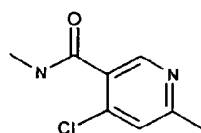
adicionou-se água e extraiu-se três vezes com éster acético. Secou-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 18 mg do composto desejado como sal do ácido trifluoroacético. LCMS-Rt: 1,21 min. $[M+H^+]$: 421,0

Exemplo 12

Metilamida do ácido 2-[2-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino=2,3-di-hidroimidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético



12a) 4-Cloro-6,N-dimetil-nicotinamida

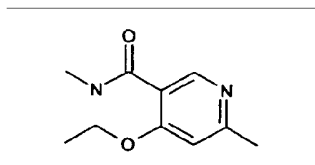


Dissolveu-se ácido 4-hidroxi-6-metilnicotínico (5 g) em DCM absoluto (30 mL) e misturou-se com 10 gotas de DMF. Nesta mistura juntou-se cuidadosamente, gota a gota, cloreto de oxalilo (15 mL). Após quatro horas de agitação e repouso durante

a noite, removeu-se o solvente e ligou-se ao alto vácuo para secagem adicional. Dissolveu-se o cloreto de 4-cloro-6-metil-nicotinoílo (8 g) obtido em DCM absoluto (160 mL). Após arrefecimento até aos 0 °C, juntou-se, gota a gota, ao longo de 15 min, uma solução metanólica a 40% de metilamina (66 mL). Após remoção da fonte de arrefecimento, agitou-se ainda posteriormente durante 2 h à TA. Após adição de água (150 mL), extraiu-se com DCM (três vezes). Secou-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 4,4 g do composto desejado.

LCMS-Rt: 0,34 min. $[M+H^+]$: 185,1

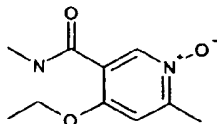
12b) 4-Etoxi-6,N-dimetil-nicotinamida



Dissolveu-se 4-cloro-6,N-dimetil-nicotinamida (2,4 g), sob agitação, em etanol absoluto (40 mL) e misturou-se com etilato de sódio (1,8 g). Após 4 h de agitação à TA, manteve-se em repouso durante a noite. Após adição de água, extraiu-se 3 vezes com DCM. Secou-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 2,2 g do composto desejado.

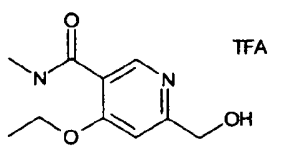
LCMS-Rt: 0,32 min. $[M+H^+]$: 195,1

12c) 4-Etoxi-6,N-dimetil-1-oxi-nicotinamida



Dissolveu-se 4-etoxi-6,N-dimetil-nicotinamida (2,2 g) em clorofórmio (160 mL), e misturou-se, em porções, sob arrefecimento com gelo e agitação com ácido meta-cloroperbenzóico (2,7 g). Após remoção do banho de gelo, agitou-se posteriormente durante 4 h e manteve-se em repouso durante a noite. Após adição de solução de carbonato de sódio a 5%, extraiu-se três vezes com clorofórmio. Secou-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se, de modo que se obteve 979 mg de produto bruto. Submeteu-se este à cromatografia através de sílica gel (gradiente de DCM/MeOH). Reuniu-se as fracções contendo produto e levou-se à secura. Obteve-se 717 mg do composto procurado. Liofilizou-se a fase aquosa durante a noite e agitou-se o resíduo com DCM. Após filtração, levou-se à secura. O resíduo correspondeu a 720 mg adicionais do produto desejado. LCMS-Rt: 0,52 min. $[M+H^+]$: 211,1

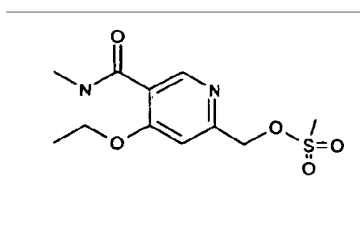
12d) 4-Etoxi-6-hidroximetil-N-metil-nicotinamida como sal do ácido trifluoroacético



Dissolveu-se, sob agitação, 4-etoxi-6,N-dimetil-1-oxi-nicotinamida (720 mg) em DCM absoluto (45 mL) e misturou-se com anidrido do ácido trifluoroacético (4,8 mL). Após agitação à TA, manteve-se em repouso durante a noite e subsequentemente removeu-se 75% do solvente. Misturou-se o resíduo com solução saturada de cloreto de sódio e ajustou-se a pH 9 com carbonato de potássio. Após extracção com DCM (três vezes), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto bruto por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 696 mg do composto desejado.

LCMS-Rt: 0,25 min. $[M+H^+]$: 211,1

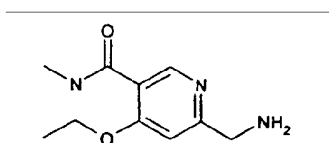
12e) Éster 4-etoxi-5-metilcarbamoil-piridin-2-ilmetílico do ácido metanossulfónico



Recolheu-se 4-etoxi-6-hidroximetil-N-metil-nicotinamida (696 mg como sal do ácido trifluoroacético) em pouco DCM,

misturou-se com solução saturada de cloreto de sódio e ajustou-se a pH 9 com carbonato de potássio sólido. Após extracção com DCM (três vezes), secou-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 445 mg do composto livre de TFA. Dissolveu-se este em CM absoluto (30 mL) e misturou-se sucessivamente com anidrido do ácido metanossulfônico (1,3 g dissolvido em 5 mL de DCM absoluto) e trietilamina (1,44 mL). Após 2 h, juntou-se água e solução saturada de cloreto de sódio. Após extracção com DCM (3 vezes), secou-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Para a remoção extensiva da trietilamina extraiu-se novamente o resíduo na presença de ácido cítrico a 10%. Obteve-se 485 mg do composto desejado. LCMS-Rt: 0,72 min. $[M+H^+]$: 289,0

12f) 6-Aminometil-4-etoxi-N-metil-nicotinamida

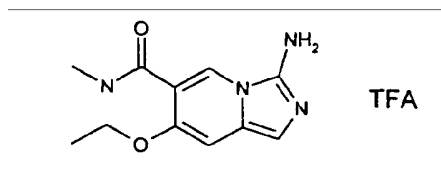


À TA e sob agitação, dissolveu-se, ao longo de 10 min., éster 4-etoxi-5-metilcarbamoil-piridin-2-ilmetílico do ácido metanossulfônico (436 mg), em MeOH absoluto (7 mL), juntou-se, gota a gota, a uma solução metanólica de amoníaco (7,1 mL; 7N) num recipiente de microondas. Após repouso durante a noite, removeu-se o solvente e purificou-se o resíduo por meio de preparativa HPLC. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Misturou-se o produto com solução saturada de cloreto de sódio e ajustou-se à

alcalinidade com carbonato de potássio. Após extração com cloreto de metileno, secou-se as fases orgânicas reunidas com sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 71 mg do composto em título.

LCMS-Rt: 0,27 min. $[M+H^+]$: 210,1

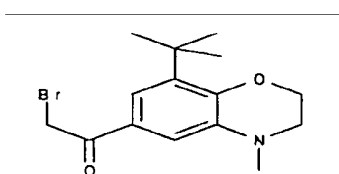
12g) Metilamida do ácido 3-amino-7-etoxi-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético



Colocou-se previamente 6-aminometil-4-etoxi-N-metil-nicotinamida (68 mg) dissolvida em tolueno absoluto (10 mL). À TA, sob agitação e atmosfera de argon, misturou-se depois, gota a gota, com brometo de cianogénio (48 mg), dissolvido em tolueno absoluto (1 mL). Após quatro h de agitação à TA retirou-se o solvente sob pressão reduzida, agitou-se o resíduo com cloreto de metileno e separou-se o material insolubilizado por filtração. Levou-se o filtrado à secura e purificou-se subsequentemente por meio de HPLC preparativa. Extraiu-se novamente o resíduo do filtro com cloreto de metileno e purificou-se igualmente o resíduo obtido após filtração por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto e removeu-se o acetonitrilo sob pressão reduzida. Após liofilização, obteve-se 15 mg do composto em título a par de 21 mg de material de partida.

LCMS-Rt: 0,69 min. $[M+H^+]$: 235,0

12h) 2-Bromo-1-(8-terc-butil-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona



Aqueceu-se 1-(8-terc-butil-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona (250 mg, comprada na Chembiotek, Índia) numa mistura de ácido acético (4 mL) e tolueno (8 mL) aos 50 °C até 55 °C. A esta temperatura, juntou-se cuidadosamente, gota a gota, bromo (200 mg dissolvido em ácido acético). Após 2,5 h, retirou-se o aquecimento, misturou-se à TA com água gelada e extraiu-se três vezes com tolueno. Secou-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto bruto através de sílica gel, de modo que se obteve 65 mg do composto desejado, a par de 43 mg adicionais de produto que estavam ligeiramente contaminados e 37 mg de educto.

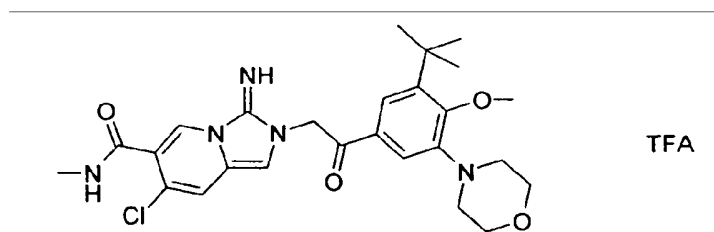
LCMS-Rt: 1,81 min. $[M+H^+]$: 326,0; 328,0

12i) Metilamida do ácido 2-[2-(8-terc-butil-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético

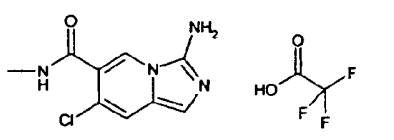
Misturou-se, sob agitação e árgon, metilamida do ácido 3-amino-7-etoxi-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético (12 mg) em DMF absoluta (3 mL) com base de Hünig (6,3 µL). Subsequentemente juntou-se, gota a gota, 2-bromo-1-(8-terc-butil-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona (12,5 mg) dissolvida em DMF absoluta (0,5 mL) à solução. Após 2,5 h de agitação à TA, aqueceu-se durante 30 min. até aos 40 °C e manteve-se subsequentemente em repouso durante a noite. Retirou-se depois o solvente no alto vácuo e purificou-se o resíduo por meio de HPLC preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto e removeu-se o acetonitrilo sob pressão reduzida. Após liofilização obteve-se 10 mg do composto em título. LCMS-Rt: 1,24 min. [M+H⁺]: 480,2

Exemplo 13

Metilamida do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-cloro-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético



13a) Metilamida do ácido 3-amino-7-cloro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético



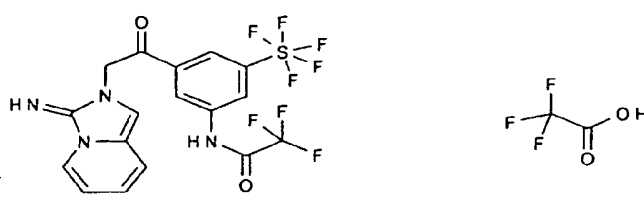
Sintetizou-se a metilamida do ácido 3-amino-7-cloro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico analogamente ao exemplo 12 a-g), em que se omitiu o passo 12b). Obteve-se 9 mg do composto em título. LCMS-Rt: 0,32 min. [M+H⁺]: 225,0

13b) Metilamida do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-cloro-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético

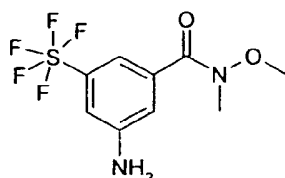
Analogamente ao descrito no exemplo 12, acoplou-se a metilamida do ácido 3-amino-7-cloro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico (9 mg como sal do TFA), na presença de base de Hünig, com 2-bromo-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (10 mg, preparada segundo o documento WO 2004/078721). Obteve-se 4 mg do composto em título. LCMS-Rt: 1,24 min. $[M+H^+]$: 514,2

Exemplo 14

2,2,2-Trifluoro-N-{3-[2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridino-2-il)-acetil]-5-pentafluorossulfanil-fenil}-acetamida como sal do ácido trifluoroacético



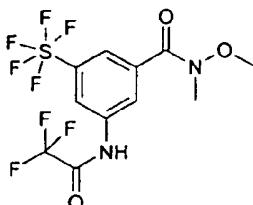
14a) 3-Amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorossulfanil-benzamida



Dissolveu-se ácido 3-amino-5-pentafluorossulfanil-benzóico (200 mg, exemplo 11a) em cloreto de metileno (12 mL). Juntou-se sucessivamente, sob agitação: N,O-dimetil-hidroxilamina x HCl (148 mg), anidrido do ácido 1-propanofosfórico (242 mg) e trietilamina (292 µL). Agitou-se a solução límpida durante 4 h à TA e manteve-se em repouso durante o fim-de-semana. Para o processamento, concentrou-se a mistura reaccional, recolheu-se o resíduo em éster acético e extraiu-se duas vezes com solução de hidrogenossulfato de potássio. Depois de a fase éster acético ter sido subsequentemente extraída, duas vezes, com solução de carbonato de sódio, secou-se a mesma sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto bruto obtido por meio de cromatografia preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo, ajustou-se à basicidade com solução saturada de hidrogencarbonato de sódio e extraiu-se três vezes com éster acético. Secou-se os extractos reunidos sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 77 mg do composto desejado.

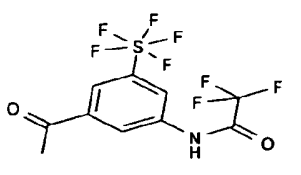
LCMS-Rt: 1,30 min. [M+H⁺]: 307,0

14b) N-Metoxi-N-metil-5-pentafluorossulfanil-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzamida



Dissolveu-se 3-amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorossulfanil-benzamida (77 mg) em cloreto de metileno (3 mL) e, sob agitação, adicionou-se trietilamina (42 µL) seguida de anidrido do ácido trifluoroacético (45 µL) sob exclusão de humidade. Após 3 h de agitação à TA e repouso durante a noite, juntou-se água e solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, separou-se as fases e lavou-se a fase de cloreto de metileno ainda três vezes com água, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Empregou-se o produto obtido (86 mg) sem purificação adicional na próxima etapa. LCMS-Rt: 1,53 min. $[M+H^+]$: 403,0

14c) N-(3-Acetil-5-pentafluorossulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

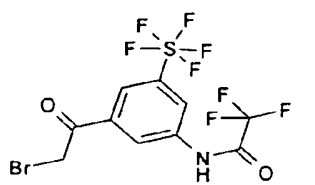


Dissolveu-se N-metoxi-N-metil-5-pentafluorossulfanil-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzamida (20 mg) em THF absoluto

(2 mL) e agitou-se à TA com solução de hexmetildi-silazano de lítio (45 µL, 1 M em THF) 30 min. A 0 °C juntou-se depois, gota a gota, sob agitação, solução de brometo de metilmagnésio (17 µL, 3 M em éter dietílico). Após 1 h de agitação à TA juntou-se, gota a gota, sob arrefecimento, ácido clorídrico 1 N, seguido de água e éster acético. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa ainda duas vezes com éster acético. Secou-se as fases de éster acético reunidas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 17 mg de produto bruto. Depois de se ter transformado N-metoxi-N-metil-5-pentafluorossulfanil-3-(2,2,2-trifluoracetilamino)-benzamida (60 mg) adicional do modo descrito (produto bruto obtido: 60 mg), reuniu-se os produtos brutos e purificou-se por meio de cromatografia preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo, ajustou-se à basicidade com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraiu-se três vezes com éster acético. Secou-se os extractos reunidos sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 37 mg do composto desejado.

LCMS-Rt: 1,61 min. [M+H⁺]: 358,0

14d) N-[3-(2-Bromo-acetil)-5-pentafluorossulfanil-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida



Colocou-se previamente N-(3-acetil-5-pentafluorossulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (20 mg) dissolvida em ácido acético glacial (1 mL) e juntou-se lentamente, gota a gota, bromo (9 mg) dissolvido em ácido acético glacial (90 μ L). Após 30 min. de agitação à TA, aqueceu-se durante 1 h até aos 60 °C. Após arrefecimento até à TA, diluiu-se o ácido acético glacial com muita água e extraiu-se três vezes com éster acético. Lavou-se os extractos reunidos com solução de hidrogenocarbonato de sódio até ficarem livres de ácido, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Empregou-se o produto bruto obtido (24 mg) sem purificação adicional na próxima etapa. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) [ppm]: 8,45 [1H], 8,35 [1H], 8,25 [1H], 4,45 [s, 2H]

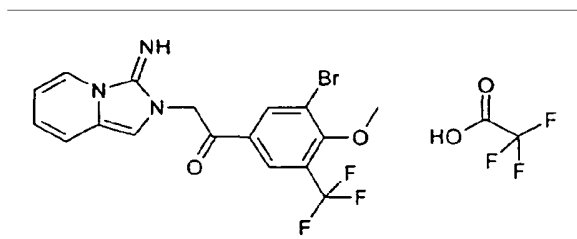
14e) 2,2,2-Trifluoro-N-{3-[2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-acetil]-5-pentafluorossulfanil-fenil}-acetamida como sal do ácido trifluoroacético

Dissolveu-se trifluoroacetato de imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina (20 mg, exemplo 1c) em THF absoluto (4 mL) e juntou-se, sob agitação, N-[3-(2-bromo-acetil)-5-pentafluoro-sulfanil-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (26 mg). Após adição de DIPEA (10 μ L), agitou-se durante 1 h à TA e manteve-se durante a noite

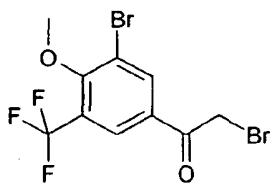
em repouso. Em seguida misturou-se a mistura reaccional com água, extraiu-se três vezes com éster acético e secou-se as fases de éster acético reunidas com sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo oleoso por meio de cromatografia preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 7 mg do composto desejado. LCMS-Rt: 1,22 min. $[M+H]^+$: 489,0

Exemplo 15

1-(3-Bromo-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético



15a) 2-Bromo-1-(3-bromo-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-
etanona



Colocou-se previamente uma mistura de água (0,4 mL) e ácido sulfúrico concentrado (0,4 mL) e, à TA, juntou-se 4-metoxi-3-trifluorometil-acetofenona (100 mg). Subsequentemente introduziu-se bromato de potássio (77 mg), em porções, sob agitação. Após 4 h de agitação, colocou-se a mistura reaccional durante a noite no congelador. Em seguida misturou-se com água e éster acético e extraiu-se a fase aquosa três vezes com éster acético. Secou-se as fases de éster acético reunidas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se previamente o produto bruto através de sílica gel (gradiente de n-heptano/éster acético) e purificou-se subsequentemente para finalização por meio de cromatografia preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e extraiu-se três vezes com éster acético. Secou-se os extractos reunidos sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 12 mg do composto desejado.

LCMS-Rt: 1,74 min. $[M+H^+]$: 374,8 (50%), 376,9 (100%), 378,8 (45%)

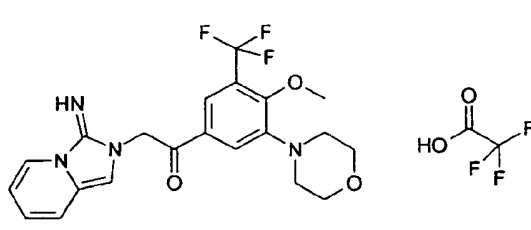
15b) 1-(3-Bromo-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético

Colocou-se previamente trifluoroacetato de imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina (8 mg, exemplo 1c), em conjunto com base de Hünig (5,5 µL), em DMF absoluta (0,5 mL) à TA. Juntou-se, gota a gota, sob agitação, 2-bromo-1-(3-bromo-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-etanona (12 mg, dissolvida em 0,5 mL de DMF absoluta). Após 3,5 h de agitação à TA, removeu-se o solvente e purificou-se o resíduo por meio de cromatografia preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 4 mg do composto desejado.

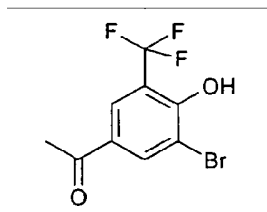
LCMS-Rt: 1,21 min. [M+H⁺]: 428,0; 430,0

Exemplo 16

2-(3-Imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometilfenil)-etanona como sal do ácido trifluoroacético



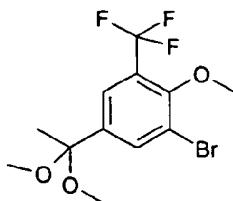
16a) 1-(3-Bromo-4-hidroxi-5-trifluorometilfenil)-etanona



Colocou-se previamente 4-hidroxi-3-(trifluorometil)-acetofenona (4 g) em acetonitrilo (150 mL) e juntou-se, gota a gota, a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, N-bromossuccinimida (4,5 g, dissolvida em 100 mL de acetonitrilo). Terminada a adição, retirou-se o banho de frio e agitou-se posteriormente durante 5 h. Após repouso durante a noite, reduziu-se o volume de solvente para um quarto e misturou-se o resíduo com n-heptano/água. Após separação da fase orgânica, lavou-se a mesma uma vez com solução a 5% de tiosulfato de sódio e uma vez com água. Filtrou-se o precipitado assim formado (6,9 g) por sucção e transformou-se directa e adicionalmente na próxima etapa.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) [ppm]: 11,3 [br, 1H], 8,37 [1H], 8,06 [1H], 2,57 [s, 3H]

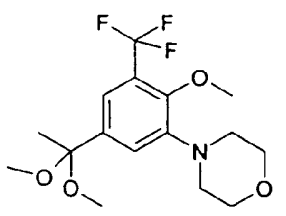
16b) 1-Bromo-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-benzeno



Dissolveu-se 1-(3-bromo-4-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-etanona (6,8 g) em metanol absoluto (50 mL) e misturou-se sucessivamente com ácido DL-10-canforsulfônico (111 mg) e ortoformiato de trimetilo (8 mL). Após 2 h de agitação à TA, juntou-se DMF (75 mL) e carbonato de potássio (5,0 g), seguido de iodometano (3 mL). Após 6 h de agitação, manteve-se a mistura em repouso durante a noite e misturou-se com uma mistura 1:1 de n-heptano/água. Após separação da fase orgânica, extraiu-se mais uma vez com n-heptano e secou-se depois as fases de heptano reunidas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 7 g do produto desejado.

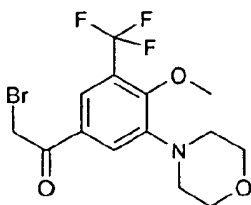
RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7,92 [1H], 7,64 [1H], 3,90 [s, 3H], 3,09 [s, 6H], 1,50 [s, 3H]

16c) 4-[5-(1,1-Dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-fenil]-morfolina



Colocou-se previamente 1-bromo-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-benzeno (2 g) e atravessou-se com árgon, sob agitação, durante 0,5 h. Misturou-se subsequentemente com acetato de Pd(II) (13 mg), BINAP (54 mg) e terc-butilato de sódio (784 mg), seguido de morfolina (0,6 mL). Agitou-se a mistura obtida 8 h, a 85 °C, sob árgon e, após repouso durante a noite à TA, agitou-se 8 h adicionais a 85 °C e manteve-se em repouso durante a noite. Removeu-se depois o solvente e purificou-se o resíduo através de sílica gel (gradiente de n-heptano-éster acético). Obteve-se 468 mg do produto desejado. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7,26 [1H], 7,23 [1H], 3,88 [s, 3H], 3,78 [m, 4H], 3,10 [s, 6H], 3,06 [m, 4H], 1,47 [s, 3H]

16d) 2-Bromo-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-etanona



Colocou-se previamente 4-[5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-fenil]-morfolina (460 mg) em THF absoluto (4 mL)

e metanol (1,6 mL) e, sob agitação a 7 °C, adicionou-se brometo de fenil-trimetil-amônio (530 mg). Retirou-se depois o banho de frio e agitou-se 8 h. Após repouso durante a noite, misturou-se com solução a 5% de tiosulfato de sódio (0,8 mL) e água (4 mL). Extraíu-se a fase aquosa três vezes com éster acético e secou-se os extractos de éster acético reunidos sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em acetonitrilo (15 mL) e misturou-se com uma mistura (5 mL) de acetonitrilo (90 partes), água (10) e TFA (0,05), bem como com TFA adicional (0,5 mL). Manteve-se esta mistura em agitação durante aproximadamente 4 h à TA. Removeu-se depois o solvente e misturou-se o resíduo com água, neutralizou-se com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, extraíu-se três vezes com éster acético e secou-se as fases de éster acético reunidas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo através de sílica gel (gradiente de n-heptano-éster acético). Após reunião das fracções contendo produto levou-se à secura. Obteve-se 200 mg do composto desejado. LCMS-Rt: 1,67 min. $[M+H^+]$: 382,0; 384,0

16e) 2-(3-Imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-etanona como sal do ácido trifluoroacético

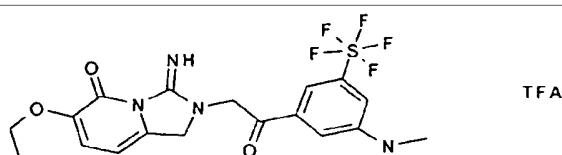
Dissolveu-se, sob agitação, trifluoroacetato de imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina (30 mg, exemplo 1c) em DMF absoluta (4 mL) e juntou-se DIPEA (20 µL). Depois de se ter juntado lentamente, gota a gota, ao longo de 15 min., 2-bromo-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-etanona (51 mg, dissolvida em 1 mL de DMF) deixou-se em agitação durante 3,5 h à TA. Após repouso durante a noite, removeu-se o solvente e

purificou-se o resíduo por meio de cromatografia preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 35 mg do composto desejado.

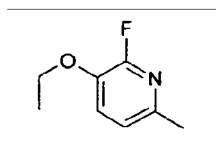
LCMS-Rt: 1,17 min. $[M+H]^+$: 435,1

Exemplo 17

6-Etoxi-3-imino-2-[2-(3-metilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-di-hidro-1H-imidazo[1,5-a]-piridin-5-ona como sal do ácido trifluoroacético



17a) 3-Etoxi-2-fluoro-6-metil-piridina

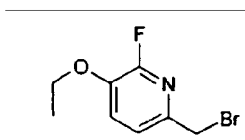


Colocou-se previamente 2-fluoro-3-hidroxi-6-picolina (500 mg) em DMF absoluta (20 mL) e adicionou-se carbonato de potássio (1 g). Em seguida juntou-se, gota a gota, sob agitação, iodeto de etilo (0,6 mL) e agitou-se durante 1 h. Subsequentemente adicionou-se água e éster acético à mistura reaccional. Após separação da fase orgânica, extraiu-se mais

três vezes com éster acético. Secou-se os extractos reunidos sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Transformou-se o produto bruto obtido (477 mg) directamente na próxima etapa.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) [ppm]: 7,52 [dd, 1H], 7,10 [d, 1H], 4,10 [q, 2H], 2,32 [s, 3H], 1,33 [t, 3H]

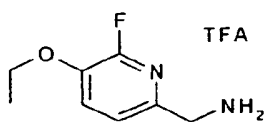
17b) 6-Bromometil-3-etoxi-2-fluoro-piridina



Colocou-se previamente 3-etoxi-2-fluoro-6-metil-piridina (400 mg) em tetracloreto de carbono (30 mL) e, após adição de N-bromossuccinimida (505 mg) e 2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo) (85 mg), aqueceu-se a mistura reaccional durante 7 h a refluxo. Após repouso durante a noite à TA, misturou-se com água e extraiu-se três vezes com diclorometano. Secou-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo através de sílica gel (gradiente de n-heptano-éster acético). Após a reunião das fracções contendo produto, levou-se à secura. Obteve-se 393 mg do composto desejado.

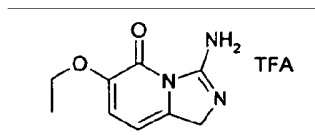
LCMS-Rt: 1,40 min. $[\text{M}+\text{H}^+]$: 233,9; 235,9

17c) C-(5-Etoxi-6-fluoro-piridin-2-il)-metilamina como sal do ácido trifluoroacético



Dissolveu-se 6-bromometil-3-etoxi-2-fluoro-piridina (390 mg) em clorofórmio (50 mL) e misturou-se sob agitação com hexametenotetramina (234 mg). Após 1 h de agitação a 50 °C, retirou-se o solvente e recolheu-se o resíduo com etanol absoluto (35 mL). Após adição de ácido clorídrico concentrado (1 mL), agitou-se 3 h a 50 °C e manteve-se depois durante a noite em repouso à TA. Após separação por evaporação do solvente, recolheu-se o resíduo com água e liofilizou-se. Purificou-se uma parte do produto bruto por meio de cromatografia preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 134 mg do composto desejado. LCMS-Rt: 0,48 min. $[M+H^+]$: 171,1

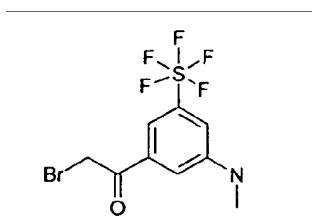
17d) 3-Amino-6-etoxi-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona como sal do ácido trifluoroacético



Recolheu-se trifluoroacetato de C-(5-etoxi-6-fluoro-piridin-2-il)-metilamina (134 mg) com pouca água, misturou-se com 1,5 mL de solução saturada de cloreto de sódio, ajustou-se à alcalinidade com carbonato de potássio (47 mg) e extraiu-se

depois a fase aquosa três vezes com DCM. Secou-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Recolheu-se o resíduo com tolueno absoluto (8 mL) e dissolveu-se sob agitação. Misturou-se depois, gota a gota, com uma solução de brometo de cianogénio (0,18 mL, 5 M em acetonitrilo). Após 1,5 h, retirou-se o solvente e purificou-se o resíduo por meio de cromatografia preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Repetiu-se três vezes a liofilização com água na presença de TFA (0,05%). Em seguida obteve-se 55 mg do composto desejado. LCMS-Rt: 0,31 min. $[M+H^+]$: 194,1

17e) 2-Bromo-1-(3-metilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-etanona



Suspendeu-se [3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorossulfanil-fenil]-metil-amina (400 mg, preparada tal como descrito no exemplo 11f)) em água (4 mL) e juntou-se depois, gota a gota, sob agitação e arrefecimento, ácido sulfúrico concentrado (4 mL). Após 4 h de agitação à TA, verteu-se a mistura sobre água gelada e ajustou-se cuidadosamente a pH 8 com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Extraíu-se depois 3 vezes com éster acético e secou-se os extractos reunidos sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 312 mg de produto bruto. Purificou-se 100 mg deste por meio de cromatografia preparativa. Reuniu-se as fracções

contendo produto, libertou-se do acetonitrilo, ajustou-se à basicidade com solução saturada de hidrogencarbonato de sódio e extraiu-se três vezes com éster acético. Secou-se os extractos reunidos sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 59 mg do composto desejado.

LCMS-Rt: 1,67 min. $[M+H^+]$: 353,9; 355,9

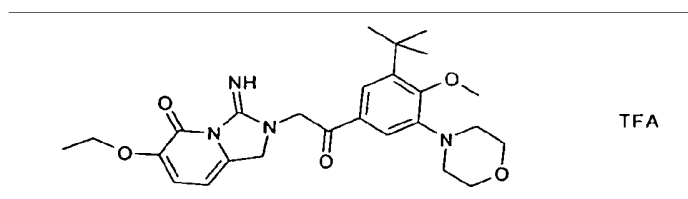
17f) 6-Etoxi-3-imino-2-[2-(3-metilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-di-hidro-1H-imidazo[1,5-a]-piridin-5-ona

Dissolveu-se sal do ácido trifluoroacético de 3-amino-6-etoxi-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona (25 mg) em pouca água e ajustou-se à alcalinidade com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Extraíu-se a fase aquosa três vezes com éster acético e secou-se os extractos reunidos sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se 14 mg da base livre que se dissolveu em DMF (2,5 mL). A esta solução juntou-se, gota a gota, sob agitação, ao longo de 5 min., 2-bromo-1-(3-metilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-etanona (26 mg, dissolvida em 0,5 mL de DMF). Agitou-se durante 3 h à TA e manteve-se em repouso durante a noite. Retirou-se depois o solvente e purificou-se o produto bruto por meio de cromatografia preparativa. Reuniu-se as fracções contendo produto, libertou-se do acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se 17 mg do composto desejado.

LCMS-Rt: 1,18 min. $[M+H^+]$: 467,0

Exemplo 18

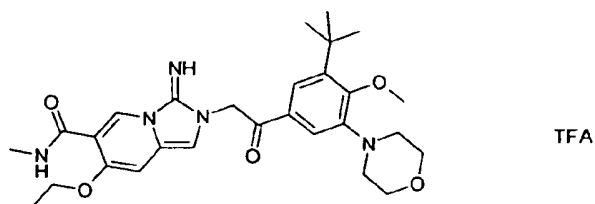
2-[2-(3-terc-Butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-di-hidro-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona como sal do ácido trifluoroacético



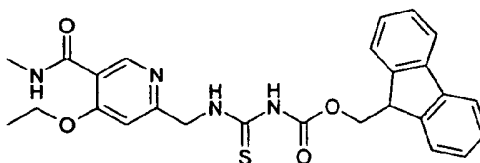
Analogamente ao exemplo 17), transformou-se 3-amino-6-etoxi-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona-sal do ácido trifluoroacético (25 mg, exemplo 17) com 2-bromo-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil-etanona (30 mg, exemplo 10). Obteve-se 19 mg do composto em título. LCMS-Rt: 1,27 min. $[M+H^+]$: 483,2

Exemplo 19

Metilamida do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético

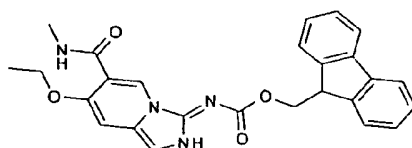


19a) N-(4-Etoxi-5-metilcarbamoil-piridin-2-ilmetil)-N'-(fluoren-9-ilmetil-oxicarbonil)-tioureia



Dissolveu-se 500 mg (2,39 mmole) de 6-aminometil-4-etoxi-N-metil-nicotinamida (exemplo 12f) em 25 mL de dioxano e misturou-se à TA com 672,4 mg (2,39 mmole) de fluoren-9-ilmetil-oxicarbonil-isotiocianato. Após uma hora, libertou-se do solvente e recolheu-se o resíduo em DCM. Lavou-se três vezes com solução aquosa de LiCl e uma vez com água. Após secagem com MgSO_4 , concentrou-se e transformou-se adicionalmente o produto bruto assim obtido (875 mg) sem purificação adicional. LCMS-Rt: 1,31 min. $[\text{M}+\text{H}^+]$: 491,2

19b) Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido (7-etoxi-6-metilcarbamoil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilideno)-carbamínico



Dissolveu-se 875 mg de N-(4-etoxi-5-metilcarbamoil-piridin-2-ilmetil)-N'-(fluoren-9-ilmetil-oxicarbonil)-tioureia (exemplo 19a, produto bruto) em 25 mL de dioxano e misturou-se à TA com 837 mg (1,96 mmole) de trifluoracetato de mercúrio(II). Após 10 minutos, concentrou-se e recolheu-se o resíduo em DCM. Lavou-se a fase orgânica três vezes com solução a 4% de LiCl e uma vez

com água, secou-se com MgSO_4 e concentrou-se no evaporador rotativo. Transformou-se adicionalmente o produto bruto assim obtido (590 mg) sem purificação adicional.

LCMS-Rt: 1,25 min. $[\text{M}+\text{H}^+]$: 457,2

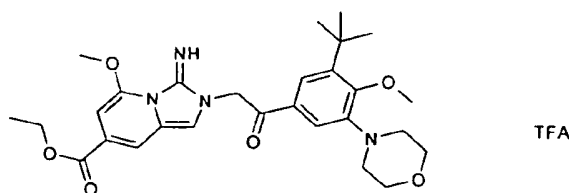
19c) Metilamida do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético

Dissolveu-se 590 mg de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido (7-etoxi-6-metilcarbamoil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilideno)-carbamínico (19b, produto bruto) em 25 mL de dimetilacetamida e misturou-se com 573 mg (1,55 mmole) de 2-bromo-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (preparada segundo o documento WO 2004/078721). Agitou-se a solução durante três horas a 70 °C. Após repouso durante a noite à TA, agitou-se durante duas horas adicionais a 95 °C. Separou-se depois o solvente e purificou-se o produto bruto duas vezes numa HPLC preparativa que permitiu que se isolassem 63,5 mg do composto em título.

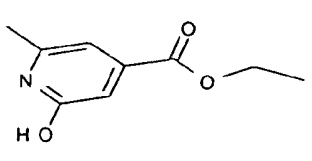
LCMS-Rt (método B): 1,52 min. $[\text{M}+\text{H}^+]$: 524,2

Exemplo 20

Éster etílico do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-5-metoxi-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-7-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético

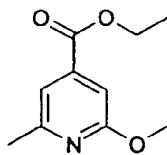


20a) Éster etílico do ácido 2-hidroxi-6-metil-isonicotínico



Dissolveu-se 20,0 g (130,6 mmole) de ácido 2-hidroxi-6-metil-isonicotínico em 200 mL de etanol e misturou-se com 20 mL de H₂SO₄ concentrado. Depois de a mistura reaccional ter sido submetida a refluxo durante duas horas, libertou-se do solvente. Recolheu-se o resíduo em solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se três vezes com DCM. Secou-se as orgânicas reunidas com Na₂SO₄ e concentrou-se, em que se isolou 20,1 g do composto em título. LCMS-Rt: 0,82 min. [M+H⁺]: 182,2

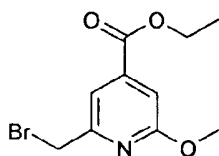
20b) Éster etílico do ácido 2-metoxi-6-metil-isonicotínico



Suspendeu-se 20,0 g (111,4 mmole) de éster etílico do ácido 2-hidroxí-6-metil-isonicotínico (20a) em 330 mL de tolueno. Após adição de 36,54 g (132,5 mmole) de Ag_2CO_3 e 23,5 g (165,6 mmole) de iodeto de metilo, aqueceu-se até aos 100 °C sob agitação com um agitador do tipo KPG. Após 4 h horas, deixou-se arrefecer a mistura reaccional até TA e filtrou-se a mesma através de celite. Lavou-se o filtrado duas vezes com água, secou-se com Na_2SO_4 e concentrou-se, em que se isolou 16,9 g do composto em título como óleo amarelado.

LCMS-Rt: 1,49 min. $[\text{M}+\text{H}^+]$: 196,2.

20c) Éster etílico do ácido 2-bromometil-6-metoxi-isonicotínico

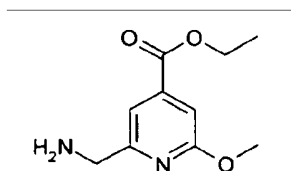


Dissolveu-se 16,9 g (86,6 mmole) de éster etílico do ácido 2-metoxi-6-metil-isonicotínico (19b) em tetracloreto de carbono e aqueceu-se até ao refluxo após adição de 16,18 g (90,9 mmole) de N-bromossuccinimida e 0,28 g (1,73 mmole) de AIBN. Após três horas de refluxo e repouso durante a noite à TA, juntou-se 7,7 g

(43,3 mmole) adicionais de N-bromossuccinimida e submeteu-se a refluxo durante três horas. Após arrefecimento até à TA, diluiu-se com DCM, lavou-se duas vezes com solução saturada de NaHCO_3 e uma vez com água, secou-se com MgSO_4 e concentrou-se no evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo numa HPLC preparativa. Libertou-se as fracções de produto do acetonitrilo à pressão reduzida e extraiu-se as soluções aquosas com DCM. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 e concentrou-se no evaporador rotativo, em que se isolou 10,95 g do composto em título.

LCMS-Rt: 1,65 min. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274,1

20d) Éster etílico do ácido 2-aminometil-6-metoxi-isonicotínico

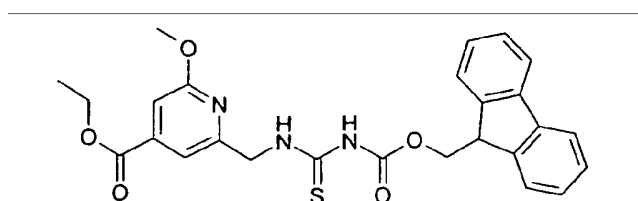


Colocou-se previamente 6,72 g (47,9 mmole) de hexametenotetramina (urotropina) em 250 mL de clorofórmio e juntou-se, gota a gota, a 0 °C, uma solução de 10,95 g (39,95 mmole) de éster etílico do ácido 2-bromometil-6-metoxi-isonicotínico (20c) em clorofórmio. Agitou-se durante 4,5 horas à TA e juntou-se em seguida 3,36 g (24,0 mmole) adicionais de hexametenotetramina (urotropina). Após repouso à TA durante 60 horas adicionais separou-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em 500 mL de etanol. Juntou-se 50 mL de HCl concentrado e agitou-se duas horas à TA. Após adição de 30 mL adicionais de HCl concentrado e agitação à

TA durante a noite, libertou-se do solvente sob pressão reduzida. Recolheu-se o resíduo em DCM e misturou-se cuidadosamente com K_2CO_3 até não se observar qualquer desenvolvimento de gás. Subsequentemente lavou-se duas vezes com solução saturada de K_2CO_3 , secou-se a fase orgânica com $MgSO_4$ e concentrou-se. Transformou-se adicionalmente o produto bruto assim obtido (7,60 g) sem purificação adicional.

LCMS-Rt: 0,74 min. $[M+H^+]$: 211,2

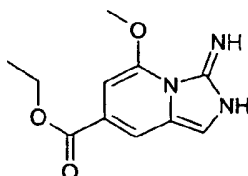
20e) N-(4-Etoxicarbonil-6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-N'-(fluoren-9-ilmetil-oxicarbonil)-tiourea



Dissolveu-se 6,67 g (31,7 mmole) de éster etílico do ácido 2-aminometil-6-metoxi-isonicotínico (20d) em 175 mL de tolueno e misturou-se, à TA, com 8,93 g (281,3 mmole) de isotiocianato de fluoren-9-ilmetil-oxicarbonilo. Após 15 minutos, separou-se o precipitado originado por filtração e secou-se a 50 °C, em que se isolou 4,6 g do composto em título. Concentrou-se o filtrado, recolheu-se o resíduo em DCM e lavou-se três vezes com água. Secou-se a fase orgânica com $MgSO_4$ e concentrou-se. Submeteu-se o produto bruto assim obtido a cromatografia em sílica gel (heptano/acetato de etilo 90:10 → 75:25), o que permitiu isolar 8,1 g adicionais do composto em título.

LCMS-Rt: 2,21 min. $[M+H^+]$: 492,0

20f) Éster etílico do ácido 3-imino-5-metoxi-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-7-carboxílico



Misturou-se 1,17 g (2,38 mmole) de N-(4-etoxicarbonil-6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-N'-(fluoren-9-ilmetil-oxicarbonil)-tioureia (290e) em 25 mL de tolueno com 491 mg (2,38 mmole) de DCC e submeteu-se a refluxo durante seis horas. Após repouso durante a noite à TA, libertou-se do solvente e submeteu-se o resíduo a cromatografia em sílica gel (heptano/acetato de etilo 75:25 → acetato de etilo/metanol 90:10), o que permitiu isolar 88 mg do composto em título. LCMS-Rt: 0,81 min. [M+H⁺]: 236,2

20g) Éster etílico do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-5-metoxi- 2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-7-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético

Dissolveu-se 88 mg (0,37 mmole) de éster etílico do ácido 3-imino-5-metoxi-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-7-carboxílico (20f) em 4 mL de dimetilacetamida e misturou-se com uma solução de 138,5 mg (0,37 mmole) de 2-bromo-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (preparada segundo o documento WO 2004/078721) em 2 mL de dimetilacetamida. Após 24 horas à TA, libertou-se do solvente sob pressão reduzida e

purificou-se o resíduo numa HPLC preparativa, o que permitiu isolar 61 mg do composto em título.

LCMS-Rt (método B): 1,66 min. $[M+H^+]$: 525,3

Exemplos farmacológicos

Método de determinação do PAR 1: inibição da agregação de trombócitos mediada por PAR1

A análise farmacológica das substâncias efectuou-se na agregação de trombócitos induzida por TRAP (péptido activador do receptor de trombina) no formato de 96 poços. Para o efeito, extraiu-se sangue de voluntários saudáveis em seringas de 20 mL, nas quais se havia sido colocada previamente 2 mL de solução a 3,13% de citrato de sódio. Após 20 minutos de centrifugação a 150 x g, separou-se o plasma rico em plaquetas (PRP) e misturou-se com 1 μ L de solução de PGE1 (500 μ g/mL em etanol)/ mL de PRP. Após 5 minutos de incubação à TA, centrifugou-se 15 minutos a 120 x g para remover os leucócitos. Transferiu-se o PRP livre de leucócitos em porções de 5 mL para tubinhos em polipropileno de 15 mL e centrifugou-se durante 15 minutos a 360 x g, de modo a peletizar as plaquetas. Subsequentemente decantou-se o plasma e ressuspendeu-se o sedimento de plaquetas de 5 mL de PRP em 1 mL de Tyrode (NaCl 120 mM, KCl 2,6 mM, NaHCO₃ 12 mM, NaH₂PO₄ x H₂O 0,39 mM, HEPES 10 mM, 0,35% de BSA, glicose 5,5 mM, pH 7,4) e ajustou-se com Tyrode a um número de plaquetas de 3×10^5 / microlitro (μ L). Misturou-se depois 13 mL desta suspensão celular com 866 μ L de solução de CaCl₂ 10 mM e pipetou-se 120 μ L desta por cada poço de uma placa de 96 poços, na qual haviam sido colocadso previamente 15 μ L da substância a testar. Após

30 minutos de incubação à TA, no escuro, juntou-se 15 µL de uma solução de TRAP (70-100 µM) como agonista e registou-se uma cinética, sob agitação, a 650 nm, ao longo de 20 minutos a 37° C num SpectraMax 340. Calculou-se as áreas abaixo das curvas do controlo negativo (Tyrode/DMSO) e do controlo positivo (15 µL de agonista/DMSO) e estabeleceu-se a diferença com o valor de 100%. Pipetou-se as substâncias a testar em determinação dupla como séries de diluição, determinou-se igualmente a AUC de cada concentração de substância e calculou-se a % de inibição da AUC face ao controlo. Com base na % de inibição, calculou-se a IC₅₀ com auxílio de uma regressão não linear de acordo com a equação de 4 parâmetros.

A tabela 2 mostra os resultados

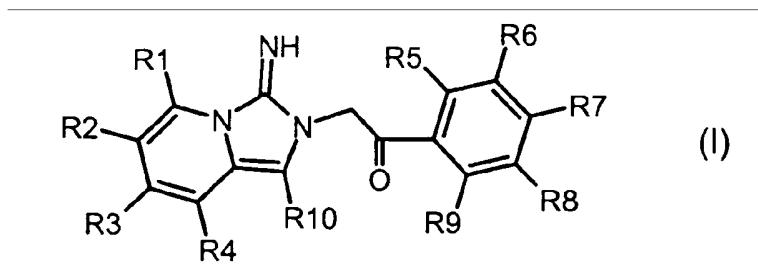
Tabela 2:

Composto do exemplo	Inibição da agregação de trombócitos IC ₅₀ [micro M]	Composto do exemplo	Inibição da agregação de trombócitos IC ₅₀ [micro M]
2	13	12	0,02
3	0,85	18	9,5
6b	0,73	19	0,9
8	0,51	20	0,07

Lisboa, 28 de Janeiro de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



e/ou todas as formas estereoisoméricas ou tautoméricas do composto da fórmula I e/ou misturas destas formas em qualquer proporção, e/ou um sal fisiologicamente aceitável do composto da fórmula 1, em que R1, R2, R3 e R4 são iguais ou diferentes e, independentemente uns dos outros, representam

- 1) -alquilo(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -arilo(C₆-C₁₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), het, halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo,
- 2) -O-alquilo(C₁-C₈), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -arilo(C₆-C₁₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), het, halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo, em que -arilo(C₆-C₁₄) e het não está substituído ou está adicionalmente mono, di ou trissubstituído com R15,
- 3) -alquilenos(C₀-C₄)-C(O)-R11, em que R11 representa

- 3)1) átomo de hidrogénio,
- 3)2) -alquilo (C_1-C_6),
- 3)3) -alquilenos (C_0-C_4)-arilos (C_6-C_{14}),
- 3)4) -alquilenos (C_0-C_4)-het ou
- 3)5) -alquilenos (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

4) -alquilenos (C_0-C_4)-C(O)-O-R11, em que R11 é como definido acima,

5) -alquilenos (C_0-C_4)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, representam

- 5)1) átomo de hidrogénio,
- 5)2) -alquilo (C_1-C_6),
- 5)3) -fluoroalquilo (C_1-C_3),
- 5)4) -alquilenos (C_0-C_4)-arilos (C_6-C_{14}),
- 5)5) -alquilenos (C_0-C_4)-het ou
- 5)6) -alquilenos (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

6) -alquilenos (C_0-C_4)-C(O)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

7) -alquilenos (C_0-C_4)-N(R12)-C(O)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

- 8) -fluoroalquilo (C_1-C_3),
- 9) -O-fluoroalquilo (C_1-C_3),
- 10) $-SO_2-CH_3$,
- 11) $-SO_2-CF_3$,
- 12) $-NO_2$,
- 13) $-CN$,
- 14) $-OH$,

- 15) =O,
- 16) átomo de hidrogénio ou
- 17) halogéneo

R10 e R15 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, representam

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo(C₁-C₄),
- 3) -O-alquilo(C₁-C₄),
- 4) -fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 5) -O-fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 6) -alquilenos(C₀-C₄)-N(R16)(R17), onde R16 e R17, independentemente um do outro, são átomo de hidrogénio ou -alquilo(C₁-C₆),
- 7) -alquilenos(C₀-C₄)-arilos(C₆-C₁₄),
- 8) -alquilenos(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),
- 9) -alquilenos(C₀-C₄)-het,
- 10) -OH,
- 11) =O,
- 12) -NO₂,
- 13) -CN,
- 14) halogéneo,
- 15) -SO₂-alquilo(C₁-C₄) ou
- 16) -SO₂-fluoroalquilo(C₁-C₃),

R5, R6, R7, R8 e R9 são iguais ou diferentes e, independentemente uns dos outros, representam

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilenos(C₀-C₄)-arilos(C₆-C₁₄), em que arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído,

independentemente um do outro, com -alquilo(C₁-C₄), -arilo(C₆-C₁₄), het, -cicloalquilo(C₃-C₆), halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo,

3) -alquilenos(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

4) -alquilenos(C₀-C₄)-het, em que het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -alquilo(C₁-C₄), -arilo(C₆-C₁₄), het, -cicloalquilo(C₃-C₆), -C(O)-O-R16, -C(O)-N(R16)(R17), onde R16 e R17 são como definido acima, halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo,

5) -SF₅,

6) -alquilo(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo,

7) -O-alquilo(C₁-C₈), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -arilo(C₆-C₁₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), het, halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo,

8) -alquilenos(C₀-C₄)-C(O)-R11, em que R11 é como definido acima,

9) -alquilenos(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, em que R11 é como definido acima,

10) -alquilenos(C₀-C₄)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

11) -alquilenos(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

12) -alquilenos(C₀-C₄)-N(R12)-C(O)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

- 13) -fluoroalquilo (C₁-C₃),
- 14) -O-fluoroalquilo (C₁-C₃),
- 15) -SO₂-CH₃,
- 16) -SO₂-CF₃,
- 17) -NO₂,
- 18) -CN,
- 19) -OH ou
- 20) halogéneo, ou

R5 e R6, R6 e R7, R7 e R8 ou R8 e R9 formam, em conjunto com os átomos de anel aos quais estão ligados, um heterociclo de quatro até oito membros que, em conjunto com o anel fenilo ao qual o heterociclo está condensado, forma um sistema bicíclico, em que a parte heterocíclica não está substituída ou está mono, di ou trissubstituída, independentemente uma da outra, com -alquilo (C₁-C₄), -arilo (C₆-C₁₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo, e em que "het" são sistemas em anel com 4 até 15 átomos de carbono, que estão presentes em sistemas de um, dois ou três anéis ligados uns com os outros e que, consoante a dimensão do anel, contêm um, dois, três ou quatro heteroátomos iguais ou diferentes da série oxigénio, azoto ou enxofre.

2. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

R1, R2, R3 e R4 são iguais ou diferentes e, independentemente uns dos outros, representam

- 1) -alquilo (C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente

um do outro, com -cicloalquilo (C_3-C_6), halogéneo, $-NH_2$, $-OH$, metoxilo, -arilo (C_6-C_{14}), ou het,

em que arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, antrilo e fluoroenilo e onde arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R15,

em que het é seleccionado do grupo acridinilo, azepinilo, azetidínilo, aziridinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidínilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, di-hidrofuran[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, di-hidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazínilo, furanilo, furazanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidínilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidínilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidínilo, oxazolilo, oxotiolanilo, pirimidínilo, fenantridinilo, fenantrolínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxatiínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purínilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidínilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidínilo, pirrolidinilo,

pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetra-hidrofuranoilo, tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, tienimidazolilo, tienoxazolilo, tienopirrole, tienopiridina, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo e onde het não está substituído ou está adicionalmente mono, di ou trissubstituído com R15,

2) -O-alquilo(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -arilo(C₆-C₁₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), het, halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo, em que het e arilo são como definido acima,

3) -alquilenos(C₀-C₄)-C(O)-R11, em que R11 representa

3)1) átomo de hidrogénio,

3)2) -alquilo(C₁-C₆),

3)3) -alquilenos(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄), em que arilo é como definido acima,

3)4) -alquilenos(C₀-C₄)-het, em que het é como definido acima, ou

3)5) -alquilenos(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

4) -alquilenos(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, em que R11 é como definido acima,

5) -alquilenos(C₀-C₄)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, representam

- 5)1) átomo de hidrogénio,
- 5)2) -alquilo(C₁-C₆),
- 5)3) -fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 5)4) -alquileno(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄), em que arilo é como definido acima,
- 5)5) -alquileno(C₀-C₄)-het, em que het é como definido acima, ou
- 5)6) -alquileno(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

- 6) -alquileno(C₀-C₄)-C(O)-N(R₁₂)-R₁₃, em que R₁₂ e R₁₃ são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,
- 7) -alquileno(C₀-C₄)-N(R₁₂)-C(O)-R₁₃, em que R₁₂ e R₁₃ são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,
- 8) -fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 9) -O-fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 10) -SO₂-CH₃,
- 11) -SO₂-CF₃,
- 12) -NO₂,
- 13) -CN,
- 14) -OH,
- 15) =O,
- 16) átomo de hidrogénio ou
- 17) halogéneo,

R₁₀ e R₁₅ são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, representam

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo(C₁-C₄),
- 3) -O-alquilo(C₁-C₄),

- 4) -fluoroalquilo (C₁-C₃),
- 5) -O-fluoroalquilo (C₁-C₃),
- 6) -alquilenos (C₀-C₄)-N(R₁₆)(R₁₇), onde R₁₆ e R₁₇, independentemente um do outro, são átomo de hidrogénio ou -alquilo (C₁-C₆),
- 7) -alquilenos (C₀-C₄)-arilos (C₆-C₁₄), em que arilo é como definido acima,
- 8) -alquilenos (C₀-C₄)-cicloalquilos (C₃-C₆),
- 9) -alquilenos (C₀-C₄)-het, em que het é como definido acima,
- 10) -OH,
- 11) =O,
- 12) -NO₂,
- 13) -CN,
- 14) halogéneo,
- 15) -SO₂-alquilo (C₁-C₄) ou
- 16) -SO₂-fluoroalquilo (C₁-C₃),

R₅, R₆, R₇, R₈ e R₉ são iguais ou diferentes e, independentemente uns dos outros, representam

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilenos (C₀-C₄)-arilos (C₆-C₁₄), em que arilo não está substituído ou está mono, está di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -alquilo (C₁-C₄), -arilos (C₆-C₁₄), het, -cicloalquilos (C₃-C₆), halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo, em que arilo e het são como definido acima,
- 3) -alquilenos (C₀-C₄)-cicloalquilos (C₃-C₆),
- 4) -alquilenos (C₀-C₄)-het, em que het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -alquilo (C₁-C₄),

-arilo(C₆-C₁₄), het, -cicloalquilo(C₃-C₆), -C(O)-O-R16, -C(O)-N(R16)(R17), onde R16 e R17 são como definido acima, halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo, em que arilo e het são como definido acima,

5) -SF₅,

6) -alquilo(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo,

7) -O-alquilo(C₁-C₈), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -arilo(C₆-C₁₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), het, halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo, em que arilo e het são como definido acima,

8) -alquileno(C₀-C₄)-C(O)-R11, em que R11 é como definido acima,

9) -alquileno(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, em que R11 é como definido acima,

10) -alquileno(C₀-C₄)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

11) -alquileno(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

12) -alquileno(C₀-C₄)-N(R12)-C(O)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são como definido acima,

13) -fluoroalquilo(C₁-C₃),

14) -O-fluoroalquilo(C₁-C₃),

15) -SO₂-CH₃,

16) -SO₂-CF₃,

17) -NO₂,

18) -CN,

19) -OH ou

20) halogéneo, ou

R5 e R6, R6 e R7, R7 e R8 ou R8 e R9, em conjunto com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam um heterociclo de quatro até oito membros que, em conjunto com o anel fenilo ao qual o heterociclo está condensado, forma um sistema bicíclico seleccionado do grupo benzimidazole, benzisotiazole, benzisoxazole, benzo[1,3]dioxole, benzofuranilo, benzotiazole, benzisoxazole, benzotiofurano, benzotiofeno, benzo[1,3]oxatiale, benzoxazole, benzotiazole, benzotriazolilo, quinazolina, quinazolona, quinolina, 4H-quinolizina, quinoxalina, cromano, cromeno, cinolina, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina, 2,3-di-hidro-benzofuranilo, 1,3-di-hidro-isobenzofurano, 3,4-di-hidro-2h-benzo[1,4]oxazina, 2,3-di-hidro-benzooxazole, 2,3-di-hidro-benzotiazole, 1,3-di-hidro-benzo[c]tiofeno, 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofeno, indazole, indole, indolina, isobenzofurano, isoquinolina, isocromano, isoindazole, isoindole, isoindolina, 7-oxa-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno, ftalazina, 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]azepina, 6,7,8,9-tetra-hidro-5-oxa-9-aza-benzociclo-hepteno, 3,4,5,6-tetra-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazozina, tetra-hidroquinolina, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinoxalina ou tetra-hidroisoquinolina, em que a parte heterocíclica não está substituída ou está mono, di ou trissubstituída, independentemente uma da outra, com -alquilo (C₁-C₄), -arilo (C₆-C₁₄), -cicloalquilo (C₃-C₆), halogéneo, -NH₂, -OH ou metoxilo.

3. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que R1, R2, R3 e R4 são iguais ou diferentes e, independentemente uns dos outros, representam

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo(C₁-C₄),
- 3) -O-alquilo(C₁-C₄),
- 4) -alquileno(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são átomo de hidrogénio ou -alquilo(C₁-C₄),
- 5) -fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 6) -alquileno(C₀-C₄)-C(O)-O-alquilo(C₁-C₄) ou
- 7) =O,
- 8) halogéneo,

R10 representa

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo(C₁-C₄),
- 3) -alquileno(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆) ou
- 4) -alquileno(C₀-C₄)-fenilo,

R5, R6, R7, R8 e R9 são iguais ou diferentes e, independentemente uns dos outros, representam

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 3) halogéneo,
- 4) -O-alquilo(C₁-C₄),
- 5) -OH,
- 6) -alquilo(C₁-C₄),
- 7) -SF₅,

- 8) -alquilenos (C_0-C_4)-NH-C(O)-fluoroalquilo (C_1-C_3),
- 9) -alquilenos (C_0-C_4)-N(R12)-R13, em que R12 e R13 são iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, são átomo de hidrogénio ou -alquilo (C_1-C_4), ou
- 10) -alquilenos (C_0-C_4)-het, em que het é seleccionado do grupo morfolinilo ou pirrolidinilo e não está substituído ou está mono ou dissustituído, independentemente um do outro, com -alquilo (C_1-C_4), =O ou -NH₂, ou

R5 e R6, R6 e R7, R7 e R8 ou R8 e R9, em conjunto com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam um heterociclo de quatro até oito membros que, em conjunto com o anel fenilo ao qual o heterociclo está condensado, forma um sistema bicíclico, seleccionado do grupo 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxole, 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]azepina, tetra-hidroquinolina, tetra-hidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinoxalina ou 6,7,8,9-tetra-hidro-5-oxa-9-aza-benzociclo-hepteno, em que a parte heterocíclica não está substituída ou está mono ou dissustituída com -alquilo (C_1-C_4) ou halogéneo.

4. Composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 3, caracterizado por este ser o composto
 - 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,
 - 2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3-pentafluorossulfanil-fenil)-etanona,
 - 2-(1-ciclopropil-3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-1-fenil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,
 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,
 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal bromidrato,
 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,
 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal bromidrato,
 éster metílico do ácido 2-[2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico,
 éster metílico do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico,
 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,
 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,
 1-(3-dimetilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,
 metilamida do ácido 2-[2-(8-terc-butil-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico,
 metilamida do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-cloro-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico,
 2,2,2-trifluoro-N-{3-[2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-acetil]-5-pentafluorossulfanil-fenil}-acetamida como sal do ácido trifluoroacético,

1-(3-bromo-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-etanona como sal do ácido trifluoroacético,

6-etoxi-3-imino-2-[2-(3-metilamino-5-pentafluorossulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-di-hidro-1H-imidazo[1,5-a]-piridin-5-ona como sal do ácido trifluoroacético,

2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-di-hidro-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona como sal do ácido trifluoroacético,

metilamida do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-6-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético ou

éster etílico do ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-5-metoxi-2,3-di-hidro-imidazo[1,5-a]piridino-7-carboxílico como sal do ácido trifluoroacético.

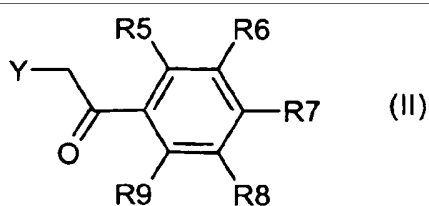
5. Produto farmacêutico caracterizado por um teor eficaz em, pelo menos, um composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 4 em conjunto com um veículo, aditivo farmacêuticamente adequado e fisiologicamente aceitáveis e/ou outras substâncias activas e auxiliares.
6. Utilização do composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 4 para a preparação de um produto farmacêutico para a profilaxia, prevenção secundária

e terapia de todas as doenças implicadas em trombozes, embolias, ou hipercoagulabilidade alterações fibróticas.

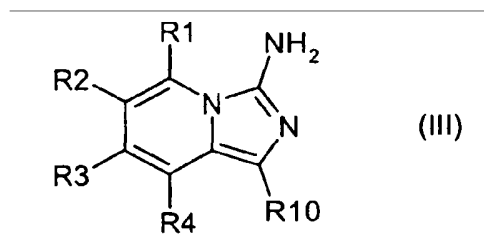
7. Utilização de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se tratar de um enfarte do miocárdio, angina de peito e outras formas da síndrome coronária aguda, da apoplexia, das doenças vasculares periféricas, da trombose venosa profunda, da embolia pulmonar, de acontecimentos embólicos ou trombóticos devidos a arritmias cardíacas, episódios cardiovasculares, tal como a reestenose após revascularização e angioplastia e intervenções semelhantes, tal como implantações de endopróteses e operações de bypass, ou da redução do perigo de trombose após intervenções cirúrgicas, tal como no caso de operações ao joelho e às articulações das ancas, ou intervenções que conduzem a um contacto do sangue com superfícies estranhas, tal como no caso de doentes de diálise e doentes com cateteres permanentes ou da coagulação intravascular disseminada, septicémia e de outros acontecimentos intravasculares implicados numa inflamação, aterosclerose, diabetes e da síndrome metabólica e suas consequência, crescimento tumoral e metastização tumoral, doenças inflamatórias e degenerativas das articulações, tal como a artrite reumatóide e artrose, distúrbios do sistema hemostático tal como deposições de fibrina, alterações fibróticas do pulmão tal como a doença pulmonar obstrutiva crónica, da síndrome de dificuldade respiratória do adulto ou deposições de fibrina do olho após operações ao olho ou da prevenção e/ou tratamento de formação de cicatrizes.

8. Processo para a preparação do composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 4, caracterizado

a) pela transformação de um composto da fórmula II

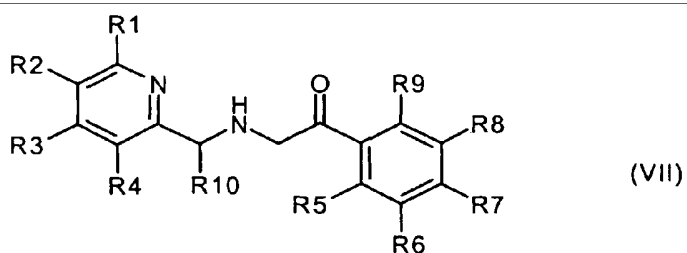


em que os resíduos R5, R6, R7, R8 e R9 são como definido na fórmula I e Y representa cloreto, brometo, mesilato ou tosilato, com um composto da fórmula III



na presença de uma base ou de um solvente para formar um composto da fórmula I, ou

b) pela transformação de um composto da fórmula VII

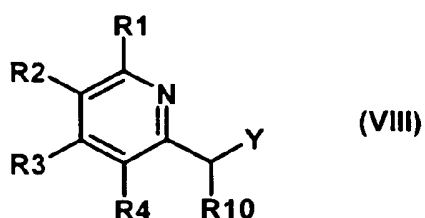


em que os resíduos R1 até R10 são como definido na fórmula I, com um composto Z-CN, em que Z é tosilato ou brometo, na presença de uma base para formar um composto da fórmula I, ou

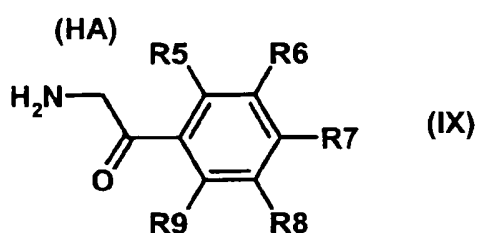
c) pelo isolamento do composto da fórmula I, preparado segundo os processos a) ou b), na forma livre ou pela libertação a partir de sais fisiologicamente não aceitáveis ou, no caso da presença de grupos ácido ou básicos, pela conversão em sais fisiologicamente aceitáveis, ou

d) pela separação de um composto da fórmula I, preparado segundo os processos a) ou b), ou um precursor da fórmula I adequado que, em virtude da sua estrutura química, ocorre em formas enantioméricas ou diastereoméricas, por formação de sais com ácidos ou bases enantiomericamente puros, cromatografia em fases estacionárias quirálicas ou derivatização por meio de compostos quirálicos enantiomericamente puros, tal como aminoácidos, separação dos diastereómeros assim obtidos e dissociação dos grupos auxiliares quirálicos nos enantiómeros ou diastereómeros puros.

9. Processo para a preparação do composto da fórmula VII de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pela transformação de um composto da fórmula VIII



em que os resíduos R1, R2, R3, R4 e R10 são como definido na fórmula I e Y representa cloreto, brometo, mesilato ou tosilato, com um composto da fórmula IX

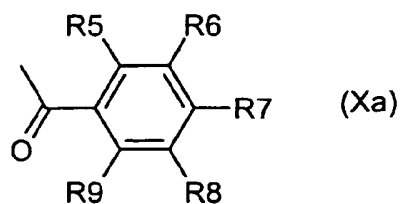


na presença de uma base e de um solvente para formar um composto da fórmula I.

10. Processo para a preparação do composto da fórmula II de acordo com a reivindicação 8,

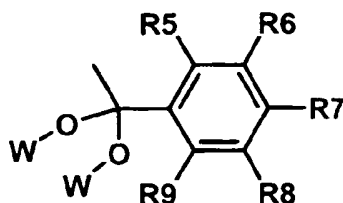
em que Y é Br e um dos resíduos R5, R6, R7, R8 ou R9 representa pentafluorossulfanilo, caracterizado

a) pela conversão de um composto da fórmula Xa



em que um dos resíduos R5, R6, R7, R8 ou R9 representa pentafluorossulfanilo e os outros resíduos R5, R6, R7, R8 e R9 são como definido na fórmula I, com um reagente de bromação, para formar o composto da fórmula II, ou

b) pelo tratamento de um composto da fórmula XIa

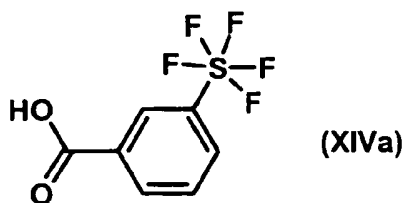


em que um dos resíduos R5, R6, R7, R8 ou R9 representa pentafluorossulfanilo e os outros resíduos R5, R6, R7, R8 e R9 são como definido na fórmula I, W representa etileno, propileno ou butileno ou, em conjunto com o grupo -O-C-O-, forma um anel 1,3-dioxo com a dimensão de anel de 5, 6 ou 7, com um reagente de bromação e pela subsequente conversão na presença de um ácido para formar o composto da fórmula II.

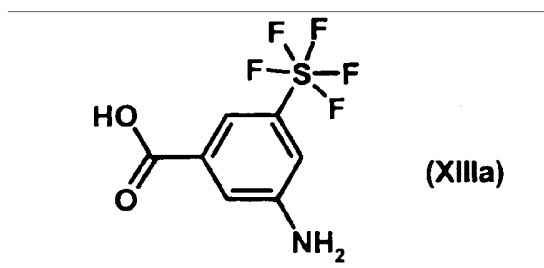
11. Processo para a preparação do composto da fórmula Xa de acordo com a reivindicação 10,

em que R6 representa pentafluorossulfanilo e R8 representa dimetilamina e os resíduos R5, R7 e R9 são como definido na fórmula I, caracterizado

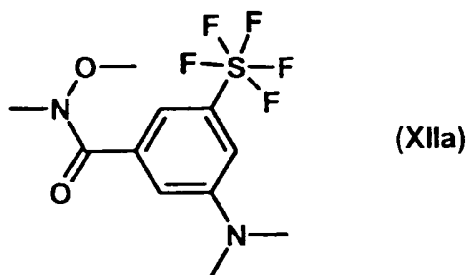
a) em primeiro lugar, pela nitrificação de um composto da fórmula XIVa



e pela subsequente redução com hidrogénio para formar a amina da fórmula XIIIa,



b) pela desmetilação no azoto do composto da fórmula XIIIa, obtido, e pela conversão do ácido carboxílico com cloreto de tionilo ao cloreto de ácido e pela subsequente transformação com O,N-dimetil-hidroxilamina para formar um composto da fórmula XIIa, e



c) pela conversão do composto da fórmula XIIa obtido com brometo de metilmagnésio para formar o composto da fórmula Xa.

Lisboa, 28 de Janeiro de 2010