



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021004730-1 A2



(22) Data do Depósito: 12/09/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 01/06/2021

(54) Título: COMPOSTO DE IMIDAZOPIRIDINONA

(51) Int. Cl.: C07D 471/04; A61K 31/437; A61K 31/444; A61K 31/4545; A61K 31/4709; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/09/2018 JP 2018-171839.

(71) Depositante(es): KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD..

(72) Inventor(es): AKIHIRO MORIYAMA; YASUSHI TAKIGAWA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2019035792 de 12/09/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/054788 de 19/03/2020

(85) Data da Fase Nacional: 12/03/2021

(57) Resumo: COMPOSTO DE IMIDAZOPIRIDINONA. A presente invenção visa propor um novo composto que exiba efeito inibidor da prolil hidroxilase (PHD) e que seja útil no tratamento de uma doença intestinal inflamatória, tal como colite ulcerativa e seus semelhantes. A presente invenção refere-se a um composto de imidazopiridinona representado pela fórmula (1) a seguir, ou a um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Os compostos da presente invenção, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, exibem atividade inibidora da prolil hidroxilase e são úteis como agentes no tratamento de uma doença intestinal inflamatória, tal como colite ulcerativa e seus semelhantes. Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um método para tratar uma doença intestinal inflamatória.

"COMPOSTO DE IMIDAZOPIRIDINONA"

CAMPO TÉCNICO

[001]A presente invenção refere-se a compostos de imidazopiridinona que podem ser usados como medicamento. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a compostos de imidazopiridinona, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que exibem atividade inibidora da prolil hidroxilase e que podem ser usados como agentes no tratamento de uma doença intestinal inflamatória, tal como colite ulcerativa.

Antecedentes da Invenção

[002]As doenças intestinais inflamatórias (DII) são doenças crônicas nas quais inflamação e úlceras ocorrem na mucosa intestinal em razão de resposta imunológica excessiva. As DII incluem, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn.

[003]A colite ulcerativa é uma doença do intestino grosso que causa inflamação inespecífica difusa de causa incerta. A mucosa do intestino grosso é ulcerada, e erosão ou úlcera ocorrer nela. A colite ulcerativa pode ser dividida em "fase ativa", na qual observam-se evacuação de sangue, erosão, úlcera e seus semelhantes, e "fase remissiva", na qual as observações da fase ativa desaparecem. Um tratamento de longo prazo faz-se necessário porque a recorrência e remissão geralmente repetem- no tempo.

[004]Para o tratamento da colite ulcerativa, primeiramente utiliza-se uma fórmula de ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) como agente padrão. No entanto, a eficácia do 5-ASA é de cerca de 50% a 65%, e os pacientes com remissão junto à administração de 5-ASA respondem por cerca de 30% a 45%. Quando o efeito do 5-ASA não é observado, utiliza-se um esteroide. Agentes imunossupressores, anticorpos anti-TNF- α e seus semelhantes são, por vezes, usados no tratamento da colite ulcerativa além desses medicamentos. No entanto, todos os medicamentos exibem

problemas, tais como efeitos colaterais, e requerem administração cautelosa. Logo, é desejável um agente terapêutico com um novo modo de ação contra a colite ulcerativa.

[005]Sabe-se que a expressão de genes associados à função de barreira do epitélio gastrointestinal é induzida pelo fator induzível por hipóxia 1α (HIF- 1α) em uma condição patológica de DII. O HIF- 1α é um dos subtipos do fator induzível por hipóxia α (HIF- α). O HIF- α é estabilizado em um ambiente hipóxico (hipóxia) e, então, ativa a transcrição de vários genes em resposta à hipóxia. Em contrapartida, os resíduos de prolina do HIF- α são hidroxilados por propil hidroxilases (PHDs) em um ambiente rico em oxigênio (normóxia), e, então, o HIF- α degrada-se através da via proteassômica.

[006]Há conhecimento de três subtipos das PHDs, a saber PHD1, PHD2 e PHD3. O AKB-4924 é conhecido como um inibidor da PHD2. Relata-se que o AKB-4924 estabiliza o HIF- 1α no tecido do intestino grosso (literatura não de patente 1). Ademais, o AKB-4924 exibe efeito de melhora em um modelo de colite induzida pelo ácido sulfônico trinitrobenzeno (TNBS).

[007]Em contrapartida, inibidores da PHD, tais como Roxadustat e Daprodustat, exibem efeito hematopoiético e foram desenvolvidos como agentes terapêuticos contra a anemia (literatura não de patente 2). Sendo assim, é importante evitar efeitos sistêmicos, tais como um efeito hematopoiético, quando um inibidor da PHD é usado como agente terapêutico contra uma DII.

[008]Por exemplo, compostos espiro são descritos nas literaturas de patente 1 e 5 e nas literaturas não de patente 3 e 4 como inibidores da PHD. Compostos que incluem imidazopiridinona são descritos ou ilustrados nas literaturas de patente de 2 a 4. No entanto, os compostos de imidazopiridinona da presente invenção não são nem descritos nem sugeridos nas literaturas acima.

Lista de Citações

Literatura de Patente

Literatura de patente 1: Pedido Publicado dos EUA nº 2011/0152304

Literatura de patente 2: WO 2009/029609

Literatura de patente 3: WO 2003/037890

Literatura de patente 4: WO 2017/066014

Literatura de patente 5: Pedido Publicado dos EUA nº 2010/0137297

Literatura Não de Patente

Literatura não de patente 1: Ellen Marks *et al.*, "Inflamm. Bowel. Dis.", 2015, Vol. 21, nº 2, pp. 267-275

Literatura não de patente 2: Mun Chiang Chan *et al.*, "Molecular Aspects of Medicine", 2016, Vol. 47-48, pp. 54-75

Literatura não de patente 3: Guanghai Deng *et al.*, "Bioorganic & Medicinal Chemistry", 2013, Vol. 21, pp. 6349-6358

Literatura não de patente 4: Petr Vachal *et al.*, "Journal of Medicinal Chemistry", 2012, Vol. 55, pp. 2945-2959

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Problemas a ser solucionados pela invenção

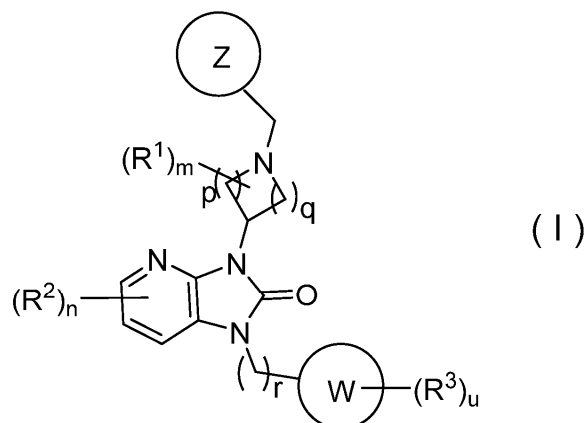
[009]A presente invenção visa propor um novo composto que tenha efeito inibidor da PHD2 e que seja útil ao tratamento de uma doença intestinal inflamatória.

Meios para solucionar os problemas

[010]A presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (1) a seguir, ou a um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Ou seja, a presente invenção refere-se aos itens de [1] a [16] a seguir, e seus semelhantes.

[1] Composto representado pela fórmula (I):

[Química 1]

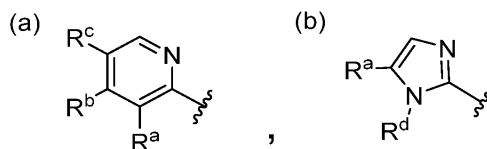


em que

o anel W é arila C₆₋₁₀, heteroarila de 5 ou 6 membros, heteroarila de 9 ou 10 membros, cicloalquila C₃₋₈ ou heterocicloalquila de 3 a 8 membros;

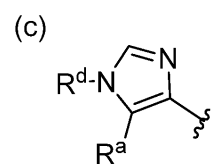
o anel Z é um grupo selecionado dentre o grupo composto pelos itens de (a) a (c) a seguir:

[Química 2]



e

[Química 3]



em que

cada um de R^a, R^b e R^c é independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, alquila C₁₋₆, ciano, hidróxi ou carbóxi; e

R^d é um átomo de hidrogênio ou alquila C₁₋₆;

R¹ é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, alquila C₁₋₆, ciano, hidróxi ou carbóxi, em que, quando m é 2 ou 3, dois ou mais R¹s podem ser diferentes uns dos outros;

R^2 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, alquila C_{1-6} , halo alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , hidróxi, $-CO_2R^4$ ou $-CONR^5R^{5'}$, em que, quando n é 2 ou 3, dois ou mais R^2 s podem ser diferentes uns dos outros;

R^4 é um átomo de hidrogênio ou alquila C_{1-6} ; e

cada um de R^5 e $R^{5'}$ é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila C_{1-6} , carbóxi alquila C_{1-6} , hidróxi alquila C_{1-6} , halo alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} ou heterocicloalquila de 3 a 8 membros;

R^3 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, alquila C_{1-6} , halo alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , halo alcóxi C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , alquilsulfanila C_{1-6} , alquilsulfinila C_{1-6} , alquilsulfonila C_{1-6} , hidróxi, ciano, nitro, $-NR^6R^{6'}$, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^{8'}$ ou o grupo A a seguir, em que, quando u é 2 ou 3, dois ou mais R^3 s podem ser diferentes uns dos outros;

cada um de R^6 e $R^{6'}$ é independentemente um átomo de hidrogênio ou alquila C_{1-6} ;

R^7 é um átomo de hidrogênio ou alquila C_{1-6} ;

cada um de R^8 e $R^{8'}$ é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila C_{1-6} , carbóxi alquila C_{1-6} , hidróxi alquila C_{1-6} , halo alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} ou heterocicloalquila de 3 a 8 membros;

o grupo A é um grupo selecionado dentre o grupo composto pelos itens de (a) a (h) a seguir:

(a) arila C_{6-10} , que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

(b) heteroarila de 5 ou 6 membros, que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

(c) aril C_{6-10} alquila C_{1-6} , que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

(d) arilóxi C_{6-10} , que é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos sele-

cionados dentre o grupo de substituintes B,

(e) heteroaril de 5 ou 6 membros alquila C₁₋₆, que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

(f) heteroarilóxi de 5 ou 6 membros, que é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

(g) cicloalquila C₃₋₈, que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B, e

(h) heterocicloalquila de 3 a 8 membros, que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

em que o grupo de substituintes B é um grupo composto por um átomo de halogênio, alquila C₁₋₆, halo alquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, halo alcóxi C₁₋₆, hidróxi, ciano, -NR⁹R^{9'}, -NR⁹SO₂R¹⁰, -CO₂R¹⁰ e -CONR¹¹R^{11'};

em que cada um de R⁹ e R^{9'} é independentemente um átomo de hidrogênio ou alquila C₁₋₆;

R¹⁰ é um átomo de hidrogênio ou alquila C₁₋₆; e

cada um de R¹¹ e R^{11'} é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila C₁₋₆, carbóxi alquila C₁₋₆, hidróxi alquila C₁₋₆, halo alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈ ou heterocicloalquila de 3 a 8 membros;

cada um de m, n e u é independentemente um número inteiro de 1 a 3;

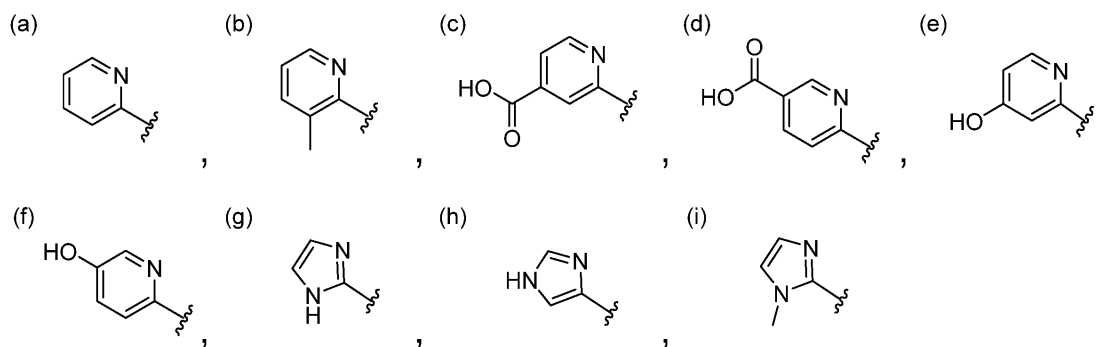
cada um de p e q é independentemente 1 ou 2; e

r é um número inteiro de 0 a 6;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

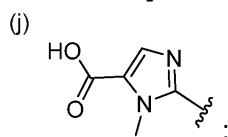
[2] Composto, de acordo com [1] acima, em que o anel Z é um grupo selecionado dentre o grupo composto pelos itens de (a) a (j) a seguir:

[Química 4]



e

[Química 5]



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[3] Composto, de acordo com [1] ou [2] acima, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o anel W é fenila ou heteroarila de 5 ou 6 membros.

[4] Composto, de acordo com qualquer um de [1] a [3] acima, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que r é 0.

[5] Composto, de acordo com qualquer um de [1] a [4] acima, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que p é 2 e q é 1.

[6] Composto, de acordo com qualquer um de [1] a [5] acima, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R¹ é um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio.

[7] Composto, de acordo com qualquer um de [1] a [6] acima:

em que R² é um átomo de hidrogênio, alquila C₁₋₆, halo alquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, carbóxi ou -CONR⁵R^{5'};

em que cada um de R⁵ e R^{5'} é independentemente um átomo de hidrogênio, carbóxi alquila C₁₋₆ ou heterocicloalquila de 3 a 8 membros;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[8] Composto, de acordo com qualquer um de [1] a [7] acima:

em que R^3 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, alquila C_{1-6} , halo alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , halo alcóxi C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquilsulfanila C_{1-6} , alqui-sulfonila C_{1-6} , hidróxi, ciano, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^8$ ou grupo A;

em que R^7 e u têm os mesmos significados que os descritos em [1] acima;

cada um de R^8 e R^8 é independentemente um átomo de hidrogênio ou carbóxi alquila C_{1-6} ; e

o grupo A é fenila, que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B ou heteroarila de 5 ou 6 membros não substituída;

em que o grupo de substituintes B é um átomo de halogênio, alquila C_{1-6} , halo alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , halo alcóxi C_{1-6} , hidróxi, ciano ou carbóxi;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

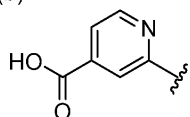
[9] Composto, de acordo com qualquer um de [3] a [8] acima, em que o anel Z é um grupo selecionado dentre o grupo composto pelos itens de (a) a (e) a seguir:

[Química 6]

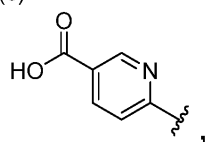
(a)



(b)



(c)



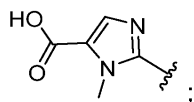
(d)



e

[Química 7]

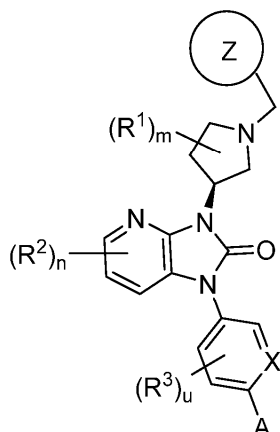
(e)



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[10] Composto representado pela fórmula a seguir:

[Química 8]



em que X é CR³ ou N;

u é 1 ou 2;

R¹ tem os mesmos significados que os descritos em [6] acima;

R² tem os mesmos significados que os descritos em [7] acima;

R³ é um átomo de hidrogênio, alquila C₁₋₆ ou hidróxi;

o grupo A tem os mesmos significados que os descritos em [8] acima;

o anel Z tem o mesmo significado que os descritos em [9] acima; e

m e n têm os mesmos significados que os descritos em [1] acima;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[11] Composto, de acordo com [1] acima:

em que u é 2 ou 3;

um R³ é o grupo A; e

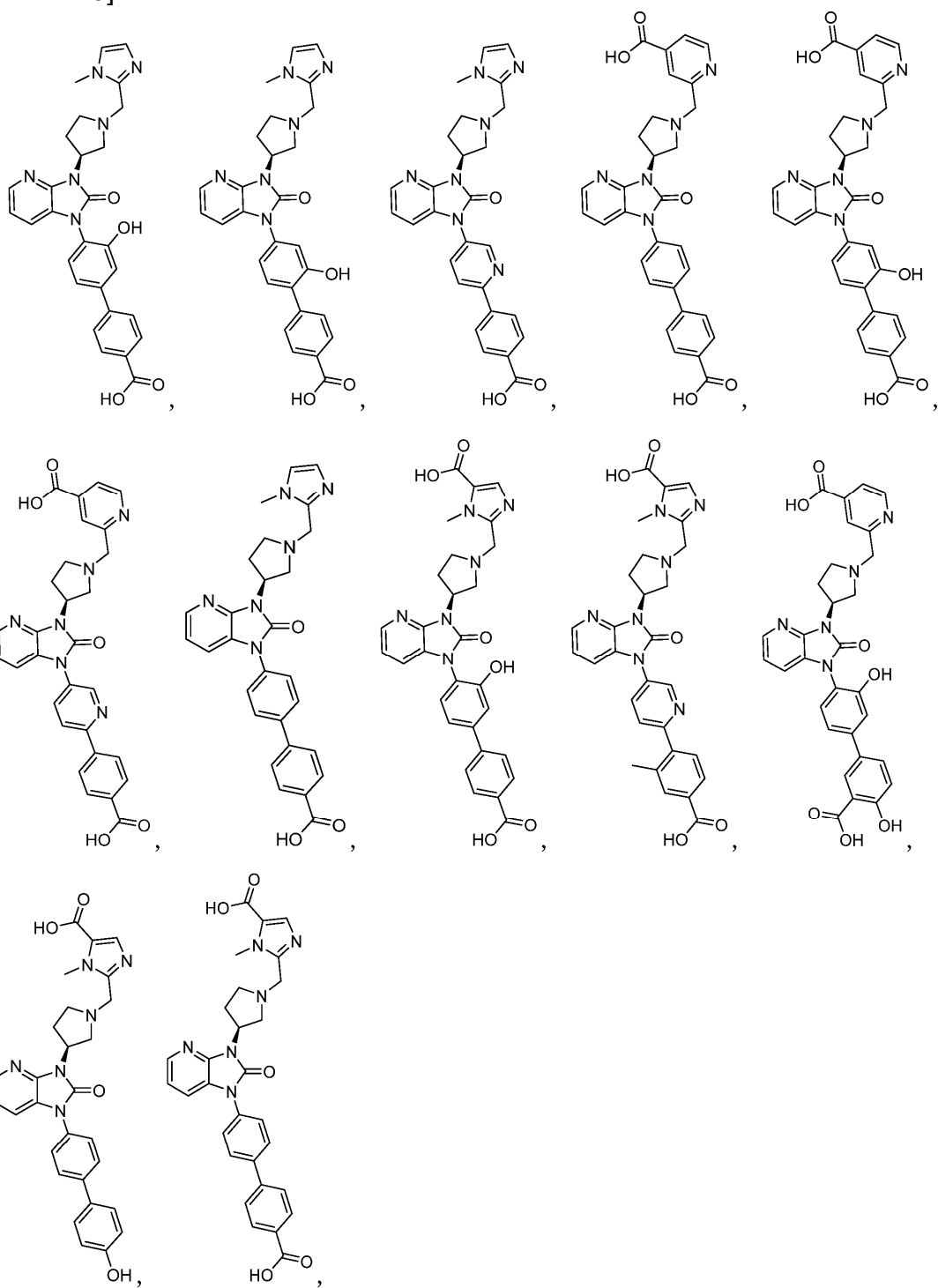
cada um dos outros R³s é independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, alquila C₁₋₆, halo alquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, halo alcóxi C₁₋₆, alquênica C₂₋₆, alquilsulfanila C₁₋₆, alquilsulfonila C₁₋₆, hidróxi, ciano, nitro, -NR⁶R^{6'}, -CO₂R⁷ ou -CONR⁸R^{8'};

em que o grupo A, R⁶, R^{6'}, R⁷, R⁸ e R^{8'} têm os mesmos significados que os descritos em [1] acima;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

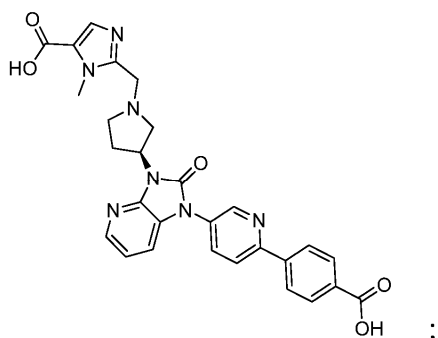
[12] Composto, de acordo com [1] acima, que é selecionado dentre o grupo composto pelos compostos a seguir:

[Química 9]



e

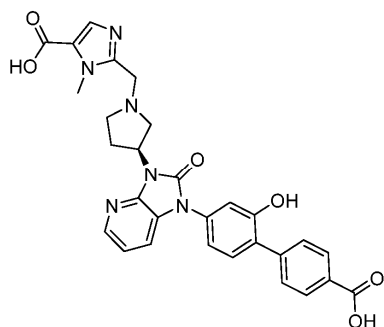
[Química 10]



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[13] Composto, de acordo com [1] acima, que é representado pela fórmula a seguir:

[Química 11]



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[14] Composição farmacêutica que compreende o composto de acordo com qualquer um de [1] a [13] acima, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um aditivo farmacêutico.

[15] Composição farmacêutica, de acordo com [14] acima, que é uma composição farmacêutica para uso no tratamento de uma doença intestinal inflamatória.

[16] Composição farmacêutica, de acordo com [15] acima, em que a doença intestinal inflamatória é colite ulcerativa ou doença de Crohn.

[011] Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um método para tratar uma doença intestinal inflamatória, o qual compreende administrar uma quantidade necessária da composição farmacêutica de acordo com [14] acima a um paciente.

[012]Em uma modalidade, a presente invenção refere-se ao uso do composto de acordo com qualquer um de [1] a [13], ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para fabricar uma composição farmacêutica para uso no tratamento de uma doença intestinal inflamatória.

Efeitos da Invenção

[013]Os compostos da presente invenção exibem excelente efeito inibidor da PHD2, e, portanto, os compostos da presente invenção, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, são úteis como agentes para o tratamento de uma doença intestinal inflamatória.

Modo para praticar a invenção

[014]Doravante, descrever-se-ão modalidades da presente invenção em mais detalhes.

[015]Na presente invenção, cada termo tem os significados a seguir, salvo especificação em contrário.

[016]O termo "átomo de halogênio" significa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo. Para R¹, R² e R³, um átomo de flúor é preferível.

[017]O termo "alquila C₁₋₆" significa um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila e seus semelhantes podem ser citados.

[018]O termo "alquenila C₂₋₆" significa um grupo alquenila de cadeia linear ou ramificada com 2 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, vinila, alila, 1-propenila, isopropenila e seus semelhantes podem ser citados.

[019]O termo "alquinila C₂₋₆" significa um grupo alquinila de cadeia linear ou ramificada com 2 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, etinila, 2-propinila e seus semelhantes podem ser citados.

[020]O termo "alcóxi C₁₋₆" significa um grupo alcóxi de cadeia linear ou rami-

ficada com 1 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi e seus semelhantes podem ser citados.

[021]O termo "carbóxi alquila C₁₋₆" significa alquila C₁₋₆ substituída com um carbóxi. Por exemplo, carboximetila e seus semelhantes podem ser citados.

[022]O termo "hidróxi alquila C₁₋₆" significa alquila C₁₋₆ substituída com um hidróxi. Por exemplo, hidroximetila, 1-hidroxietila, 1-hidróxi-1,1-dimetilmetila, 2-hidroxietila, 2-hidróxi-2-metilpropila, 3-hidroxipropila e seus semelhantes podem ser citados.

[023]O termo "halo alquila C₁₋₆" significa alquila C₁₋₆ substituída com 1 a 3 átomos de halogênio iguais ou diferentes. Por exemplo, monofluormetila, 2-fluoretila, difluormetila, trifluormetila, 2,2,2-trifluoretila, 3,3,3-trifluorpropila, 4,4,4-trifluorbutila e seus semelhantes podem ser citados.

[024]O termo "halo alcóxi C₁₋₆" significa alcóxi C₁₋₆ substituído com 1 a 3 átomos de halogênio iguais ou diferentes. Por exemplo, monofluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetóxi e seus semelhantes podem ser citados.

[025]O termo "alquilsulfanila C₁₋₆" significa um grupo representado por (alquil C₁₋₆)-S-.

[026]O termo "alquilsulfinila C₁₋₆" significa um grupo representado por (alquil C₁₋₆)-S(=O)-.

[027]O termo "alquilsulfonila C₁₋₆" significa um grupo representado por (alquil C₁₋₆)-SO₂-. Por exemplo, metilsulfonila, etilsulfonila e seus semelhantes podem ser citados.

[028]O termo "arila C₆₋₁₀" significa fenila ou naftila. Para o grupo A, fenila é preferível.

[029]O termo "heteroarila de 5 ou 6 membros" significa um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros com quaisquer 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio e um átomo de enxofre no

anel. Por exemplo, furila, pirrolila, tienila, imidazolila, pirazolila, 1,2,4-triazolila, isotiazolila, isoxazolila, oxazolila, tiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolil piridila, pirimidila, pirazinila, piridazinila e seus semelhantes podem ser citados. Para o anel W, tienila, piridila e seus semelhantes são preferíveis, e piridila é mais preferível. Para o grupo A, piridila e seus semelhantes são preferíveis.

[030]O termo "heteroarila de 9 ou 10 membros" significa um grupo heterocíclico aromático bicíclico com quaisquer 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio e um átomo de enxofre no anel. Por exemplo, indolila, isoindolila, benzofurila, benzotiofenila, benzoimidazolila, purinila, benzotriazolila, quinolila, isoquinolila, quinazolila, quinoxalila, cinolila, pteridinila, cromenila, isocromenila e seus semelhantes podem ser citados. Para o anel W, quinolila e seus semelhantes são preferíveis.

[031]O termo "cicloalquila C₃₋₈" significa um grupo hidrocarboneto saturado de 3 a 8 membros. Por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e seus semelhantes podem ser citados.

[032]O termo "heterocicloalquila de 3 a 8 membros" significa um grupo heterocicloalquila de 3 a 8 membros com quaisquer 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio e um átomo de enxofre no anel. Por exemplo, aziridino, azetidino, morfolino, tiomorfolino, 1-pirrolidinila, piperidino, 4-piperidinila, 1-piperazinila, 1-pirrolila, tetrahidrofuranila, tetrahidropiranila e seus semelhantes podem ser citados. Para R⁵ e R^{5'}, tetrahidropiranila e seus semelhantes são preferíveis.

[033]O termo "aril C₆₋₁₀ alquila C₁₋₆" significa alquila C₁₋₆ substituída com uma arila C₆₋₁₀. Por exemplo, benzila pode ser ilustrada.

[034]O termo "arilóxi C₆₋₁₀" significa um grupo representado por (aril C₆₋₁₀)-O-. Por exemplo, fenóxi pode ser ilustrado.

[035]O termo "heteroaril de 5 ou 6 membros alquila C₁₋₆" significa alquila C₁₋₆

substituída com uma heteroarila de 5 ou 6 membros.

[036]O termo "heteroarilóxi de 5 ou 6 membros" significa um grupo representado por (heteroaril de 5 ou 6)-O-.

[037]Quando um grupo é substituído com 2 ou 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B, esses grupos podem ser iguais ou diferentes uns dos outros.

[038]As abreviações a seguir na descrição, figuras e tabelas têm os significados a seguir, respectivamente.

CDI: carbonildiimidazol

CPME: éter ciclopentil metílico

DEAD: azodicarboxilato de dietila

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

DMA: N,N-dimetilacetamida

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

DMTMM: cloreto de 4-(4,6-dimetóxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio

EDC-HCl: cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

HOBt-H₂O: monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol

LAH: hidreto de lítio e alumínio

LDA: diisopropilamida de lítio

NaBH(OAc)₃: triacetoxiborohidreto de sódio

NMP: 1-metil-2-pirrolidinona

Pd(amphos)Cl₂: bis[di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaládio (II)

THF: tetrahidrofurano

TsCl: cloreto de p-toluenossulfonila

T3P®: anidrido de ácido propilfosfônico (trímero cíclico)

9-BBN: 9-borabicyclo[3.3.1]nonano

aminossílica-gel: sílica-gel aminopropilado

Cromatografia em coluna ODS: cromatografia em coluna de sílica-gel octadecil-sililada

Processo: processo

Esquema: esquema

Nº de referência: número do exemplo de referência

Nº Ex.: número do exemplo

Estrutura: fórmula estrutural

Dados físicos: dados físicos

IC₅₀: concentração necessária para 50% de inibição

(numerais com "*" nas tabelas significam as taxas de inibição a uma concentração do composto de 100 µM.)

FITC: isotiocianato de fluoresceína

RMN de ¹H: espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido-d₆

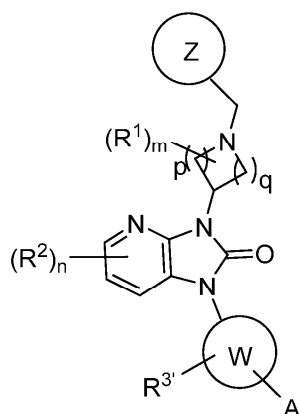
CDCl₃: clorofórmio-d₁

EM: espectrometria de massas

ESI_APCI: multi-ionização usando ionização química a pressão atmosférica e ionização por eletrospray

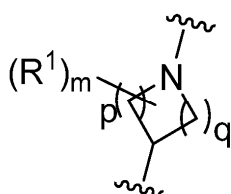
[039]Em uma modalidade, o composto representado pela fórmula (I) é, por exemplo, um composto representado pela fórmula a seguir. Na fórmula, R^{3'} tem o mesmo significado que R³ em [1] acima, sob a condição de que R^{3'} não seja o grupo A. Os demais símbolos têm os mesmos significados que os descritos em [1] acima.

[Química 12]



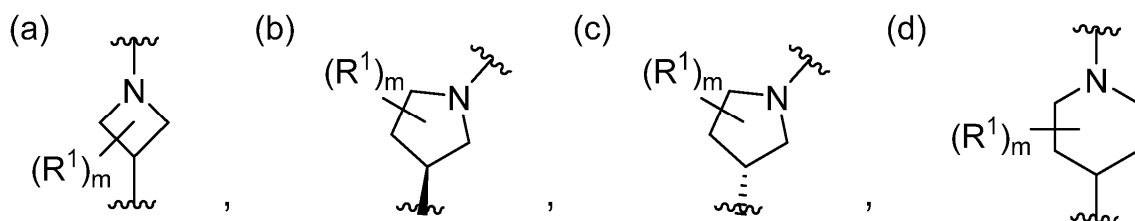
[040] Em uma modalidade, o composto representado pela fórmula (I) é um composto, em que o grupo representado pela fórmula a seguir é um grupo selecionado dentre o grupo composto pelos itens de (a) a (d) a seguir.

[Química 13]



[041] Os símbolos na fórmula têm os mesmos significados que os descritos em [1] acima.

[Química 14]



[042] Em uma modalidade, o composto representado pela fórmula (I) é de preferência o composto de acordo com [1] acima, em que os grupos são grupos selecionados dentre os grupos compostos pelos itens de [A] a [I] a seguir, ou qualquer combinação desses.

[A] o anel W é fenila, naftila, tienila, piridila, quinolila ou ciclohexila.

[B] cada um de R^a, R^b e R^c é independentemente um átomo de hidrogênio,

um átomo de halogênio, metila, ciano, hidróxi ou carbóxi.

[C] R^d é um átomo de hidrogênio ou metila.

[D] R¹ é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou metila.

[E] R² é um átomo de hidrogênio, metila, trifluormetila, metóxi, -CO₂H ou -CONR⁵R^{5'};

em que cada um de R⁵ e R^{5'} é independentemente um átomo de hidrogênio, carboximetila ou tetrahidropiranila.

[F] R³ é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, metila, trifluormetila, metóxi, trifluormetóxi, vinila, metiltio, etilsulfonila, hidróxi, ciano, nitro, dimetilamino, -CO₂R⁷, -CONR⁸R^{8'} ou grupo A, em que, quando u é 2, dois R³s podem ser diferentes um do outro;

o grupo A é um grupo selecionado dentre o grupo composto pelos itens de (a) a (f) a seguir:

(a) fenila, que é não substituída ou substituída com 1 a 2 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

(b) piridila,

(c) benzila,

(d) fenilóxi,

(e) ciclopropila e

(f) morfolino;

em que o grupo de substituintes B é um grupo composto por um átomo de halogênio, metila, trifluormetila, metóxi, trifluormetóxi, hidróxi, ciano, -NH₂SO₂R¹⁰ e -CO₂R^{10'};

em que cada um de R¹⁰ e R^{10'} é independentemente um átomo de hidrogênio ou metila;

R⁷ é um átomo de hidrogênio ou metila; e

cada um de R⁸ e R^{8'} é independentemente um átomo de hidrogênio ou car-

boximetila.

[G] cada um de m, n e u é independentemente 1 ou 2.

[H] cada um de p e q é independentemente 1 ou 2.

[I] r é 0 ou 1.

[043]No caso em que os compostos representados pela fórmula (I) contêm um ou mais átomos de carbono assimétricos, estereoisômeros na configuração *R* ou *S* em cada um dos átomos de carbono assimétricos e misturas de quaisquer combinações desses incluem-se na presente invenção. Nesses casos, compostos racêmicos, misturas racêmicas, enantiômeros individuais e misturas de diastereômeros também são incluídos no âmbito da presente invenção.

[044]Caso os compostos representados pela fórmula (I) tenham os isômeros *cis-trans*, todos os isômeros *cis-trans* são incluídos na presente invenção.

[045]Caso haja tautômeros dos compostos representados pela fórmula (I), a presente invenção inclui todos eles.

[046]Na presente invenção, a determinação estereoquímica também pode ser conduzida de acordo com métodos familiares na técnica.

[047]Um composto representado pela fórmula (I) também pode ser convertido em sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo de acordo com um método geral, se necessário. Como sais desse tipo, um sal por adição de ácido e um sal com uma base podem ser citados.

[048]Como o sal por adição de ácido, um sal por adição de ácido com um ácido mineral, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico, e um sal por adição de ácido com um ácido orgânico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfônico, ácido benzenosulfônico, ácido *p*-toluenosulfônico, ácido propiônico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbônico, ácido

benzoico, ácido glutâmico e ácido aspártico, podem ser citados.

[049] Como o sal com uma base, um sal formado com uma base inorgânica, tal como lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio, e um sal formado com uma base orgânica, tal como N-metil-D-glucamina, N,N'-dibenziletlenodiamina, trietilamina, piperidina, morfolina, pirrolidina, arginina, lisina e colina, podem ser citados.

[050] Caso um composto representado pela fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, exista, por exemplo, na forma de um cristal, a presente invenção inclui todas as formas cristalinas. Por exemplo, um sal farmacêuticamente aceitável também inclui um solvato do mesmo com um solvente farmacêuticamente aceitável, tal como água ou etanol, um cocrystal do mesmo com um formador (coformador) de cocrystal apropriado e seus semelhantes

[051] Nos compostos representados pela fórmula (I), parte dos átomos pode ser substituída com isótopos correspondentes. A presente invenção inclui compostos em que átomos são substituídos com esses isótopos. Exemplos dos isótopos incluem isótopos de um átomo de hidrogênio, um átomo de carbono, um átomo de cloro, um átomo de flúor, um átomo de iodo, um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio, um átomo de fósforo e um átomo de enxofre representados por ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P e ^{35}S . Em uma modalidade, um composto representado pela fórmula (I) em que parte dos átomos de hidrogênio é substituída com ^2H (D: átomo de deutério) pode ser ilustrado.

[052] Os compostos representados pela fórmula (I) em que parte dos átomos é substituída com isótopos podem ser preparados por um método semelhante ao método para fabricação descrito abaixo usando um bloco de construção introduzido com isótopo comercial. Por exemplo, um composto representado pela fórmula (I) em que parte dos átomos de hidrogênio é substituída com átomos de deutério também pode ser preparado pelo método acima e por um método descrito na literatura (*vide* por exemplo, Yukigosei-kagaku kyokaiishi, Vol. 65, nº 12, pp. 1179-1190, 2007). Por

exemplo, um composto representado pela fórmula (I) em que parte dos átomos de carbono é substituída por ^{13}C também pode ser preparado pelo método acima e por um método descrito na literatura (*vide* por exemplo, RADIOISOTOPES, 2007, Vol. 56, nº 11, pp. 35-44).

[053]Um composto representado pela fórmula (I) pode ser preparado, por exemplo, por um método descrito nos Esquemas de 1 a 5, por um método semelhante ao mesmo, por um método descrito na literatura ou por um método semelhante ao mesmo.

[054]Para a reação em cada processo, é possível usar produtos comerciais quando os materiais iniciais e os reagentes estiverem disponíveis na praça.

[055]Para a reação em cada processo, o tempo de reação é tipicamente de 30 minutos a 3 dias, variando de acordo com o material inicial usado, solvente, temperatura de reação ou seus semelhantes, salvo especificação em contrário.

[056]Para a reação em cada processo, a temperatura de reação é tipicamente de -78°C à temperatura de refluxo, variando de acordo com o material inicial usado, solvente, temperatura de reação ou seus semelhantes, salvo especificação em contrário.

[057]Para a reação em cada processo, a pressão é tipicamente de 1 atm a 20 atm, variando de acordo com o material inicial usado, solvente, temperatura de reação ou seus semelhantes, salvo especificação em contrário.

[058]Para a reação em cada processo, um reator de micro-ondas, tal como o Initiator da Biotage, também pode ser usado. Quando a reação é conduzida usando um reator de micro-ondas, ela pode ser conduzida à faixa de pressão: 1 a 30 bares, faixa de energia: 1 a 400 W, temperatura de reação: temperatura ambiente a 300°C , e tempo de reação: um minuto a 1 dia, variando de acordo com o material inicial usado, solvente, modelo ou seus semelhantes.

[059]Para a reação em cada processo, as reações são conduzidas sem ne-

nhum solvente ou usando um solvente apropriado, salvo especificação em contrário. Como exemplo de solvente apropriado, um solvente que seja inerte à reação pode ser citado. Como exemplos específicos do solvente, os solventes que são descritos nos Exemplos de Referência ou nos Exemplos correspondentes a cada processo ou os solventes a seguir podem ser citados:

álcoois: metanol, etanol, álcool *terc*-butílico, 2-propanol e seus semelhantes;

éteres: éter dietílico, THF, 1,2-dimetóxi etano, 1,4-dioxano, 2-metiloxolano, CPME e seus semelhantes;

hidrocarbonetos aromáticos: clorobenzeno, 1,2-diclorobenzeno, tolueno, xileno e seus semelhantes;

hidrocarbonetos saturados: ciclohexano, n-hexano e seus semelhantes;

amidas: DMF, DMA, NMP e seus semelhantes;

hidrocarbonetos halogenados: diclorometano, 1,2-dicloroetano, carbonotetracloroeto e seus semelhantes;

nitrilas: acetonitrila e seus semelhantes;

sulfóxidos: dimetilsulfóxido e seus semelhantes;

bases orgânicas aromáticas: piridina e seus semelhantes;

anidridos de ácido: anidrido acético e seus semelhantes;

ácidos orgânicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético e seus semelhantes;

ésteres: acetato de etila, acetato de metila, acetato de isopropila e seus semelhantes;

cetonas: acetona, metil etil cetona e seus semelhantes; e

água.

[060]Os solventes acima podem ser usados como uma mistura de dois ou mais dos mesmos a uma razão apropriada.

[061]Quando uma base é usada para a reação em cada processo, a reação

é conduzida usando uma base apropriada para a reação. Como exemplos específicos da base, as bases que são descritas nos Exemplos de Referência ou nos Exemplos correspondentes a cada processo ou as bases a seguir podem ser citadas:

bases inorgânicas: hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de célio e seus semelhantes;

bases orgânicas: trietilamina, DIPEA, dietilamina, piridina, DMAP, 2,6-lutidina, piperidina e seus semelhantes;

alcóxidos de metal: etóxido de sódio, metóxido de sódio, *terc*-butóxido de potássio e seus semelhantes;

hidretos de metais alcalinos: hidreto de sódio e seus semelhantes;

amidas de metal: amida de sódio, LDA, bis(trimetilsilil)amida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de sódio, bis(trimetilsilil)amida de potássio e seus semelhantes;

magnésios orgânicos: brometo de metilmagnésio, cloreto de isopropilmagnésio, brometo de alilmagnésio, brometo de fenilmagnésio e seus semelhantes; e

lítios orgânicos: *n*-butilítio, *sec*-butilítio, *terc*-butilítio e seus semelhantes.

[062]Quando um ácido ou um catalisador ácido é usado para a reação em cada processo, a reação é conduzida usando um ácido e um catalisador ácido que sejam apropriados para a reação. Como exemplos específicos do ácido ou catalisador ácido, os ácidos ou catalisadores ácidos que são descritos nos Exemplos de Referência ou nos Exemplos correspondentes a cada processo ou os ácidos ou catalisadores ácidos a seguir podem ser citados:

ácidos inorgânicos: ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico e seus semelhantes;

ácidos orgânicos: ácido acético, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido 10-canforsulfúrico e seus semelhantes; e

ácido de Lewis: complexo de trifluoreto de boro-éter dietílico, iodeto de zinco, cloreto de alumínio, cloreto de zinco, cloreto de titânio (IV) e seus semelhantes.

[063]Quando um reagente condensador é usado para a reação em cada processo, a reação é conduzida usando um reagente condensador apropriado para a reação. Como exemplos específicos do reagente condensador, os reagentes condensadores que são descritos nos Exemplos de Referência ou nos Exemplos correspondentes a cada processo ou os reagentes condensadores a seguir podem ser citados:

carbodiimidas: EDC-HCl, N, N'-díciclohexilcarbodiimida e seus semelhantes;

carbonildiimidazóis: CDI e seus semelhantes;

sais de urônio e fosfônio: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloitris(dimetilamino)fosfônio e seus semelhantes;

triazinas: DMTMM e seus semelhantes; e

outros: T3P e seus semelhantes.

[064]Quando um reagente redutor é usado para a reação em cada processo, a reação é conduzida usando um reagente redutor para a reação. Como exemplos específicos do reagente redutor, os reagentes redutores que são descritos nos Exemplos de Referência ou nos Exemplos correspondentes a cada processo ou os reagentes redutores a seguir podem ser citados:

hidretos de metal: LAH, borohidreto de lítio, borohidreto de sódio, NaBH(OAc)₃, cianoborohidreto de sódio, hidreto de diisobutilalumínio e seus semelhantes; e

boranos: complexo de borano-tetrahidrofurano, 9-BBN, picolina borano e seus semelhantes.

[065]Em cada processo, quando um grupo protetor se faz necessário com base no tipo de um grupo funcional, operações de introdução e remoção também

podem ser conduzidas opcionalmente em combinação, de acordo com um método geral. Exemplos referentes aos tipos dos grupos protetores, proteção e desproteção incluem os métodos descritos em Theodora W. Greene & Peter G.M. Wuts Eds., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", quarta edição, Wiley-Interscience, 2006.

[066]Em cada processo, quando a remoção de um grupo protetor é conduzida, a reação pode ser conduzida por reação de hidrólise ou algo do gênero.

[067]Em cada processo, quando a reação de hidrólise é conduzida, ela pode ser conduzida na presença de um ácido ou base. Como o ácido e a base, os exemplos supramencionados podem ser citados.

[068]Em cada processo, quando a reação de redução catalítica é conduzida, ela pode ser conduzida em atmosfera de hidrogênio na presença de um catalisador. Como o catalisador, paládio sobre carbono em pó, platina sobre carbono em pó, níquel de Raney e seus semelhantes podem ser citados.

[069]Em cada processo, quando a reação de redução é conduzida, ela pode ser conduzida na presença de um reagente redutor. Como o reagente redutor, os exemplos supramencionados podem ser citados.

[070]Em cada processo, quando a reação de amidação é conduzida, ela pode ser conduzida na presença de um reagente condensador e uma base ou na presença de um agente condensador. Como o reagente condensador e a base, os exemplos supramencionados podem ser citados. Quando uma carbodiimida é usada como o reagente condensador, um aditivo, tal como HOBt ou DMAP, pode ser adicionado, se necessário. A reação de amidação também pode ser conduzida usando um haleto de acila ou um anidrido de ácido.

[071]Em cada processo, quando a reação de aminação redutiva é conduzida, ela pode ser conduzida na presença de um reagente redutor. Como o reagente redutor, os exemplos supramencionados podem ser citados. Como o reagente redu-

tor, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ e seus semelhantes podem ser preferivelmente citados.

[072]Em cada processo, quando a reação de substituição nucleófila aromática é conduzida, ela pode ser conduzida na presença de uma base. Como a base, os exemplos supramencionados podem ser citados.

[073]Em cada processo, quando a reação de carbonilação intramolecular é conduzida, ela pode ser conduzida na presença de um reagente condensador. Como o reagente condensador, os exemplos supramencionados podem ser ilustrados.

[074]Em cada processo, quando a reação de condensação de Ullmann é conduzida, ela pode ser conduzida na presença de um catalisador de cobre, um ligante e uma base. Como o catalisador de cobre, iodeto de cobre e seus semelhantes podem ser citados. Como o ligante, N,N'-dimetiletilenodiamina e seus semelhantes podem ser citados. Como a base, os exemplos supramencionados podem ser citados.

[075]Em cada processo, quando a reação de acoplamento de Chan-Lam-Evans é conduzida, ela pode ser conduzida na presença de um catalisador de cobre e uma base. Como o catalisador de cobre, acetato de cobre (II) e seus semelhantes podem ser citados. Como a base, os exemplos supramencionados podem ser citados.

[076]Em cada processo, quando a reação de Mitsunobu é conduzida, ela pode ser conduzida na presença de éster de ácido azodicarboxílico e fosfina. Como o éster de ácido azodicarboxílico, DEAD e seus semelhantes podem ser citados. Como a fosfina, trifenilfosfina e seus semelhantes podem ser citados.

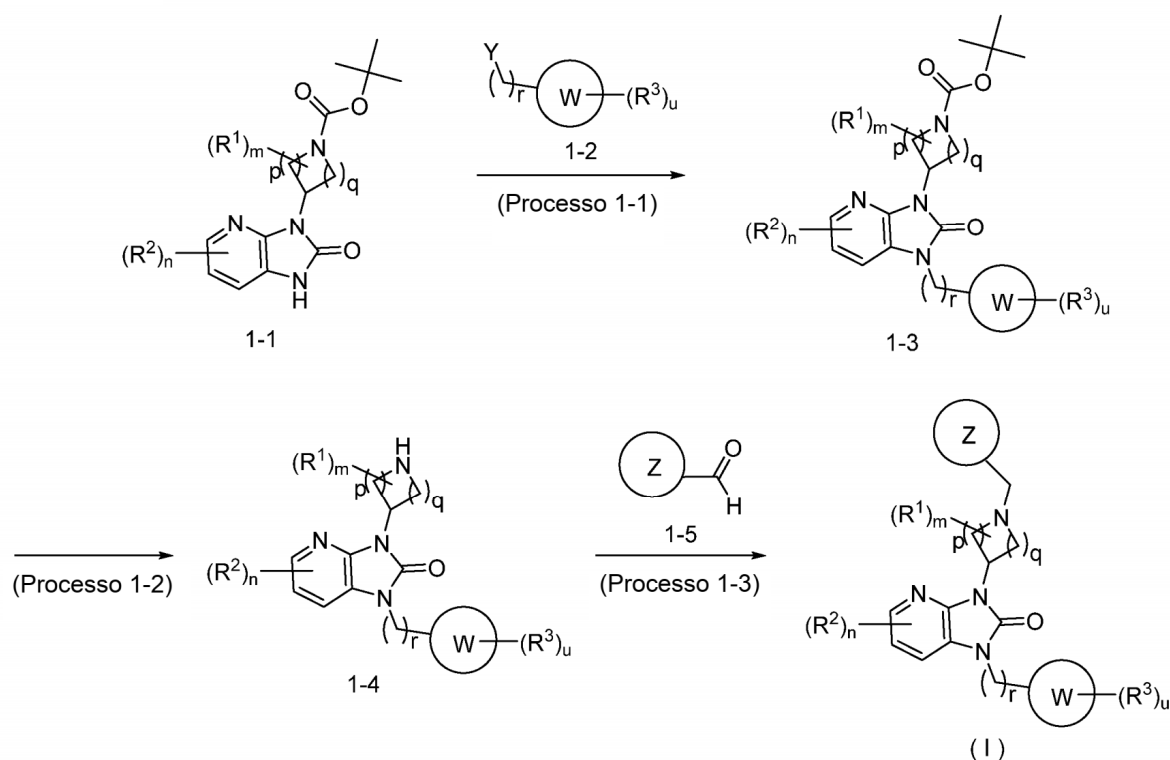
[077]Em cada processo, quando a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura é conduzida, ela pode ser conduzida na presença de um catalisador de paládio e uma base. Como o catalisador de paládio, $\text{Pd}(\text{amphos})\text{Cl}_2$ e seus semelhantes podem ser citados. Como a base, os exemplos supramencionados podem ser citados.

[078] Em cada processo, os símbolos nas fórmulas têm os mesmos significados que os descritos em [1] acima, salvo especificação em contrário. Y é um átomo de bromo, um átomo de iodo, ácido borônico ou hidróxi. Y' é um átomo de flúor ou um átomo de cloro. Y'' é ácido borônico ou éster de ácido borônico. X é CR³ ou N.

[079] Um composto representado pela fórmula (I) pode ser preparado, por exemplo, pelo método descrito nos Processos 1-1 a 1-3 no Esquema 1.

[Química 15]

Esquema 1



Processo 1-1

[080] O Composto (1-3) também pode ser preparado pela reação de condensação de Ullmann, reação de acoplamento de Chan-Lam-Evans ou reação de Mitsunobu do Composto (1-1) e Composto (1-2).

[081] Quando Y é um átomo de bromo ou um átomo de iodo, r é 0 e W é arila ou heteroarila, a reação de condensação de Ullmann é preferível. Quando Y é ácido borônico, r é 0 e W é arila ou heteroarila, a reação de acoplamento de Chan-Lam-Evans é preferível. Quando Y é hidróxi, r é 0 e W é cicloalquila ou heterocicloalquila,

a reação de Mitsunobu é preferível. Quando Y é hidróxi e r é um número inteiro de 1 a 6, a reação de Mitsunobu é preferível.

Processo 1-2

[082]O Composto (1-4) também pode ser preparado removendo-se um grupo protetor do Composto (1-3).

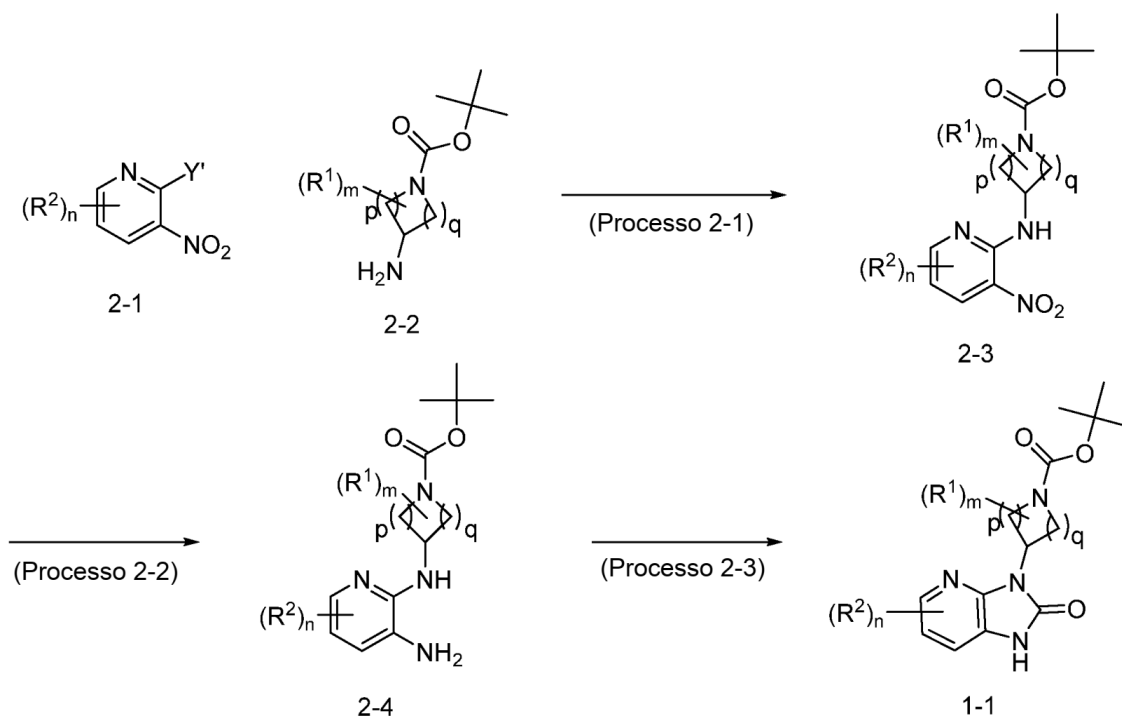
Processo 1-3

[083]O Composto (I) também pode ser preparado pela reação de aminação redutiva do Composto (1-4) e Composto (1-5). A remoção de um grupo protetor também pode ser conduzida, se necessário.

[084]O Composto (1-1) pode ser preparado, por exemplo, pelo método descrito nos Processos 2-1 a 2-3 no Esquema 2.

[Química 16]

Esquema 2



Processo 2-1

[085]O Composto (2-3) também pode ser preparado pela reação de substituição nucleófila aromática do Composto (2-1) e Composto (2-2).

Processo 2-2

[086]O Composto (2-4) também pode ser preparado pela reação de redução catalítica do Composto (2-3).

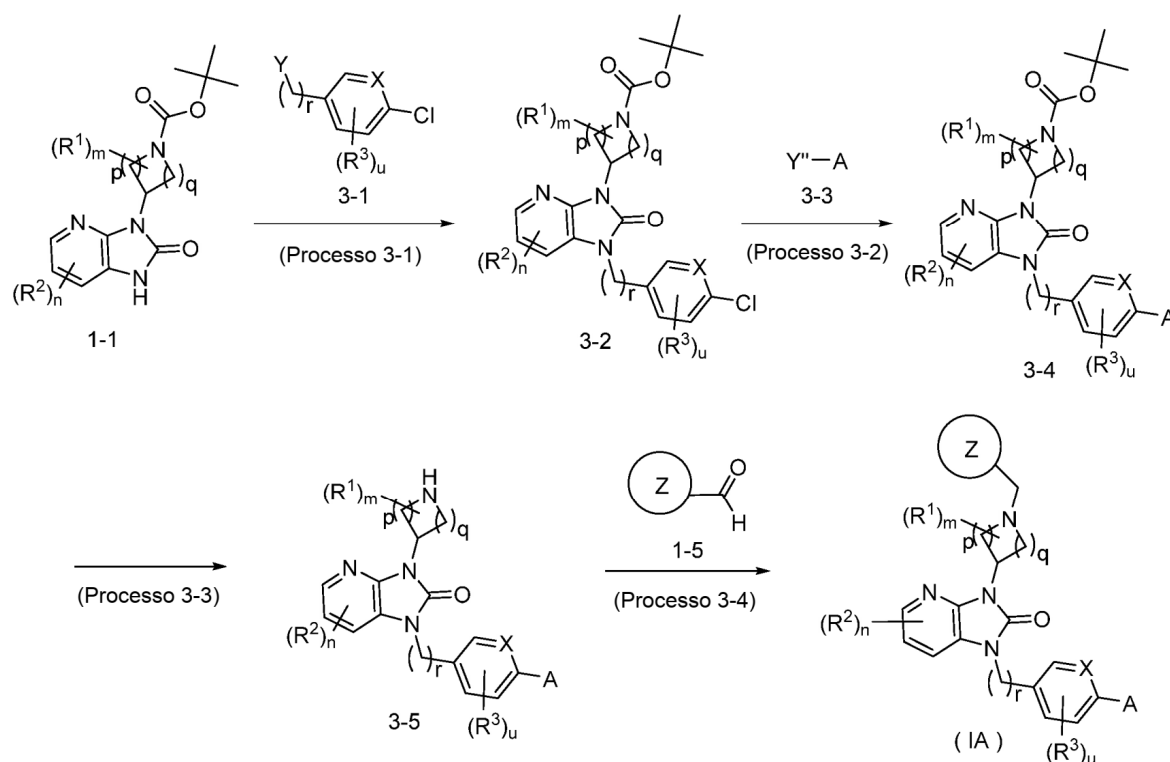
Processo 2-3

[087]O Composto (1-1) também pode ser preparado pela reação de carbonilação intramolecular do Composto (2-4).

[088]O Composto (IA) pode ser preparado, por exemplo, pelo método descrito nos Processos de 3-1 a 3-4 no Esquema 3.

[Química 17]

Esquema 3

Processo 3-1

[089]O Composto (3-2) também pode ser preparado pela reação de condensação de Ullmann, reação de acoplamento de Chan-Lam-Evans ou reação de Mitsunobu do Composto (1-1) e Composto (3-1).

[090]Quando Y é um átomo de bromo ou um átomo de iodo e r é 0, a reação de condensação de Ullmann é preferível. Quando Y é ácido borônico e r é 0, a rea-

ção de acoplamento de Chan-Lam-Evans é preferível. Quando Y é hidróxi e r é um número inteiro de 1 a 6, a reação de Mitsunobu é preferível.

Processo 3-2

[091]O Composto (3-4) também pode ser preparado pela reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura do Composto (3-2) e Composto (3-3).

Processo 3-3

[092]O Composto (3-5) também pode ser preparado removendo-se um grupo protetor do Composto (3-4).

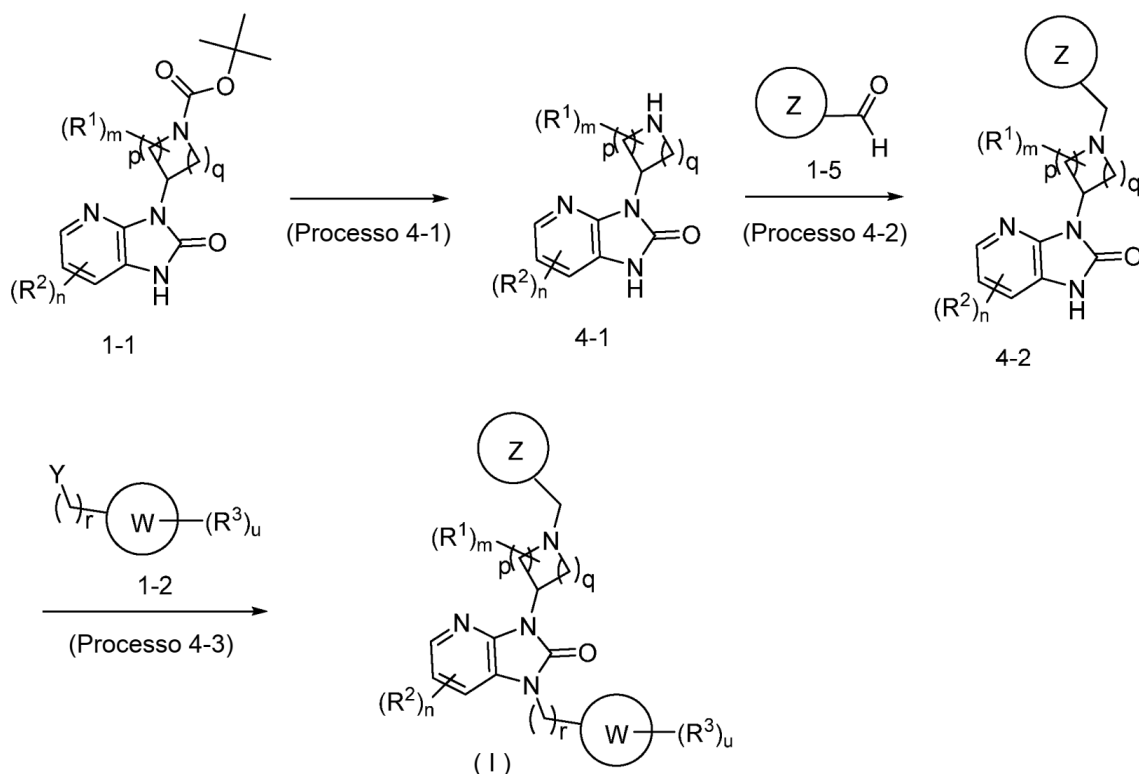
Processo 3-4

[093]O Composto (IA) também pode ser preparado pela reação de aminação redutiva do Composto (3-5) e Composto (1-5). A remoção de um grupo protetor também pode ser conduzida, se necessário.

[094]O Composto (I) pode ser preparado, por exemplo, pelo método descrito nos Processos de 4-1 a 4-3 no Esquema 4.

[Química 18]

Esquema 4

Processo 4-1

[095]O Composto (4-1) também pode ser preparado removendo-se um grupo protetor do Composto (1-1).

Processo 4-2

[096]O Composto (4-2) também pode ser preparado pela reação de aminação redutiva do Composto (4-1) e Composto (1-5).

Processo 4-3

[097]O Composto (I) também pode ser preparado pela reação de condensação de Ullmann, reação de acoplamento de Chan-Lam-Evans ou reação de Mitsunobu do Composto (4-2) e Composto (1-2). A remoção de um grupo protetor também pode ser conduzida, se necessário.

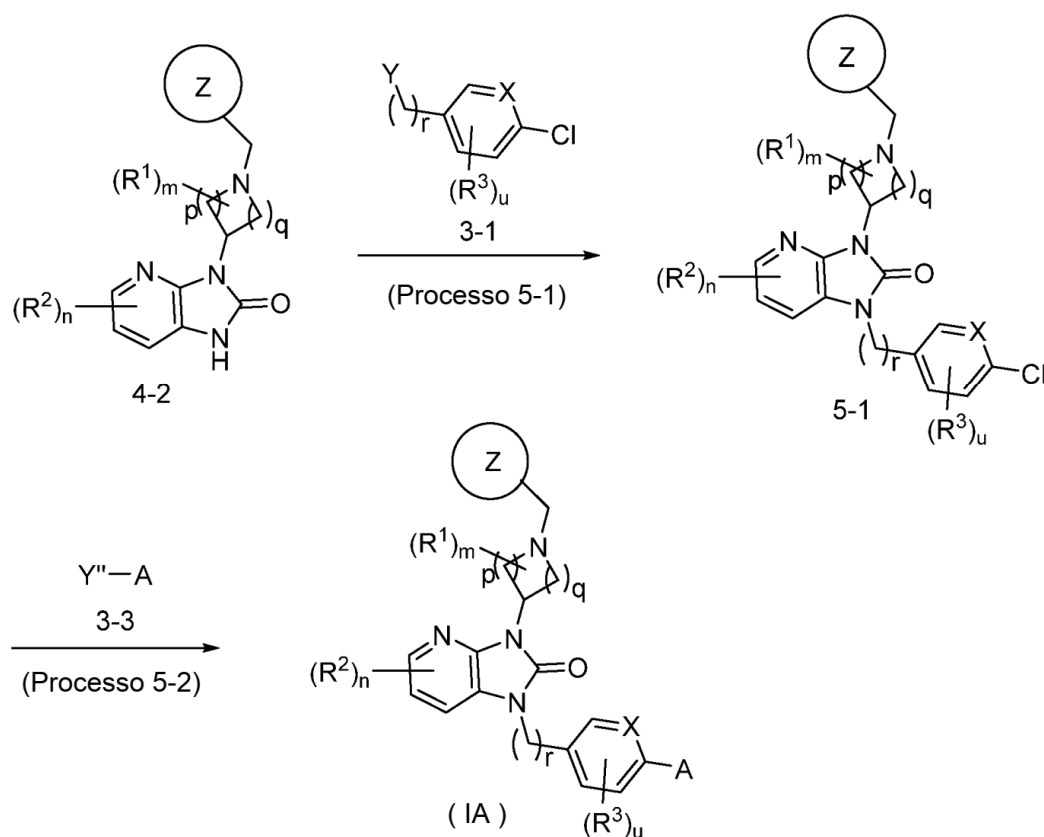
[098]Quando Y é um átomo de bromo ou um átomo de iodo, r é 0 e W é arila ou heteroarila, a reação de condensação de Ullmann é preferível. Quando Y é ácido borônico, r é 0 e W é arila ou heteroarila, a reação de acoplamento de Chan-Lam-

Evans é preferível. Quando Y é hidróxi, r é 0 e W é cicloalquila ou heterocicloalquila, a reação de Mitsunobu é preferível. Quando Y é hidróxi e r é um número inteiro de 1 a 6, a reação de Mitsunobu é preferível.

[099]O Composto (IA) pode ser preparado, por exemplo, pelo método descrito nos Processos de 5-1 a 5-2 no Esquema 5.

[Química 19]

Esquema 5



Processo 5-1

[0100]O Composto (5-1) também pode ser preparado pela reação de condensação de Ullmann, reação de acoplamento de Chan-Lam-Evans ou reação de Mitsunobu do Composto (4-2) e Composto (3-1).

[0101]Quando Y é um átomo de bromo ou um átomo de iodo e r é 0, a reação de condensação de Ullmann é preferível. Quando Y é ácido borônico e r é 0, a reação de acoplamento de Chan-Lam-Evans é preferível. Quando Y é hidróxi e r é

um número inteiro de 1 a 6, a reação de Mitsunobu é preferível.

Processo 5-2

[0102]O Composto (IA) também pode ser preparado pela reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura do Composto (5-1) e Composto (3-3). A remoção de um grupo protetor também pode ser conduzida, se necessário.

[0103]Os esquemas supramencionados são métodos exemplificativos para preparar os compostos representados pela fórmula (I), ou intermediários sintéticos dos mesmos. Os esquemas acima podem ser alterados ou modificados em esquemas que os versados na técnica entenderiam facilmente.

[0104]Os compostos representados pela fórmula (I), e intermediários sintéticos dos mesmos, também podem ser isolados e purificados, se necessário, de acordo com técnicas de isolamento e purificação bem conhecidas pelos versados na técnica, tais como extração de solvente, cristalização, recristalização, cromatografia ou cromatografia líquida de alta eficiência.

[0105]Como cromatografia em coluna de sílica-gel e cromatografia em coluna de aminossílica-gel, cromatografia *flash* usando, por exemplo, SNAP Ultra e SNAP Isolute NH₂ (Biotage), coluna Hi-Flash (Yamazen) e seus semelhantes podem ser citados.

[0106]Como cromatografia em coluna ODS, o isolamento preparativo usando, por exemplo, o sistema LC de purificação preparativa (Gilson, taxa de fluxo: 30 mL/min, detecção: UV a 225 nm) e coluna: CAPCELL PAK C18 UG80 (5µm 20x50 mm) pode ser citado.

[0107]Os compostos da presente invenção exibem excelente efeito inibidor da PHD2 e, portanto, podem ser usados como agentes terapêuticos contra DII (*vide* Nature Reviews Drug Discovery, 2014, 13, pp. 852-869). Na presente invenção, a abreviação "DII" inclui, por exemplo, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença intestinal de Behçet, enterite infecciosa, enterite por radiação, enterite medicamento-

sa, enterite isquêmica, fleboesclerose mesentérica (colite fleboesclerótica), colite obstrutiva e enterite devida a doença do colágeno. De preferência, os compostos da presente invenção podem ser usados como agentes terapêuticos contra a colite ulcerativa ou doença de Crohn (*vide* Inflamm. Bowel. Dis., 2015, 21 (2), pp. 267-275).

[0108]Na presente invenção, o sintagma "tratamento" inclui os significados de "prevenção". Tratamento contra a colite ulcerativa inclui, por exemplo, os significados de "prevenção de recaída" e "manutenção da remissão".

[0109]Os efeitos terapêuticos sobre a colite por parte dos compostos da presente invenção podem ser determinados de acordo com o método descrito no Exemplo de Teste 2 ou com métodos consagrados na área. Por exemplo, o método descrito em Biol. Pharm. Bull., 2004, 27 (10), pp. 1599-1603 e seus semelhantes ou métodos similares a esses podem ser citados.

[0110]Em uma modalidade, os compostos da presente invenção são inibidores da PHD2 que atuam especificamente no tecido do intestino grosso para limitar os efeitos fora de alvo da estabilização do HIF- α . O termo "atuar especificamente no tecido do intestino grosso" significa, por exemplo, que a concentração do composto é alta no tecido do intestino grosso em comparação à concentração no sangue e que o composto exerce efeito terapêutico sobre o intestino grosso sem efeitos sistêmicos (por exemplo, efeito hematopoiético) (*vide* Exemplos de Teste 2 e 3).

[0111]A composição farmacêutica da presente invenção é usada em várias formas de dosagem dependendo do uso. Como formas de dosagem desse tipo, por exemplo, pós, grânulos, grânulos finos, xaropes secos, comprimidos, cápsulas, injeções, líquidos, pomadas, supositórios, cataplasmas e agentes de enema podem ser citados.

[0112]A composição farmacêutica da presente invenção compreende um composto representado pela fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como ingrediente ativo.

[0113]A composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada usando um composto representado pela fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e ao menos um aditivo farmacêutico. A composição farmacêutica pode ser formulada ao apropriadamente misturá-la, diluí-la ou dissolvê-la com os aditivos farmacêuticos apropriados, tais como excipientes, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, diluentes, tampões, agentes de tonicidade, conservantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes e agentes solubilizantes, de acordo com um procedimento de formulação consagrado, dependendo da forma de dosagem.

[0114]Quando a composição farmacêutica da presente invenção é usada no tratamento, a dosagem do composto representado pela fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é decidida apropriadamente levando-se em conta a idade, sexo, peso corporal, grau de transtornos e tratamento de cada paciente, e seus semelhantes. A dose diária pode ser dividida em uma, duas, três ou quatro vezes ao dia e administrada. De preferência, a composição farmacêutica da presente invenção é administrada por via oral.

[0115]A dosagem para um adulto pode ser decidida dentro da faixa, por exemplo, de 0,1 a 1.000 mg ao dia no caso da administração oral. Em uma modalidade, a dosagem de administração oral pode ser decidida dentro da faixa de 1 a 500 mg ao dia, de preferência de 10 a 200 mg ao dia.

[0116]A dosagem para um adulto pode ser decidida, por exemplo, em 0,1 a 1.000 mg ao dia no caso da administração parentérica. Em uma modalidade, a dosagem de administração parentérica pode ser decidida dentro da faixa de 0,5 a 200 mg ao dia, de preferência de 1 a 20 mg ao dia.

[0117]Em uma modalidade, a composição farmacêutica da presente invenção também pode ser usada em combinação a qualquer outro medicamento que não inibidores da PHD. Como outros medicamentos desse tipo usados em combinação

para o tratamento de doenças intestinais inflamatórias, por exemplo, 5-ASA, esteroides, agentes imunossupressores, anticorpos anti-TNF- α , inibidores das Janus quinases e anticorpos da integrina $\alpha_4\beta_7$ podem ser citados.

[0118]Quando um composto representado pela fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é usado em combinação ao outro medicamento, eles podem ser administrados como uma fórmula compreendendo esses ingredientes ativos ou como fórmulas cada uma formulada separadamente a partir de cada ingrediente ativo. Quando formuladas em separado, essas fórmulas podem ser administradas em separado ou simultaneamente. Além disso, a dosagem do composto representado pela fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, pode ser adequadamente reduzida, dependendo da dosagem do outro medicamento usado em combinação.

[0119]Cada um dos compostos representados pela fórmula (I) pode ser convertido apropriadamente em um pró-fármaco e usado. Por exemplo, um pró-fármaco de um composto representado pela fórmula (I) também pode ser preparado ao introduzir um grupo formador de pró-fármaco usando um reagente correspondente para o preparo do pró-fármaco, tal como um composto de haleto, e purificar. Como o grupo formador de pró-fármaco, por exemplo, um grupo descrito em "Development of medicine" 1990, Vol.7, pp. 163-198, publicado por Hirokawa Shoten, pode ser citado.

EXEMPLOS

[0120]A presente invenção é adicionalmente ilustrada em mais detalhes por meio dos Exemplos a seguir. No entanto, a presente invenção não se limita aos mesmos.

[0121]Os nomes dos compostos descritos nos exemplos a seguir foram dados usando o ChemDraw Professional (PerkinElmer), MarvinSketch (ChemAxon) ou seus semelhantes, salvo no caso de reagentes disponíveis na praça.

Exemplo de Referência A-1

(S)-3-((3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0122]A NMP (100 mL), adicionaram-se 2-flúor-3-nitropiridina (10,00 g), (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (13,10 g) e carbonato de potássio (11,67 g) sob resfriamento com gelo. A mistura de reação foi agitada a 150° C durante 1 hora. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse à temperatura ambiente. À mistura de reação, adicionaram-se acetato de etila e água, e a mistura foi agitada. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (21,70 g).

Exemplo de Referência A-2

(R)-3-((3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0123]Uma mistura de 2-flúor-3-nitropiridina (2,00 g), (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (2,62 g), carbonato de potássio (2,33 g) e NMP (15 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de acetato de etila e água, e a mistura resultante foi agitada. A mistura foi filtrada através de Celite®, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 95/5-70/30) para obter o composto do título (3,61 g).

Exemplo de Referência A-3

4-((3-nitropiridin-2-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0124]Uma mistura de 2-flúor-3-nitropiridina (1,00 g), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,41 g), carbonato de potássio (1,94 g) e DMF (10 mL) foi agitada a 120° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de acetato de etila e água, e a mistura resultante foi agitada. A mistura foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi extraído com acetato

de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (2,25 g).

Exemplo de Referência A-4

3-((3-nitropiridin-2-il)amino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0125]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência A-3 mas usando 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butila em vez de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila.

Exemplo de Referência A-5

(3R,4R)-3-flúor-4-((3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0126]Uma mistura de 2-flúor-3-nitropiridina (0,69 g), (3R,4R)-3-amino-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,00 g), carbonato de potássio (1,35 g) e DMF (10 mL) foi agitada a 80° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. À mistura de reação, adicionaram-se acetato de etila e água, e a mistura foi agitada. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-20/80) para obter o composto do título (1,40 g).

Exemplo de Referência A-6

(S)-3-((3-nitro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0127]Uma mistura de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluormetil)piridina (1,00 g), (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,82 g), carbonato de potássio (1,22 g) e DMF (10 mL) foi agitada a 80° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. À mistura de reação, adicionaram-se acetato de etila e água, e a mistura foi agitada. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e

salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-20/80) para obter o composto do título (1,66g).

Exemplo de Referência A-7

4-metil-4-((3-nitropiridin-2-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0128]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência A-5 mas usando 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila em vez de (3R,4R)-3-amino-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila.

Exemplo de Referência A-8

(S)-6-((1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)-5-nitropicolinato de metila

[0129]Uma mistura de 6-cloro-5-nitropicolinato de metila (1,00 g), (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,86 g), carbonato de potássio (1,27 g) e DMF (10 mL) foi agitada a 120° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de acetato de etila e água, e a mistura resultante foi agitada. A mistura foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (1,47g).

Exemplo de Referência A-9

(S)-3-((5-metil-3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0130]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência A-6 mas usando 2-cloro-5-metil-3-nitropiridina em vez de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluormetil)piridina.

Exemplo de Referência A-10

(S)-3-((5-metóxi-3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0131]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência A-6 mas usando 2-cloro-5-metóxi-3-nitropiridina em vez de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluormetil)piridina.

Exemplo de Referência B-1

(S)-3-((3-aminopiridin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0132]A uma mistura do Exemplo de Referência A-1 (21,70 g) e etanol (300 mL), adicionou-se paládio sobre carbono a 10% (2,17 g, peso úmido) em atmosfera de argônio. A mistura foi agitada em atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter o composto do título (19,74 g).

Exemplo de Referência B-2

(R)-3-((3-aminopiridin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0133]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência B-1 mas usando o Exemplo de Referência A-2 em vez do Exemplo de Referência A-1.

Exemplo de Referência B-3

4-((3-aminopiridin-2-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0134]A uma mistura do Exemplo de Referência A-3 (2,25 g), etanol (20 mL) e THF (10 mL), adicionou-se paládio sobre carbono a 10% (0,22 g, peso úmido) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada em atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente durante 7 horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter o composto do título (2,06g).

Exemplo de Referência B-4

3-((3-aminopiridin-2-il)amino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0135]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência B-1 mas usando o Exemplo de Referência A-4 em vez do

Exemplo de Referência A-1.

Exemplo de Referência B-5

(3R,4R)-3-((3-aminopiridin-2-il)amino)-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0136]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência B-1 mas usando o Exemplo de Referência A-5 em vez do Exemplo de Referência A-1.

Exemplo de Referência B-6

(S)-3-((3-amino-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0137]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência B-1 mas usando o Exemplo de Referência A-6 em vez do Exemplo de Referência A-1.

Exemplo de Referência B-7

4-((3-aminopiridin-2-il)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0138]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência B-1 mas usando o Exemplo de Referência A-7 em vez do Exemplo de Referência A-1.

Exemplo de Referência B-8

(S)-5-amino-6-((1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)picolinato de metila

[0139]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência B-1 mas usando o Exemplo de Referência A-8 em vez do Exemplo de Referência A-1.

Exemplo de Referência B-9

(S)-3-((3-amino-5-metilpiridin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0140]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência B-1 mas usando o Exemplo de Referência A-9 em vez do Exemplo de Referência A-1.

Exemplo de Referência B-10

(S)-3-((3-amino-5-metoxipiridin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0141]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência B-1 mas usando o Exemplo de Referência A-10 em vez do Exemplo de Referência A-1.

Exemplo de Referência C-1

(S)-3-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0142]A uma mistura do Exemplo de Referência B-1 (19,59 g) e THF (200 mL), adicionou-se CDI (22,82 g) sob resfriamento com gelo com agitação. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L, 30 mL), e a mistura resultante foi agitada durante 10 minutos. À mistura de reação, adicionou-se ácido clorídrico (2 mol/L, 75 mL). Após agitação, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. À mistura obtida, adicionou-se água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 50/50-0/100) para obter o composto do título (17,61 g). MS (ESI_APCI, m/z): 303 (M-H)⁻

Exemplo de Referência C-2

(R)-3-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0143]A uma mistura do Exemplo de Referência B-2 (3,68 g) e THF (20 mL),

adicionou-se CDI (4,28 g). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L, 4 mL), e a mistura resultante foi agitada durante 5 minutos. À mistura de reação, adicionou-se ácido clorídrico (2 mol/L, 10 mL), e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 50/50-0/100) para obter o composto do título (4,00g). MS (ESI_APCI, m/z): 303 (M-H)⁻

Exemplo de Referência C-3

4-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0144]A uma mistura do Exemplo de Referência B-3 (2,06g) e THF (30 mL), adicionou-se CDI (2,29g). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação, adicionou-se água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (1,96 g). MS (ESI_APCI, m/z): 317 (M-H)⁻

Exemplo de Referência C-4

3-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0145]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência C-1 mas usando o Exemplo de Referência B-4 em vez do Exemplo de Referência B-1. MS (ESI_APCI, m/z): 289 (M-H)⁻

Exemplo de Referência C-5

(3R,4R)-3-flúor-4-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-

carboxilato de *terc*-butila

[0146]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência C-2 mas usando o Exemplo de Referência B-5 em vez do Exemplo de Referência B-2. MS (ESI_APCI, m/z): 321 (M-H)⁻

Exemplo de Referência C-6

(S)-3-(2-oxo-6-(trifluormetil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0147]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência C-2 mas usando o Exemplo de Referência B-6 em vez do Exemplo de Referência B-2. MS (ESI_APCI, m/z): 371 (M-H)⁻

Exemplo de Referência C-7

4-metil-4-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0148]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência C-2 mas usando o Exemplo de Referência B-7 em vez do Exemplo de Referência B-2. MS (ESI_APCI, m/z): 331 (M-H)⁻

Exemplo de Referência C-8

(S)-3-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxilato de metila

[0149]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência C-3 mas usando o Exemplo de Referência B-8 em vez do Exemplo de Referência B-3. MS (ESI_APCI, m/z): 361 (M-H)⁻

Exemplo de Referência C-9

(S)-3-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0150]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência C-2 mas usando o Exemplo de Referência B-9 em vez do

Exemplo de Referência B-2. MS (ESI_APCI, m/z): 317 (M-H)⁻

Exemplo de Referência C-10

(S)-3-(6-metóxi-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0151]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência C-2 mas usando o Exemplo de Referência B-10 em vez do Exemplo de Referência B-2. MS (ESI_APCI, m/z): 333 (M-H)⁻

Exemplo de Referência D-1

(S)-3-(1-(4-cloro-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0152]Uma mistura do Exemplo de Referência C-1 (168 mg), ácido (4-cloro-2-metilfenil)borônico (282 mg), acetato de cobre (II) (201 mg), trietilamina (0,383 mL) e diclorometano (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. À mistura de reação, adicionaram-se água e ácido clorídrico (1 mol/L). Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (114 mg).

Exemplo de Referência D-2

(S)-3-(1-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0153]Uma mistura do Exemplo de Referência C-1 (500 mg), 1-cloro-4-iodobenzeno (431 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,212 mL), iodeto de cobre (I) (375 mg), carbonato de potássio (681 mg) e acetonitrila (10 mL) foi agitada a 90° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e ácido clorídrico (1 mol/L). Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca

sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (583 mg).

Exemplo de Referência D-3

(R)-3-(1-(4-cloro-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0154]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência D-1 mas usando o Exemplo de Referência C-2 em vez do Exemplo de Referência C-1.

Exemplo de Referência D-4

(S)-3-(1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0155]Uma mistura do Exemplo de Referência C-1 (100 mg), 5-cloro-2-iodofenol (125 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,042 mL), iodeto de cobre (I) (75 mg), carbonato de potássio (136 mg) e acetonitrila (3 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 2 horas. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e ácido clorídrico (1 mol/L). Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 35/65) para obter o composto do título (61 mg).

Exemplo de Referência D-5

(S)-3-(1-(4-cloro-3-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0156]Uma mistura do Exemplo de Referência C-1 (100 mg), 2-cloro-5-iodofenol (100 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,042 mL), iodeto de cobre (I) (75 mg), carbonato de potássio (136 mg) e acetonitrila (3 mL) foi agitada a 100° C sob

irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e ácido clorídrico (1 mol/L). Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 35/65) para obter o composto do título (135 mg).

Exemplo de Referência D-6

(S)-3-(1-(6-cloropiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0157]Uma mistura do Exemplo de Referência C-1 (100 mg), 2-cloro-5-iodopiridina (94 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,042 mL), iodeto de cobre (I) (75 mg), carbonato de potássio (136 mg) e acetonitrila (3 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e ácido clorídrico (1 mol/L). Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 35/65) para obter o composto do título (117 mg).

Exemplo de Referência D-7

(R)-3-(1-(6-cloropiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0158]Uma mistura do Exemplo de Referência C-2 (500 mg), 2-cloro-5-iodopiridina (433 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,212 mL), iodeto de cobre (I) (375 mg), carbonato de potássio (681 mg) e acetonitrila (10 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de misturá-la, a mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgâ-

nica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-45/55) para obter o composto do título (420 mg).

Exemplo de Referência E-1

(S)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0159]Uma mistura do Exemplo de Referência C-1 (113 mg), 4-iodo-1,1'-bifenil (125 mg), N,N'-dimetiletlenodiamina (0,048 mL), iodeto de cobre (I) (85 mg), carbonato de potássio (154 mg) e acetonitrila (4 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e ácido clorídrico (1 mol/L). Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (138 mg).

Exemplo de Referência E-2

(R)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0160]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-1 mas usando o Exemplo de Referência C-2 em vez do Exemplo de Referência C-1.

Exemplo de Referência E-3

(S)-3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0161]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-1 mas usando iodobenzeno em vez de 4-iodo-1,1'-

bifenila.

Exemplo de Referência E-4

4-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0162]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-1 mas usando o Exemplo de Referência C-3 em vez do Exemplo de Referência C-1.

Exemplo de Referência E-5

3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0163]Uma mistura do Exemplo de Referência C-4 (100 mg), 4-iodo-1,1'-bifenil (96 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,044 mL), iodeto de cobre (I) (79 mg), carbonato de potássio (143 mg) e acetonitrila (3 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (105 mg).

Exemplo de Referência E-6

(S)-3-(1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0164]Uma mistura do Exemplo de Referência C-1 (200 mg), 4-iodobenzoato de metila (172 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,085 mL), iodeto de cobre (I) (150 mg), carbonato de potássio (272 mg) e acetonitrila (1 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de misturá-la, a mistura de reação foi

filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-45/55) para obter o composto do título (271 mg).

Exemplo de Referência E-7

(S)-3-(1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0165]Uma mistura do Exemplo de Referência C-1 (100 mg), 1-iodo-4-metoxibenzeno (85 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,042 mL), iodeto de cobre (I) (75 mg), carbonato de potássio (136 mg) e acetonitrila (1 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e ácido clorídrico (1 mol/L). Depois de misturá-la, a mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (119 mg).

Exemplo de Referência E-8

(S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxilato de metila

[0166]Uma mistura do Exemplo de Referência C-8 (100 mg), 4-iodo-1,1'-bifenila (93 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,036 mL), iodeto de cobre (I) (63 mg), carbonato de potássio (114 mg) e acetonitrila (1 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de misturá-la, a mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi

lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-45/55) para obter o composto do título (120 mg).

Exemplo de Referência E-9

4-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0167]Uma mistura do Exemplo de Referência C-7 (50 mg), 4-iodo-1,1'-bifenila (51 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,019 mL), iodeto de cobre (I) (34 mg), carbonato de potássio (50 mg) e acetonitrila (3 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em acetato de etila, e a mistura resultante foi agitada. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-40/60) para obter o composto do título (70 mg).

Exemplo de Referência E-10

(S)-3-(6-metóxi-1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0168]Uma mistura do Exemplo de Referência C-10 (136 mg), 4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila (131 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,053 mL), iodeto de cobre (I) (94 mg), carbonato de potássio (136 mg) e acetonitrila (1 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em acetato de etila, e a mistura resultante foi agitada. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-25/75) para obter o composto do título (128 mg).

Exemplo de Referência E-11

(3R,4R)-3-flúor-4-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0169]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-10 mas usando o Exemplo de Referência C-5 em vez do Exemplo de Referência C-10.

Exemplo de Referência E-12

(S)-3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-6-(trifluormetil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0170]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-10 mas usando o Exemplo de Referência C-6 em vez do Exemplo de Referência C-10.

Exemplo de Referência E-13

(S)-3-(1-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0171]Uma mistura do Exemplo de Referência D-1 (114 mg), ácido fenilborônico (39 mg), Pd(amphos)Cl₂ (19 mg), carbonato de sódio (68 mg), DMF (1 mL) e água (0,1 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de agité-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (87 mg).

Exemplo de Referência E-14

(S)-3-(1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0172]Uma mistura do Exemplo de Referência D-2 (100 mg), ácido o-

tolilborônico (39 mg), Pd(amphos)Cl₂ (17 mg), carbonato de sódio (61 mg), DMF (1 mL) e água (0,1 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (105 mg).

Exemplo de Referência E-15

(R)-3-(1-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0173]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-13 mas usando o Exemplo de Referência D-3 em vez do Exemplo de Referência D-1.

Exemplo de Referência E-16

(S)-3-(1-(4'-flúor-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0174]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-14 mas usando ácido (4-fluorfenil)borônico em vez de ácido o-tolilborônico.

Exemplo de Referência E-17

(S)-3-(1-(4'-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0175]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-14 mas usando ácido (4-metoxifenil)borônico em vez de ácido o-tolilborônico.

Exemplo de Referência E-18

(S)-3-(2-oxo-1-(2'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0176]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-14 mas usando ácido (2-(trifluormetil)fenil)borônico em vez de ácido o-tolilborônico.

Exemplo de Referência E-19

(S)-3-(1-(4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0177]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-14 mas usando ácido (4-cianofenil)borônico em vez de ácido o-tolilborônico.

Exemplo de Referência E-20

(S)-3-(2-oxo-1-(4'-(trifluormetóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0178]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-14 mas usando ácido (4-(trifluormetóxi)fenil)borônico em vez de ácido o-tolilborônico.

Exemplo de Referência E-21

(S)-3-(1-(4'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0179]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-1 mas usando 4'-iodo-[1,1'-bifenil]-4-ol em vez de 4-iodo-1,1'-bifenila.

Exemplo de Referência E-22

(S)-3-(2-oxo-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0180]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita

no Exemplo de Referência E-14 mas usando ácido 4-piridilborônico em vez de ácido o-tolilborônico.

Exemplo de Referência E-23

(S)-3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0181]Uma mistura do Exemplo de Referência D-2 (200 mg), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borônico (104 mg), Pd(amphos)Cl₂ (34 mg), carbonato de sódio (123 mg), DMF (2 mL) e água (0,2 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de microondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (212 mg).

Exemplo de Referência E-24

(R)-3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0182]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-23 mas usando o Exemplo de Referência D-3 em vez do Exemplo de Referência D-2.

Exemplo de Referência E-25

(S)-3-(1-(3-hidróxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0183]Uma mistura do Exemplo de Referência D-4 (61 mg), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borônico (31 mg), Pd(amphos)Cl₂ (10 mg), carbonato de sódio (36 mg), DMF (1 mL) e água (0,1 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de microondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e

acetato de etila. Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-35/65) para obter o composto do título (55 mg).

Exemplo de Referência E-26

(S)-3-(1-(2-hidróxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0184]Uma mistura do Exemplo de Referência D-5 (135 mg), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borônico (113 mg), Pd(amphos)Cl₂ (22 mg), carbonato de sódio (80 mg), NMP (3 mL) e água (0,3 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de microondas durante 5 horas. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-30/70) para obter o composto do título (122 mg).

Exemplo de Referência E-27

(S)-3-(1-(6-(4-(metoxicarbonil)fenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0185]Uma mistura do Exemplo de Referência D-6 (117 mg), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borônico (61 mg), Pd(amphos)Cl₂ (20 mg), carbonato de sódio (72 mg), DMF (3 mL) e água (0,3 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de microondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatogra-

fia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-30/70) para obter o composto do título (95 mg).

Exemplo de Referência E-28

(S)-3-(1-(4'-hidróxi-3'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0186]Uma mistura do Exemplo de Referência D-2 (121 mg), 2-hidróxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila (98 mg), Pd(amphos)Cl₂ (21 mg), carbonato de sódio (75 mg), DMF (1 mL) e água (0,1 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de misturá-la, a mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-30/70) para obter o composto do título (71 mg).

Exemplo de Referência E-29

(S)-3-(1-(2'-hidróxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0187]Uma mistura do Exemplo de Referência D-2 (200 mg), 3-hidróxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila (147 mg), Pd(amphos)Cl₂ (34 mg), carbonato de sódio (123 mg), DMF (1 mL) e água (0,1 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de misturá-la, a mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-

35/65) para obter o composto do título (165 mg).

Exemplo de Referência E-30

(S)-3-(1-(6-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0188]Uma mistura do Exemplo de Referência D-6 (353 mg), ácido (4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)borônico (198 mg), Pd(amphos)Cl₂ (60 mg), carbonato de sódio (216 mg), DMF (10 mL) e água (1 mL) foi agitada a 120° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-35/65) para obter o composto do título (406 mg).

Exemplo de Referência K-19

(S)-3-(1-(4-cloro-3-(metoximetóxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0189]A uma mistura do Exemplo de Referência D-5 (1,29 g) e THF (15 mL), adicionaram-se DIPEA (1,55 mL) e éter clorometil metílico (0,34 mL). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (1,33g).

Exemplo de Referência E-31

(S)-3-(1-(3'-ciano-4'-hidróxi-2-(metoximetóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0190]Uma mistura do Exemplo de Referência K-19 (500 mg), 2-hidróxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzonitrila (387 mg), Pd(amphos)Cl₂ (75

mg), carbonato de sódio (268 mg), DMF (10 mL) e água (1 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de misturá-la, a mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-40/60) para obter o composto do título (332 mg).

Exemplo de Referência E-32

(S)-3-(1-(6-(3-ciano-4-hidroxifenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0191]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-31 mas usando o Exemplo de Referência D-6 em vez do Exemplo de Referência K-19.

Exemplo de Referência K-20

(S)-3-(1-(4-cloro-2-(metoximetóxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0192]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência K-19 mas usando o Exemplo de Referência D-4 em vez do Exemplo de Referência D-5.

Exemplo de Referência E-33

(S)-3-(1-(3'-ciano-4'-hidróxi-3-(metoximetóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila

[0193]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-31 mas usando o Exemplo de Referência K-20 em vez do Exemplo de Referência K-19.

Exemplo de Referência K-2

Ácido (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxílico

[0194]A uma mistura do Exemplo de Referência E-8 (251 mg), metanol (0,5 mL), THF (0,5 mL) e água (1 mL), adicionou-se hidróxido de lítio monohidratado (103 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. À mistura de reação, adicionou-se ácido clorídrico (2 mol/L, 1,2 mL). Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (227 mg).

Exemplo de Referência E-34

(S)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0195]A uma mistura do Exemplo de Referência K-2 (100 mg) e DMF (1 mL), adicionaram-se EDC-HCl (77 mg), HOBt-H₂O (61 mg), trietilamina (0,139 mL) e 4-aminotetrahidropirano (24 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. À mistura de reação, adicionaram-se água e acetato de etila. Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-20/80) para obter o composto do título (19 mg).

Exemplo de Referência E-35

(S)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-5-((2-metóxi-2-oxoetil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0196]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-34 mas usando cloridrato de glicinato de metila em vez de 4-aminotetrahidropirano.

Exemplo de Referência E-36

(R)-3-(1-(6-(4-(metoxicarbonil)fenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0197]Uma mistura do Exemplo de Referência D-7 (420 mg), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borônico (236 mg), Pd(amphos)Cl₂ (72 mg), carbonato de sódio (257 mg), DMF (10 mL) e água (1 mL) foi agitada a 120° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de água e acetato de etila. Depois de misturá-la, a mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-40/60) para obter o composto do título (377 mg).

Exemplo de Referência E-37

(S)-3-(1-(naftalen-2-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0198]Uma mistura do Exemplo de Referência C-1 (200 mg), 2-bromonaftaleno (136 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,085 mL), iodeto de cobre (I) (150 mg), carbonato de potássio (218 mg) e acetonitrila (3 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de acetato de etila e água. Depois de misturá-la, a mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (250 mg).

Exemplo de Referência E-38

(S)-3-(1-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-

il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0199]A uma mistura do Exemplo de Referência C-1 (200 mg), 3-bromo-1,1'-bifenila (153 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,085 mL), iodeto de cobre (I) (150 mg), carbonato de potássio (218 mg) e acetonitrila (3 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em acetato de etila, e a mistura resultante foi agitada. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (345 mg).

Exemplo de Referência E-39

(S)-3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0200]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência E-10 mas usando o Exemplo de Referência C-9 em vez do Exemplo de Referência C-10.

Exemplo de Referência F-1

Cloridrato de (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0201]Uma mistura do Exemplo de Referência E-1 (138 mg) e cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (110 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 357 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-2

Cloridrato de (R)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0202]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-2 em vez do

Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 357 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-3

Cloridrato de (S)-1-fenil-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0203]Uma mistura do Exemplo de Referência E-3 (360 mg), cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 2 mL) e metanol (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (400 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 281 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-4

Cloridrato de 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0204]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-3 mas usando o Exemplo de Referência E-4 em vez do Exemplo de Referência E-3. MS (ESI_APCI, m/z): 371 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-5

Cloridrato de 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(azetidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0205]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-3 mas usando o Exemplo de Referência E-5 em vez do Exemplo de Referência E-3. MS (ESI_APCI, m/z): 343 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-6

Cloridrato de (S)-4-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)benzoato de metila

[0206]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-6 em vez do Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 339 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-7

Cloridrato de (S)-1-(4-Metoxifenil)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0207]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-3 mas usando o Exemplo de Referência E-7 em vez do Exemplo de Referência E-3.

Exemplo de Referência F-8

Cloridrato de (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxilato de metila

[0208]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-3 mas usando o Exemplo de Referência E-8 em vez do Exemplo de Referência E-3.

Exemplo de Referência F-9

Cloridrato de 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-metilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0209]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-3 mas usando o Exemplo de Referência E-9 em vez do Exemplo de Referência E-3.

Exemplo de Referência F-10

Cloridrato de (S)-4'-(6-metóxi-2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0210]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-3 mas usando o Exemplo de Referência E-10 em vez do Exemplo de Referência E-3.

Exemplo de Referência F-11

Cloridrato de 4'-(3-((3R,4R)-4-fluorpirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0211]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-3 mas usando o Exemplo de Referência E-11 em vez do Exemplo de Referência E-3.

Exemplo de Referência F-12

Cloridrato de (S)-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-6-(trifluormetil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0212]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-3 mas usando o Exemplo de Referência E-12 em vez do Exemplo de Referência E-3.

Exemplo de Referência F-13

Cloridrato de (S)-1-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0213]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-13 em vez do Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 371 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-14

Cloridrato de (S)-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0214]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-14 em vez do Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 371 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-15

Cloridrato de (R)-1-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0215]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-15 em vez do Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 371 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-16

Cloridrato de (S)-1-(4'-flúor-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0216]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-16 em vez do Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 375 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-17

Cloridrato de (S)-1-(4'-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0217]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-17 em vez do Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 387 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-18

Cloridrato de (S)-3-(pirrolidin-3-il)-1-(2'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0218]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-18 em vez do Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 425 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-19

Cloridrato de (S)-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrila

[0219]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-19 em vez do Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 382 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-20

Cloridrato de (S)-3-(pirrolidin-3-il)-1-(4'-(trifluormetóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0220]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-20 em vez do Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 441 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-21

Cloridrato de (S)-1-(4'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0221]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-21 em vez do Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 373 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-22

Cloridrato de (S)-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0222]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-22 em vez do Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 358 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-23

Cloridrato de (S)-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0223]Uma mistura do Exemplo de Referência E-23 (212 mg) e cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (205 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 415 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-24

Cloridrato de (R)-3'-metil-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0224]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-1 mas usando o Exemplo de Referência E-24 em vez

do Exemplo de Referência E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 429 (M+H)⁺

Exemplo de Referência F-25

Cloridrato de (S)-3'-hidróxi-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0225]Uma mistura do Exemplo de Referência E-25 (55 mg), cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 1 mL) e metanol (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (59 mg).

Exemplo de Referência F-26

Cloridrato de (S)-2'-hidróxi-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0226]Uma mistura do Exemplo de Referência E-26 (122 mg), cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 1 mL) e metanol (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (147 mg).

Exemplo de Referência F-27

Cloridrato de (S)-4-(5-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metila

[0227]Uma mistura do Exemplo de Referência E-27 (95 mg), cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 1 mL) e metanol (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (126 mg).

Exemplo de Referência F-28

Cloridrato de (S)-4-hidróxi-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metila

[0228]Uma mistura do Exemplo de Referência E-28 (71 mg) e cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 1 mL) foi agitada em temperatura ambi-

ente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (67 mg).

Exemplo de Referência F-29

Cloridrato de (S)-2-hidróxi-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0229]Uma mistura do Exemplo de Referência E-29 (165 mg), cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 1 mL) e metanol (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (147 mg).

Exemplo de Referência F-30

Cloridrato de (S)-3-metil-4-(5-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metila

[0230]Uma mistura do Exemplo de Referência E-30 (406 mg), cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 3 mL) e metanol (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (308 mg).

Exemplo de Referência F-31

Cloridrato de (S)-2',4-dihidróxi-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrila

[0231]Uma mistura do Exemplo de Referência E-31 (332 mg), cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 3 mL) e metanol (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (384 mg).

Exemplo de Referência F-32

Cloridrato de (S)-2-hidróxi-5-(5-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzonitrila

[0232]Uma mistura do Exemplo de Referência E-32 (472 mg), cloreto de hi-

drogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 2 mL) e metanol (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (349 mg).

Exemplo de Referência F-33

Cloridrato de (S)-3',4-dihidróxi-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrila

[0233]Uma mistura do Exemplo de Referência E-33 (77 mg), cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 1 mL) e metanol (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (73 mg).

Exemplo de Referência F-34

Cloridrato de (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxamida

[0234]Uma mistura do Exemplo de Referência E-34 (19 mg), cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 1 mL) e metanol (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (18 mg).

Exemplo de Referência F-35

Cloridrato de (S)-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbonil)glicinato de metila

[0235]Uma mistura do Exemplo de Referência E-35 (91 mg), cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 1 mL) e metanol (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (79 mg).

Exemplo de Referência F-36

Cloridrato de (R)-4-(5-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metila

[0236] Uma mistura do Exemplo de Referência E-36 (377 mg), cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 2 mL) e metanol (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (418 mg).

Exemplo de Referência F-37

Cloridrato de (S)-1-(naftalen-2-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0237] O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-3 mas usando o Exemplo de Referência E-37 em vez do Exemplo de Referência E-3.

Exemplo de Referência F-38

Cloridrato de (S)-1-([1,1'-bifenil]-3-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0238] O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-3 mas usando o Exemplo de Referência E-38 em vez do Exemplo de Referência E-3.

Exemplo de Referência F-39

Cloridrato de (S)-4'-(6-metil-2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0239] O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência F-3 mas usando o Exemplo de Referência E-39 em vez do Exemplo de Referência E-3.

Exemplo de Referência G-1

(S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metila

[0240] A uma mistura do Exemplo de Referência F-1 (30 mg), 2-formilisonicotinato de metila (25 mg) e diclorometano (1 mL), adicionou-se

NaBH(OAc)₃ (65 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (1 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-45/55) para obter o composto do título (26 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 506 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-2

(S)-6-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)nicotinato de metila

[0241]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-1 mas usando 6-formilnicotinato de metila em vez de 2-formilisonicotinato de metila. MS (ESI_APCI, m/z): 506 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-3

(S)-2-((3-(1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metila

[0242]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-1 mas usando o Exemplo de Referência F-7 em vez do Exemplo de Referência F-1. MS (ESI_APCI, m/z): 460 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-4

(S)-2-((3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metila

[0243]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-1 mas usando o Exemplo de Referência F-3 em vez do Exemplo de Referência F-1. MS (ESI_APCI, m/z): 430 (M+H)⁺

Exemplo de Referência J-1

1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0244]Uma mistura de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (5,00 g), *terc*-

butanol (37,7 mL), piridina (16,0 mL) e TsCl (15,11 g) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação, adicionaram-se água e acetato de etila. Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (6,24g).

Exemplo de Referência J-2

2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0245]A uma mistura do Exemplo de Referência J-1 (5,82 g), DMF (7,43 mL) e THF (60 mL), adicionou-se lentamente LDA (1,0 mol/L, solução de THF/n-hexano, 48 mL) gota a gota a -70° C ou menos em banho de gelo seco/acetona. A mistura de reação foi agitada sob resfriamento com gelo durante 10 minutos. À mistura de reação, adicionaram-se lentamente LDA (1,0 mol/L, solução de THF/n-hexano, 16 mL) e DMF (1 mL) gota a gota a -70° C ou menos em banho de gelo seco/acetona novamente. A mistura de reação foi agitada sob resfriamento com gelo durante 10 minutos. À mistura de reação, adicionou-se solução aquosa e saturada de cloreto de amônio. Depois de agitá-la durante 5 minutos, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (6,72g).

Exemplo de Referência G-6

2-((4-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-metilpiperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0246]A uma mistura do Exemplo de Referência F-9 (67 mg), THF (1 mL) e trietilamina (0,112 mL), adicionaram-se o Exemplo de Referência J-2 (41 mg) e NaBH(OAc)₃ (68 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação, adicionou-se metanol, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminossílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (73 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 579 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-7

(S)-2-((3-(6-metóxi-1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0247]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-6 mas usando o Exemplo de Referência F-10 em vez do Exemplo de Referência F-9. MS (ESI_APCI, m/z): 639 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-8

2-(((3R,4R)-3-flúor-4-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0248]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-6 mas usando o Exemplo de Referência F-11 em vez do Exemplo de Referência F-9. MS (ESI_APCI, m/z): 627 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-9

(S)-2-((3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-6-(trifluormetil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0249]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-6 mas usando o Exemplo de Referência F-12 em vez do Exemplo de Referência F-9. MS (ESI_APCI, m/z): 677 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-14

(S)-2-((3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metila

[0250]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-1 mas usando o Exemplo de Referência F-23 em vez do Exemplo de Referência F-1. MS (ESI_APCI, m/z): 564 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-16

(S)-2-((3-(1-(2-hidróxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metila

[0251]A uma mistura do Exemplo de Referência F-26 (200 mg), 2-formilisonicotinato de metila (141 mg) e diclorometano (2 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (363 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (2 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/80/200) para obter o composto do título (207 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 580 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-17

(S)-2-((3-(1-(6-(4-(metoxicarbonil)fenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metila

[0252]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-16 mas usando o Exemplo de Referência F-27 em vez do Exemplo de Referência F-26. MS (ESI_APCI, m/z): 565 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-18

(S)-2-((3-(1-(3-hidróxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0253]A uma mistura do Exemplo de Referência F-25 (502 mg), Exemplo de Referência J-2 (339 mg) e diclorometano (3 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (912 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos.

À mistura de reação, adicionou-se metanol (2 mL), e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/90/10) para obter o composto do título (450 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 625 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-19

(S)-2-((3-(1-(6-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0254]A uma mistura do Exemplo de Referência F-30 (308 mg), Exemplo de Referência J-2 (221 mg) e diclorometano (3 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (561 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (3 mL), e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (558 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 624 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-20

(S)-2-((3-(1-(3'-ciano-2,4'-dihidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metila

[0255]A uma mistura do Exemplo de Referência F-31 (150 mg), 2-formilisonicotinato de metila (110 mg) e diclorometano (2 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (283 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (2 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/50/50) para obter o

composto do título (188 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 563 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-21

(S)-2-((3-(1-(6-(3-ciano-4-hidroxifenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metila

[0256]A uma mistura do Exemplo de Referência F-32 (200 mg), 2-formilisonicotinato de metila (152 mg) e diclorometano (2 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (390 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (2 mL), e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/50/50) para obter o composto do título (495 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 548 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-22

(S)-2-((3-(1-(3'-ciano-3,4'-dihidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metila

[0257]A uma mistura do Exemplo de Referência F-33 (63 mg), 2-formilisonicotinato de metila (46 mg) e diclorometano (2 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (119 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (2 mL), e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/50/50) para obter o composto do título (77 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 563 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-23

(S)-1-metil-2-((3-(1-(naftalen-2-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0258]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita

no Exemplo de Referência G-6 mas usando o Exemplo de Referência F-37 em vez do Exemplo de Referência F-9. MS (ESI_APCI, m/z): 525 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-24

(S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0259]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-6 mas usando o Exemplo de Referência F-38 em vez do Exemplo de Referência F-9. MS (ESI_APCI, m/z): 551 (M+H)⁺

Exemplo de Referência H-1

Cloridrato de (S)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0260]Uma mistura do Exemplo de Referência C-1 (3,00 g), cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de 1,4-dioxano, 10 mL) e metanol (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (2,80g).

Exemplo de Referência I-1

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0261]Uma mistura do Exemplo de Referência H-1 (2,68 g), Exemplo de Referência J-2 (3,05 g), THF (30 mL) e trietilamina (4,67 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. À mistura de reação, adicionou-se NaBH(OAc)₃ (3,55 g), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, adicionaram-se acetato de etila e água. Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminosilica-gel (eluente: n-

hexano/acetato de etila/metanol = 95/5/0-0/100/0-0/90/10) para obter o composto do título (3,52 g).

Exemplo de Referência G-25

(S)-2-((3-(1-(4-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0262]Uma mistura do Exemplo de Referência I-1 (100 mg), 4-bromo-N,N-dimetilanilina (55 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,032 mL), iodeto de cobre (I) (57 mg), carbonato de potássio (83 mg) e acetonitrila (3 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em acetato de etila, e a mistura resultante foi agitada. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminossilica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-20/80) para obter o composto do título (77 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 518 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-26

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0263]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 1-iodo-4-fenoxibenzeno em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 567 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-27

(S)-2-((3-(1-(4-benzilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0264]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 1-benzil-4-iodobenzeno em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 565 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-28

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(p-tolil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0265]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 1-iodo-4-metilbenzeno em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 489 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-29

(S)-2-((3-(1-(4-chlorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0266]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 1-cloro-4-iodobenzeno em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 509 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-30

(S)-1-metil-2-((3-(1-(4-(metiltio)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0267]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 4-iodotioanisol em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 521 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-31

(S)-2-((3-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0268]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 1-bromo-4-(etilsulfonil)benzeno em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 567 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-32

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-(trifluormetóxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0269]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita

no Exemplo de Referência G-25 mas usando 1-bromo-4-(trifluormetóxi)benzeno em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 559 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-33

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-(trifluormetil)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0270]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 1-bromo-4-(trifluormetil)benzeno em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 543 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-34

(S)-2-((3-(1-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0271]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 4-bromobenzonitrila em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 500 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-35

(S)-1-metil-2-((3-(1-(4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0272]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 1-bromo-4-nitrobenzeno em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 520 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-36

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(quinolin-3-il)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0273]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 3-bromoquinolina em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 526 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-37

(S)-1-metil-2-((3-(1-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *tert*-butila

[0274]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 4-(4-iodofenil)morfolina em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina.

Exemplo de Referência G-38

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-fenilciclohexil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *tert*-butila

[0275]A uma mistura do Exemplo de Referência I-1 (100 mg), 4-fenilciclohexan-1-ol (44 mg), trifenilfosfina (99 mg) e THF (3 mL), adicionou-se lentamente DEAD (40% em tolueno, 0,171 mL) sob resfriamento com gelo com agitação. A mistura de reação foi agitada à mesma temperatura durante 10 minutos e, em seguida, agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsilica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (59 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 557 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-39

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-vinilfenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *tert*-butila

[0276]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 1-bromo-4-vinilbenzeno em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 501 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-40

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(tiofen-3-il)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *tert*-butila

[0277]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 3-bromotiofeno em vez de 4-bromo-

N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 481 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-41

(S)-2-((3-(1-benzil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0278]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-38 mas usando álcool benzílico em vez de 4-fenilciclohexan-1-ol. MS (ESI_APCI, m/z): 489 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-42

(S)-2-((3-(1-(4-ciclopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0279]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 1-bromo-4-ciclopropilbenzeno em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 515 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-43

(S)-2-((3-(1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0280]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo de Referência G-25 mas usando 4-bromofenol em vez de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 491 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-44

(S)-1-metil-2-((3-(1-(4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0281]Uma mistura do Exemplo de Referência G-29 (50 mg), ácido 4-(metilsulfonilamino)fenilborônico (25 mg), Pd(amphos)Cl₂ (6,8 mg), carbonato de sódio (25 mg), DMF (1 mL) e água (0,1 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de

água e acetato de etila. Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/90/10) para obter o composto do título (37 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 644 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-45

(S)-2-((3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0282]A uma mistura do Exemplo de Referência F-39 (72 mg) e THF (3 mL), adicionaram-se trietilamina (0,065 mL) e o Exemplo de Referência J-2 (36 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. À mistura de reação, adicionou-se NaBH(OAc)₃ (98 mg), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol, e a mistura foi agitada durante 5 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-30/70) para obter o composto do título (65 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 623 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-46

(S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0283]A uma mistura do Exemplo de Referência F-34 (18 mg), trietilamina (0,024 mL) e THF (1,0 mL), adicionaram-se o Exemplo de Referência J-2 (8,7 mg) e NaBH(OAc)₃ (15 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação, adicionou-se metanol, e a mistura foi agitada du-

rante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminosilica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (20 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 678 (M+H)⁺

Exemplo de Referência G-47

(S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-5-((2-metóxi-2-oxoetil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0284]A uma mistura do Exemplo de Referência F-35 (79 mg), trietilamina (0,11 mL) e THF (1,0 mL), adicionaram-se o Exemplo de Referência J-2 (40 mg) e NaBH(OAc)₃ (67 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação, adicionou-se metanol, e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminosilica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-20/80) para obter o composto do título (92 mg).

Exemplo de Referência K-1

(S)-(4-(3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)benzoil)glicinato de metila

[0285]Uma mistura do Exemplo 21 (50 mg), cloridrato de glicinato de metila (15 mg), EDC-HCl (31 mg), HOBt-H₂O (22 mg), trietilamina (0,119 mL) e DMF (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação, adicionaram-se água, acetato de etila e uma solução aquosa e saturada de bicarbonato de sódio. Depois de agitá-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminosilica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/90/10) para obter o composto do título (7 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 501

(M+H)⁺

Exemplo de Referência K-3

(5-bromopiridina-2-carbonil)glicinato de metila

[0286]Uma mistura de ácido 5-bromopicolínico (300 mg), cloridrato de glicinato de metila (224 mg), EDC-HCl (427 mg), HOBt-H₂O (341 mg), trietilamina (1,03 mL) e THF (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação, adicionaram-se água e acetato de etila, e a mistura foi agitada. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 90/10-50/50) para obter o composto do título (247 mg).

Exemplo de Referência K-4

(S)-2-((3-(1-(6-((2-metóxi-2-oxoetil)carbamoil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de *terc*-butila

[0287]Uma mistura do Exemplo de Referência I-1 (100 mg), Exemplo de Referência K-3 (75 mg), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,032 mL), iodeto de cobre (I) (57 mg), carbonato de potássio (83 mg) e acetonitrila (1 mL) foi agitada a 100° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em acetato de etila, e a mistura resultante foi agitada. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminossílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (25 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 591 (M+H)⁺

[0288]As estruturas químicas de alguns Exemplos de Referência são dadas na tabela a seguir.

[Tabela 1]

N° Ref.	Estrutura	N° Ref.	Estrutura
C-1		C-6	
C-2		C-7	
C-3		C-8	
C-4		C-9	
C-5		C-10	

Exemplo G-5

(S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxilato de metila

[0289]A uma mistura do Exemplo de Referência F-8 (105 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (51 mg) e diclorometano (2 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (197 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (2 mL), e a mistura foi agitada du-

rante 5 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminosilica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (128 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 509 (M+H)⁺

Exemplo G-10

(S)-3'-hidróxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0290]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo G-5 mas usando o Exemplo de Referência F-25 em vez do Exemplo de Referência F-8. MS (ESI_APCI, m/z): 525 (M+H)⁺

Exemplo G-11

(S)-2'-hidróxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0291]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo G-5 mas usando o Exemplo de Referência F-26 em vez do Exemplo de Referência F-8. MS (ESI_APCI, m/z): 525 (M+H)⁺

Exemplo G-12

(S)-4-(5-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metila

[0292]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo G-5 mas usando o Exemplo de Referência F-27 em vez do Exemplo de Referência F-8. MS (ESI_APCI, m/z): 510 (M+H)⁺

Exemplo G-13

(S)-4-hidróxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metila

[0293]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo G-5 mas usando o Exemplo de Referência F-28 em vez do Exemplo de

Referência F-8. MS (ESI_APCI, m/z): 525 (M+H)⁺

Exemplo G-15

(S)-2-hidróxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0294]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo G-5 mas usando o Exemplo de Referência F-29 em vez do Exemplo de Referência F-8. MS (ESI_APCI, m/z): 525 (M+H)⁺

Exemplo G-48

(S)-4'-(3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0295]A uma mistura do Exemplo de Referência F-23 (100 mg), carboxialdeído de 3-metil-2-piridina (54 mg) e diclorometano (2 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (282 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (2 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (80 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 520 (M+H)⁺

Exemplo K-5

(S)-3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(4'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0296]A uma mistura do Exemplo de Referência F-21 (200 mg), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (139 mg) e diclorometano (2 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (415 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (2 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel

(eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (286 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 545 (M+H)⁺

Exemplo K-6

(S)-2-((3-(1-(4'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carbonitrila

[0297]Uma mistura do Exemplo K-5 (286 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (61 mg), cianeto de zinco (123 mg) e NMP (3 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de acetato de etila e água, e a mistura resultante foi agitada. A mistura foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/90/10) para obter o composto do título (185 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 492 (M+H)⁺

Exemplo K-7

(S)-4'-(3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0298]A uma mistura do Exemplo de Referência F-23 (200 mg), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (168 mg) e diclorometano (2 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (376 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (2 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (218 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 587 (M+H)⁺

Exemplo K-8

(S)-4'-(3-(1-((5-ciano-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-

dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0299]Uma mistura do Exemplo K-7 (218 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (43 mg), cianeto de zinco (87 mg) e NMP (3 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de acetato de etila e água, e a mistura resultante foi agitada. A mistura foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminossílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (319 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 534 (M+H)⁺

Exemplo K-9

(S)-4'-(3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0300]A uma mistura do Exemplo de Referência F-26 (200 mg), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (162 mg) e diclorometano (3 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (363 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (3 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminossílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/80/20) para obter o composto do título (297 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 603 (M+H)⁺

Exemplo K-10

(S)-4'-(3-(1-((5-ciano-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0301]Uma mistura do Exemplo K-9 (297 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (57 mg), cianeto de zinco (116 mg) e NMP (3 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma

mistura de acetato de etila e água. Depois de agité-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/80/20) para obter o composto do título (178 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 550 (M+H)⁺

Exemplo K-11

(S)-4-(5-(3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metila

[0302]A uma mistura do Exemplo de Referência F-27 (200 mg), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (167 mg) e diclorometano (2 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (375 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (2 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (214 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 588 (M+H)⁺

Exemplo K-12

(S)-4-(5-(3-(1-((5-ciano-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metila

[0303]Uma mistura do Exemplo K-11 (214 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (42 mg), cianeto de zinco (86 mg) e NMP (3 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de acetato de etila e água. Depois de agité-la, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-

hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (244 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 535 (M+H)⁺

Exemplo K-13

(S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0304]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo K-11 mas usando o Exemplo de Referência F-1 em vez do Exemplo de Referência F-27. MS (ESI_APCI, m/z): 529 (M+H)⁺

Exemplo K-14

(S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carbonitrila

[0305]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo K-12 mas usando o Exemplo K-13 em vez do Exemplo K-11. MS (ESI_APCI, m/z): 476 (M+H)⁺

Exemplo K-15

(S)-3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-fenil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0306]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo K-11 mas usando o Exemplo de Referência F-3 em vez do Exemplo de Referência F-27. MS (ESI_APCI, m/z): 453 (M+H)⁺

Exemplo K-16

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carbonitrila

[0307]Uma mistura do Exemplo K-15 (103 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (26 mg), cianeto de zinco (53 mg) e DMF (1 mL) foi agitada a 150° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de acetato de etila e água, e a mistura resultante foi

agitada. A mistura foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (75 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 400 (M+H)⁺

Exemplo K-17

(R)-4-(5-(3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metila

[0308]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo K-11 mas usando o Exemplo de Referência F-36 em vez do Exemplo de Referência F-27. MS (ESI_APCI, m/z): 588 (M+H)⁺

Exemplo K-18

(R)-4-(5-(3-(1-((5-ciano-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metila

[0309]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo K-16 mas usando o Exemplo K-17 em vez do Exemplo K-15. MS (ESI_APCI, m/z): 535 (M+H)⁺

Exemplo 1

(S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0310]A uma mistura do Exemplo de Referência F-1 (20 mg), carboxialdeído de 3-metil-2-piridina (8,0 mg) e diclorometano (1 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (65 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (1 mL), e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-50/50) para obter o composto do título (16 mg).

Exemplo 2

(S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0311]A uma mistura do Exemplo de Referência F-1 (20 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (7,2 mg) e diclorometano (1 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (65 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (1 mL), e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) e, em seguida, purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 80/20-30/70) para obter o composto do título (11 mg).

Exemplo 3

(R)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0312]A uma mistura do Exemplo de Referência F-2 (20 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (11 mg) e diclorometano (1 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (65 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (1 mL), e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 80/20-30/70) para obter o composto do título (10 mg).

Exemplo 4

(S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0313]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 2 mas usando 2-piridina carboxialdeído em vez de 1-metil-1H-imidazol-

2-carbaldeído.

Exemplo 5

(S)-3-(1-((1H-imidazol-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0314]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 1 mas usando 1H-imidazol-4-carbaldeído em vez de carboxialdeído de 3-metil-2-piridina.

Exemplo 6

Cloridrato de (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0315]A uma mistura do Exemplo de Referência F-1 (30 mg), 1-metil-1H-imidazol-4-carbaldeído (17 mg) e diclorometano (1 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (81 mg). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (1 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/90/10). Ao produto obtido, adicionou-se cloreto de hidrogênio (1 mol/L, solução de etanol, 0,2 mL), e a mistura foi agitada. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (37 mg).

Exemplo 7

(S)-3-(1-((1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0316]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 1 mas usando 1H-imidazol-2-carbaldeído em vez de carboxialdeído de 3-metil-2-piridina.

Exemplo 8

(S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-

dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0317]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 1 mas usando 3-hidroxi-piridina-2-carboxialdeído em vez de carboxialdeído de 3-metil-2-piridina.

Exemplo 9

(S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((5-hidroxi-piridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0318]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 1 mas usando 5-hidroxi-piridina-2-carboxialdeído em vez de carboxialdeído de 3-metil-2-piridina.

Exemplo 10

(S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((4-hidroxi-piridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0319]A uma mistura do Exemplo de Referência F-1 (30 mg), 4-hidroxi-piridina-2-carboxialdeído (19 mg) e diclorometano (1 mL), adicionou-se $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (65 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (1 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 80/20-30/70) para obter o composto do título (14 mg).

Exemplo 11

Cloridrato (S)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-fenil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0320]A uma mistura do Exemplo de Referência F-3 (100 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (70 mg) e diclorometano (2 mL), adicionou-se $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (268 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (2 mL), e a mistura foi agitada du-

rante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) e, em seguida, purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 80/20-30/70). Ao produto obtido, adicionou-se cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de acetato de etila, 2 mL), e a mistura foi agitada. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (59 mg).

Exemplo 12

1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0321]A uma mistura do Exemplo de Referência F-4 (237 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (128 mg) e diclorometano (3 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (495 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (1 mL), e a mistura foi agitada durante 10 minutos. À mistura de reação, adicionou-se água, e a mistura foi agitada. A mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-20/80) e, em seguida, purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 80/20-30/70) para obter o composto do título (144 mg).

Exemplo 13

1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)azetidín-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0322]A uma mistura do Exemplo de Referência F-5 (105 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (61 mg) e diclorometano (2 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (354 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (1 mL), e a mistura foi agitada du-

rante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 80/20-30/70). Ao produto obtido, adicionaram-se cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de acetato de etila) e metanol, e a mistura foi agitada. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 80/20-30/70) para obter o composto do título (2,8 mg).

Exemplo 14

(S)-1-(4'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0323]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 3 mas usando o Exemplo de Referência F-21 em vez do Exemplo de Referência F-2.

Exemplo 15

(S)-4-(3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)benzoato de metila

[0324]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 1 mas usando o Exemplo de Referência F-6 em vez do Exemplo de Referência F-1.

Exemplo 16

Ácido (S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

[0325]A uma mistura do Exemplo de Referência G-1 (26 mg), metanol (0,5 mL) e THF (0,5 mL), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L, 1 mL). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi neutralizada com ácido clorídrico (2 mol/L). A mistura foi purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 90/10-30/70) para obter o composto do título (9,5 mg).

Exemplo 17

Ácido (S)-6-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)nicotínico

[0326]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 16 mas usando o Exemplo de Referência G-2 em vez do Exemplo de Referência G-1.

Exemplo 18

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

[0327]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 16 mas usando o Exemplo de Referência G-3 em vez do Exemplo de Referência G-1.

Exemplo 19

Ácido (S)-2-((3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

[0328]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 16 mas usando o Exemplo de Referência G-4 em vez do Exemplo de Referência G-1.

Exemplo 20

Ácido (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxílico

[0329]A uma mistura do Exemplo G-5 (118 mg), metanol (0,5 mL) e THF (0,5 mL), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L, 1 mL). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi neutralizada com ácido clorídrico (2 mol/L), e a mistura foi agitada durante 20 minutos. O precipitado foi coletado por filtração, e o sólido obtido foi seco para obter o composto do título (44 mg).

Exemplo 21

Cloridrato de ácido (S)-4-(3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)benzoico

[0330]A uma mistura do Exemplo 15 (257 mg), metanol (1 mL) e THF (1 mL), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L, 2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi neutralizada pela adição de ácido clorídrico (2 mol/L, 5 mL). A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, adicionaram-se diclorometano e sulfato de magnésio anidro. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Ao resíduo, adicionaram-se diclorometano e cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de acetato de etila, 1 mL), e a mistura foi agitada. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (120 mg).

Exemplo 22

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(1-(naftalen-2-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0331]A uma mistura do Exemplo de Referência G-23 (154 mg), acetato de etila (1 mL) e metanol (0,5 mL), adicionou-se cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de acetato de etila, 2 mL). A mistura de reação foi mantida sob refluxo durante 2 horas. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse à temperatura ambiente e, então, ela foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água com ácido fórmico a 0,1%/acetonitrila = 90/10-30/70) para obter o composto do título (107 mg).

Exemplo 23

Ácido 2-((4-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-metilpiperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0332]Uma mistura do Exemplo de Referência G-6 (73 mg), diclorometano

(0,5 mL) e ácido trifluoracético (0,5 mL) foi submetida a refluxo durante 1 hora. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse à temperatura ambiente e, então, ela foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água com ácido fórmico a 0,1%/acetonitrila = 90/10-30/70) para obter o composto do título (39 mg).

Exemplo 24

Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carbóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-metóxi-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0333]Uma mistura do Exemplo de Referência G-7 (145 mg), água (0,5 mL) e ácido sulfúrico concentrado (0,024 mL) foi agitada a 90° C durante 3 horas. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse à temperatura ambiente. À mistura, adicionaram-se metanol (0,5 mL) e hidróxido de lítio monohidratado (95 mg). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água com ácido fórmico a 0,1%/acetonitrila = 90/10-30/70) para obter o composto do título (85 mg).

Exemplo 25

Ácido 2-(((3R,4R)-3-(1-(4'-carbóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-fluorpirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0334]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 24 mas usando o Exemplo de Referência G-8 em vez do Exemplo de Referência G-7.

Exemplo 26

Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carbóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-6-(trifluormetil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0335]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 24 mas usando o Exemplo de Referência G-9 em vez do Exemplo de

Referência G-7.

Exemplo 27

Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carbóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0336]Uma mistura do Exemplo de Referência G-45 (65 mg), metanol (0,2 mL), água (1 mL) e ácido sulfúrico concentrado (0,04 mL) foi agitada a 110° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. À mistura de reação, adicionou-se hidróxido de lítio monohidratado (100 mg), e a mistura foi agitada a 50° C durante 1 hora. A mistura de reação foi purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água com ácido fórmico a 0,1%/acetonitrila = 90/10-30/70) para obter o composto do título (27 mg).

Exemplo 28

(S)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0337]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 3 mas usando o Exemplo de Referência F-13 em vez do Exemplo de Referência F-2.

Exemplo 29

(S)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0338]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 3 mas usando o Exemplo de Referência F-14 em vez do Exemplo de Referência F-2.

Exemplo 30

(R)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0339]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita

no Exemplo 3 mas usando o Exemplo de Referência F-15 em vez do Exemplo de Referência F-2.

Exemplo 31

(S)-1-(4'-flúor-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0340]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 1 mas usando o Exemplo de Referência F-16 em vez do Exemplo de Referência F-1.

Exemplo 32

(S)-1-(4'-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0341]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 1 mas usando o Exemplo de Referência F-17 em vez do Exemplo de Referência F-1.

Exemplo 33

(S)-3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(2'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0342]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 1 mas usando o Exemplo de Referência F-18 em vez do Exemplo de Referência F-1.

Exemplo 34

(S)-4'-(3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrila

[0343]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 1 mas usando o Exemplo de Referência F-19 em vez do Exemplo de Referência F-1.

Exemplo 35

(S)-3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(4'-(trifluormetóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0344]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 1 mas usando o Exemplo de Referência F-20 em vez do Exemplo de Referência F-1.

Exemplo 36

Cloridrato de (S)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0345]A uma mistura do Exemplo de Referência F-22 (43 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (22 mg) e diclorometano (1 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (127 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (1 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 80/20-30/70). Ao produto obtido, adicionaram-se cloreto de hidrogênio (4 mol/L, solução de acetato de etila) e metanol, e a mistura foi agitada. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (25 mg).

Exemplo 37

(S)-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0346]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 3 mas usando o Exemplo de Referência F-23 em vez do Exemplo de Referência F-2.

Exemplo 38

(R)-3'-metil-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metila

[0347]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita

no Exemplo 3 mas usando o Exemplo de Referência F-24 em vez do Exemplo de Referência F-2.

Exemplo 39

Ácido (S)-3'-hidróxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

[0348]Uma mistura do Exemplo G-10 (20 mg), metanol (0,5 mL), THF (0,5 mL) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L, 1 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação, adicionou-se ácido clorídrico (2 mol/L, 2,5 mL), e a mistura foi agitada. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, adicionou-se metanol, e a mistura foi agitada. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 90/10-30/70) para obter o composto do título (6,3 mg).

Exemplo 40

Ácido (S)-2'-hidróxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

[0349]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 39 mas usando o Exemplo G-11 em vez do Exemplo G-10.

Exemplo 41

Ácido (S)-4-(5-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoico

[0350]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 39 mas usando o Exemplo G-12 em vez do Exemplo G-10.

Exemplo 42

Ácido (S)-4-hidróxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

[0351]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita

no Exemplo 16 mas usando o Exemplo G-13 em vez do Exemplo de Referência G-1.

Exemplo 43

Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carbóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

[0352]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 16 mas usando o Exemplo de Referência G-14 em vez do Exemplo de Referência G-1.

Exemplo 44

Ácido (S)-2-hidróxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

[0353]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 16 mas usando o Exemplo G-15 em vez do Exemplo de Referência G-1.

Exemplo 45

Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carbóxi-2-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

[0354]A uma mistura do Exemplo de Referência G-16 (207 mg), metanol (0,5 mL) e THF (0,5 mL), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L, 1 mL). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi neutralizada com ácido clorídrico. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 98/2-30/70) para obter o composto do título (109 mg).

Exemplo 46

Ácido (S)-2-((3-(1-(6-(4-carboxifenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

[0355]A uma mistura do Exemplo de Referência G-17 (455 mg), metanol (0,5 mL) e THF (0,5 mL), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L, 1 mL). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia

para o outro. A mistura de reação foi neutralizada pela adição de ácido clorídrico (2 mol/L), e o precipitado foi coletado por filtração. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 98/2-30/70) para obter o composto do título (280 mg).

Exemplo 47

Ácido (S)-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

[0356]A uma mistura do Exemplo 37 (48 mg), metanol (0,5 mL) e THF (0,5 mL), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L, 1 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. À mistura de reação, adicionou-se ácido clorídrico (2 mol/L, 2,5 mL), e a mistura foi agitada. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, adicionou-se metanol, e a mistura foi agitada. O material insolúvel foi removido através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 90/10-30/70) para obter o composto do título (17 mg).

Exemplo 48

Ácido (R)-3'-metil-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

[0357]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 47 mas usando o Exemplo 38 em vez do Exemplo 37.

Exemplo 49

Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carbóxi-3-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0358]Uma mistura do Exemplo de Referência G-18 (450 mg) e ácido clorídrico concentrado (2 mL) foi agitada a 110° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi reservada em temperatura ambiente, e o precipitado

foi coletado por filtração. O sólido obtido foi lavado com água fria e seco. Parte do produto obtido (26 mg, de 222 mg) foi purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água com ácido fórmico a 0,1%/acetonitrila = 98/2-30/70) para obter o composto do título (15 mg).

Exemplo 50

Ácido (S)-2-((3-(1-(6-(4-carbóxi-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0359]Uma mistura do Exemplo de Referência G-19 (413 mg) e ácido clorídrico concentrado (2 mL) foi agitada a 110° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi neutralizada com a adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L). O material insolúvel foi removido por filtração. O filtrado foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água com ácido fórmico a 0,1%/acetonitrila = 90/10-70/30-10/90) para obter o composto do título (224 mg).

Exemplo 51

Ácido (S)-2-((3-(1-(3'-carbóxi-2,4'-dihidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

[0360]Uma mistura do Exemplo de Referência G-20 (188 mg) e ácido clorídrico concentrado (1 mL) foi agitada a 110° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. À mistura de reação, adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (0,2 mL) sob resfriamento com gelo com agitação. Submeteu-se a mistura de reação a refluxo durante 4 dias. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse à temperatura ambiente e, em seguida, ela foi neutralizada pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L). O precipitado foi coletado por filtração. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 98/2-30/70) para obter o composto do título (16 mg).

Exemplo 52

Ácido (S)-2-((3-(1-(6-(3-carbóxi-4-hidroxifenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

[0361]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 51 mas usando o Exemplo de Referência G-21 em vez do Exemplo de Referência G-20.

Exemplo 53

Ácido (S)-2-((3-(1-(3'-carbóxi-3,4'-dihidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

[0362]Uma mistura do Exemplo de Referência G-22 (77 mg), água (0,5 mL) e ácido sulfúrico concentrado (0,5 mL) foi submetida a refluxo durante 7 horas. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse à temperatura ambiente. À mistura, adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L, 4 mL) sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 98/2-30/70) para obter o composto do título (3 mg).

Exemplo 54

Ácido (S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0363]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-24 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 55

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0364]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-25 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 56

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0365]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-26 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 57

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-benzilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0366]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-27 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 58

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(p-tolil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0367]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-28 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 59

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0368]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-29 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 60

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(1-(4-(metiltio)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0369]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-30 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 61

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0370]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-31 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 62

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-(trifluormetóxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0371]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-32 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 63

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-(trifluormetil)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0372]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-33 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 64

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0373]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-34 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 65

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(1-(4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0374]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-35 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 66

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(quinolin-3-il)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0375]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-36 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 67

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(1-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0376]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-37 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 68

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-fenilciclohexil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0377]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-38 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 69

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-vinilfenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0378]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-39 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 70

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(tiofen-3-il)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0379]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-40 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 71

Ácido (S)-2-((3-(1-benzil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0380]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-41 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 72

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-ciclopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0381]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-42 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 73

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0382]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-43 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 74

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(1-(4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0383]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-44 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 75

(S)-(4-(3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)benzoil)glicina

[0384]A uma mistura do Exemplo de Referência K-1 (7,7 mg), metanol (0,5 mL) e THF (0,5 mL), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L, 1 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura de reação foi purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 90/10-30/70) para obter o composto do título (2,5 mg).

Exemplo 76

Ácido (S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0385]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 23 mas usando o Exemplo de Referência G-46 em vez do Exemplo de Referência G-6.

Exemplo 77

Ácido (S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-5-((carboximetil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0386]Uma mistura do Exemplo de Referência G-47 (92 mg), metanol (0,5 mL), água (0,5 mL) e ácido sulfúrico concentrado (0,022 mL) foi submetida a refluxo

durante 1 hora. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse à temperatura ambiente. À mistura, adicionou-se hidróxido de lítio monohidratado (70 mg), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água com ácido fórmico a 0,1%/acetonitrila = 98/2-30/70) para obter o composto do título (33 mg).

Exemplo 78

Ácido (S)-2-((3-(1-(6-((carboximetil)carbamoil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0387]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 77 mas usando o Exemplo de Referência K-4 em vez do Exemplo de Referência G-47.

Exemplo 79

(S)-3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0388]A uma mistura do Exemplo de Referência F-22 (285 mg), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (250 mg) e diclorometano (2 mL), adicionou-se $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (561 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (2 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 80/20-0/100) para obter o composto do título (363 mg).

Exemplo 80

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carbonitrila

[0389]Uma mistura do Exemplo 79 (351 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (77 mg), cianeto de zinco (155 mg) e NMP (3 mL) foi agitada a 120° C sob irradi-

ação de micro-ondas durante 90 minutos. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de acetato de etila e água, e a mistura resultante foi agitada. A mistura foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/90/10) para obter o composto do título (68 mg).

Exemplo 81

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0390]Uma mistura do Exemplo 80 (190 mg) e ácido clorídrico concentrado (1 mL) foi agitada a 110° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. À mistura de reação, adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L) sob resfriamento com gelo até formar um precipitado. O precipitado foi coletado por filtração. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 98/2-30/70) para obter o composto do título (25 mg).

Exemplo 82

Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0391]Uma mistura do Exemplo K-6 (150 mg) e ácido clorídrico concentrado (2 mL) foi agitada a 110° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi neutralizada pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L). A mistura foi diluída com DMSO e, em seguida, purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 98/2-30/70) para obter o composto do título (83 mg).

Exemplo 83

Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carbóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-

imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0392]Uma mistura do Exemplo K-8 (199 mg) e ácido clorídrico concentrado (1 mL) foi agitada a 110° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi neutralizada pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L). A mistura foi diluída com DMSO e, em seguida, purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 98/2-30/70) para obter o composto do título (101 mg).

Exemplo 84

Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carbóxi-2-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0393]Uma mistura do Exemplo K-10 (178 mg) e ácido clorídrico concentrado (1 mL) foi agitada a 110° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi neutralizada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L) e, em seguida, purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila=98/2-30/70). Parte do produto obtido (16 mg, de 107 mg) foi adicionalmente purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água com ácido fórmico a 0,1%/acetonitrila = 98/2-30/70) para obter o composto do título (8 mg).

Exemplo 85

Ácido (S)-2-((3-(1-(6-(4-carboxifenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0394]Uma mistura do Exemplo K-12 (195 mg) e ácido clorídrico concentrado (1 mL) foi agitada a 110° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi neutralizada pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L). A mistura foi diluída com DMSO. O material insolúvel foi removido através de Celite. O filtrado foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 98/2-30/70) para obter o composto do título (60 mg).

Exemplo 86

Ácido (S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0395]Uma mistura do Exemplo K-14 (58 mg) e ácido clorídrico concentrado (1 mL) foi agitada a 110° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi neutralizada pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L) e, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, adicionou-se DMSO. O material insolúvel foi removido através de Celite. O filtrado foi purificado por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 90/10-30/70) para obter o composto do título (2,2 mg).

Exemplo 87

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

[0396]Uma mistura do Exemplo K-16 (75 mg) e ácido clorídrico concentrado (1 mL) foi agitada a 110° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi neutralizada pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L). A mistura foi diluída com DMSO e, em seguida, purificada por cromatografia em coluna ODS (eluente: água/acetonitrila = 98/2-30/70) para obter o composto do título (48 mg).

Exemplo 88

Ácido (R)-2-((3-(1-(6-(4-carboxifenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

[0397]Uma mistura do Exemplo K-18 (207 mg) e ácido clorídrico concentrado (1 mL) foi agitada a 110° C sob irradiação de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi neutralizada pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L). O precipitado foi coletado por filtração, e o sólido obtido foi seco para obter o composto do título (40 mg).

Exemplo 89

(S)-1-(4'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0398]A uma mistura do Exemplo de Referência F-21 (35 mg), carboxialdeído de 3-metil-2-piridina (18 mg) e diclorometano (1 mL), adicionou-se NaBH(OAc)₃ (94 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se metanol (1 mL), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de aminsílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila/metanol = 80/20/0-0/100/0-0/90/10) para obter o composto do título (32 mg).

Exemplo 90

(S)-3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[0399]O composto do título foi preparado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 89 mas usando o Exemplo de Referência F-22 em vez do Exemplo de Referência F-21.

Exemplo 91

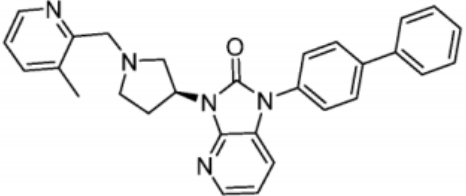
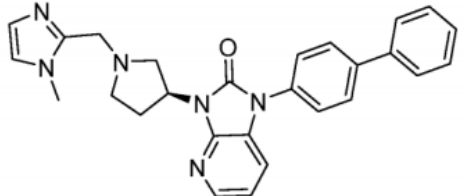
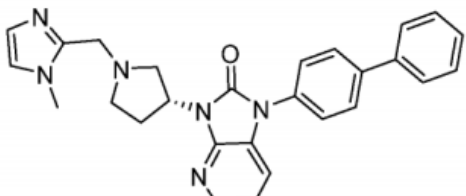
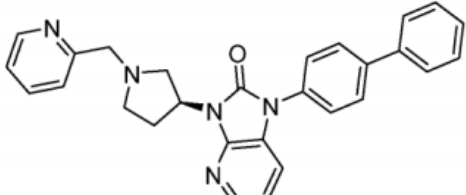
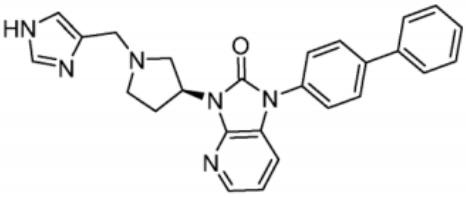
Ácido (S)-4'-(3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

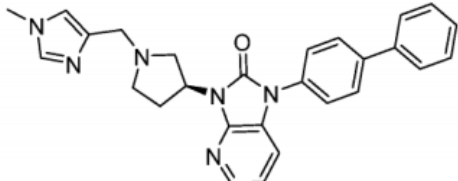
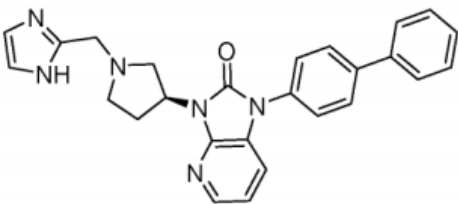
[0400]A uma mistura do Exemplo G-48 (72 mg), metanol (1 mL) e THF (1 mL), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5 mol/L, 2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. À mistura de reação, adicionou-se ácido clorídrico (2 mol/L, 5 mL), e a mistura foi agitada sob resfriamento com gelo durante 30 minutos. O precipitado foi coletado por filtração, e o sólido obtido foi seco para obter o composto do título (37 mg).

[0401]As tabelas a seguir trazem a estrutura química, propriedade física e

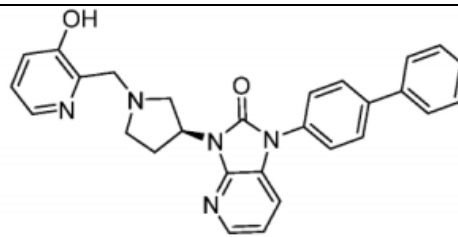
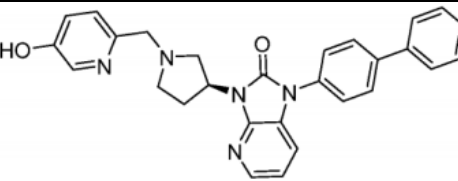
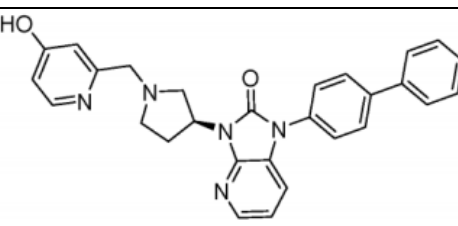
atividade inibidora da PHD2 (vide Exemplo de Teste 1) dos Exemplos.

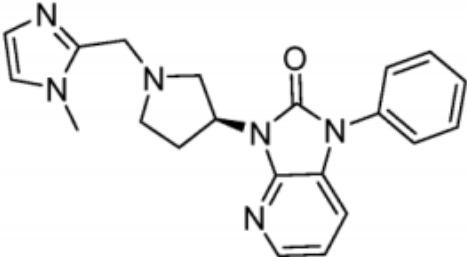
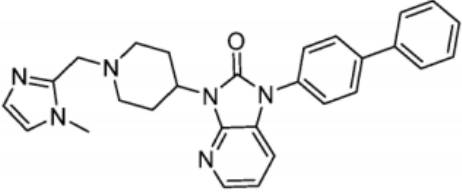
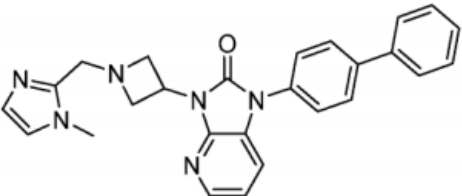
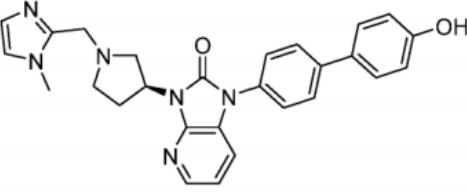
[Tabela 2]

N° Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (μ M)
1		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,30-2,48 (4H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 3,10-3,13 (3H, m), 3,17-3,25 (1H, m), 3,83-3,99 (2H, m), 5,25-5,38 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,09 (1H, dd, J=4,8, 7,6Hz), 7,33 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,38-7,54 (4H, m), 7,56-7,66 (4H, m), 7,71-7,78 (2H, m), 8,10 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 8,37-8,42 (1H, m)	8,43
2		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,25-2,41 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 2,89-3,12 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,80-3,90 (2H, m), 5,21-5,33 (1H, m), 6,84 (1H, d, J=1,2Hz), 6,91 (1H, d, J=1,2Hz), 7,00 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,33 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,36-7,52 (3H, m), 7,55-7,65 (4H, m), 7,72-7,77 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz)	10,79
3		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,23-2,40 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 2,89-3,09 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,81-3,89 (2H, m), 5,23-5,32 (1H, m), 6,84 (1H, d, J=1,2Hz), 6,91 (1H, d, J=1,2Hz), 7,00 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,33 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,38-7,52 (3H, m), 7,56-7,64 (4H, m), 7,71-7,76 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz)	13,90
4		MS (ESI_APCI, m/z): 448 (M+H) ⁺	3,45
5		MS (ESI_APCI, m/z): 437 (M+H) ⁺	2,98

Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
6		MS (ESI_APCI, m/z): 451 (M+H) ⁺	*34%
7		MS (ESI_APCI, m/z): 437 (M+H) ⁺	15,64

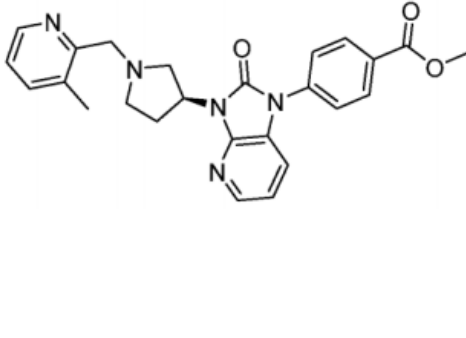
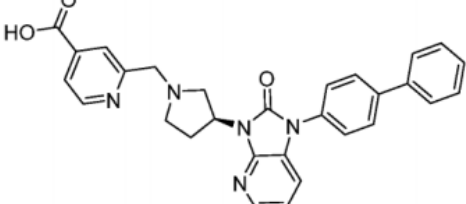
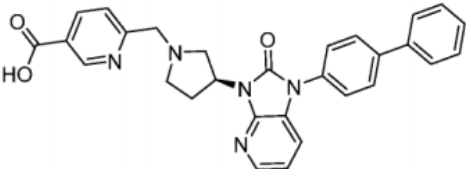
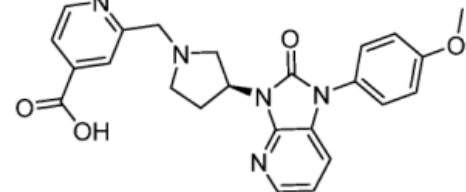
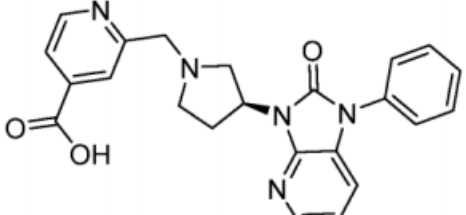
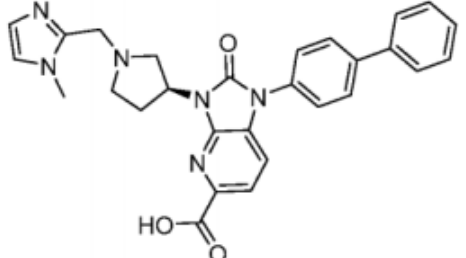
[Tabela 3]

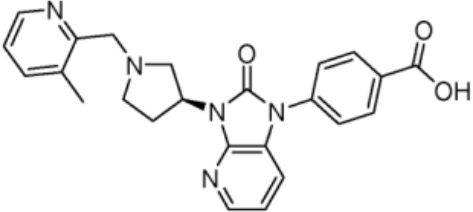
Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
8		RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 2,25-2,36 (1H, m), 2,42-2,55 (1H, m), 2,72-2,80 (1H, m), 2,99-3,10 (2H, m), 3,15-3,22 (1H, m), 3,86-4,10 (2H, m), 5,15-5,26 (1H, m), 7,09-7,18 (3H, m), 7,38-7,55 (4H, m), 7,65-7,70 (2H, m), 7,73-7,77 (2H, m), 7,84-7,90 (2H, m), 7,95 (1H, dd, J=1,8, 4,3Hz), 8,10 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz)	*29%
9		RMN de ¹ H (DMSO-d6) δ ppm: 2,14-2,27 (1H, m), 2,39-2,53 (1H, m), 2,80-3,05 (4H, m), 3,69 (2H, s), 5,04-5,15 (1H, m), 7,07-7,16 (2H, m), 7,25-7,32 (1H, m), 7,38-7,55 (4H, m), 7,64-7,69 (2H, m), 7,71-7,78 (2H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 8,01-8,04 (1H, m), 8,10 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 9,77 (1H, brs)	8,03
10		RMN de ¹ H (DMSO-d6) δ ppm: 2,20-2,31 (1H, m), 2,43-2,54 (1H, m), 2,83-3,09 (4H, m), 3,51-3,70 (2H, m), 5,08-5,23 (1H, m), 5,90-6,14 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,38-7,59 (5H, m), 7,64-7,70 (2H, m), 7,72-7,78 (2H, m), 7,84-7,90 (2H, m), 8,11 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 11,23 (1H, brs)	5,49

Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
11		MS (ESI_APCI, m/z): 375 (M+H) ⁺	85,38
12		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 1,80-1,88 (2H, m), 2,24-2,33 (2H, m), 2,74-2,87 (2H, m), 2,93-3,02 (2H, m), 3,67 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,50-4,61 (1H, m), 6,87 (1H, d, J=1,2Hz), 6,93 (1H, d, J=1,2Hz), 6,99 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,31-7,42 (2H, m), 7,45-7,51 (2H, m), 7,57-7,65 (4H, m), 7,71-7,77 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz)	4,95
13		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 3,98 (3H, s), 4,46-4,56 (2H, m), 4,61-4,70 (2H, m), 4,98-5,07 (2H, m), 5,57-5,70 (1H, m), 6,98 (1H, d, J=1,2Hz), 7,07-7,12 (2H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,46-7,53 (2H, m), 7,56-7,65 (4H, m), 7,74-7,79 (2H, m), 8,19 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz)	0,12
14		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,24-2,39 (1H, m), 2,47-2,61 (1H, m), 2,93-3,11 (4H, m), 3,78 (3H, s), 3,80-3,97 (2H, m), 5,14-5,26 (1H, m), 6,81-6,89 (3H, m), 6,92-7,00 (2H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,29-7,42 (4H, m), 7,54-7,59 (2H, m), 8,05 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz)	0,36

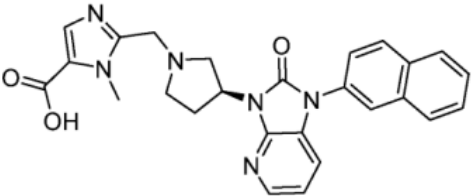
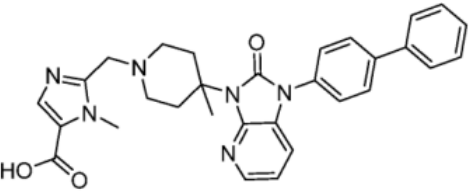
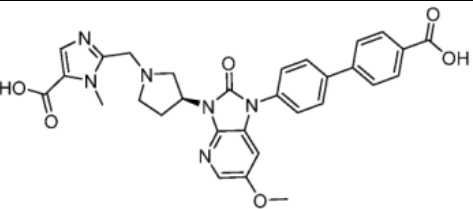
[Tabela 4]

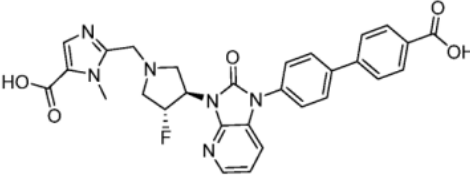
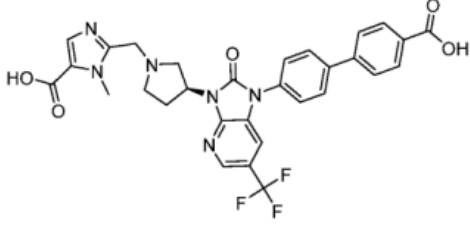
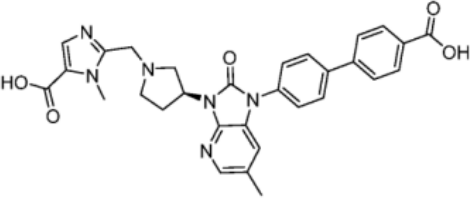
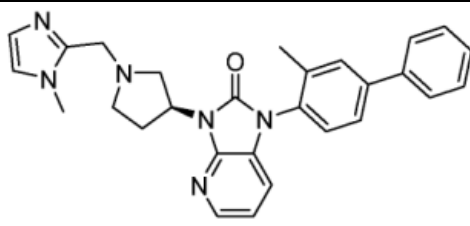
Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)

N° Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (μM)
15		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,28-2,40 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,47-2,57 (1H, m), 2,98-3,10 (3H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,82-3,98 (5H, m), 5,24-5,35 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,06-7,11 (1H, m, J=4,8, 7,6Hz), 7,34 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,41-7,46 (1H, m), 7,62-7,67 (2H, m), 8,11 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 8,17-8,23 (2H, m), 8,37-8,40 (1H, m)	64,50
16		MS (ESI_APCI, m/z): 492 (M+H) ⁺	0,14
17		MS (ESI_APCI, m/z): 492 (M+H) ⁺	0,52
18		MS (ESI_APCI, m/z): 446 (M+H) ⁺	1,95
19		MS (ESI_APCI, m/z): 416 (M+H) ⁺	6,34
20		MS (ESI_APCI, m/z): 495 (M+H) ⁺	6,71

Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
21		MS (ESI_APCI, m/z): 430 (M+H) ⁺	*39%

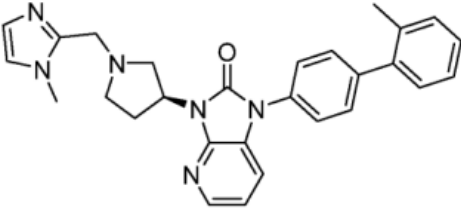
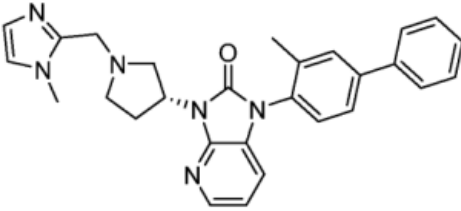
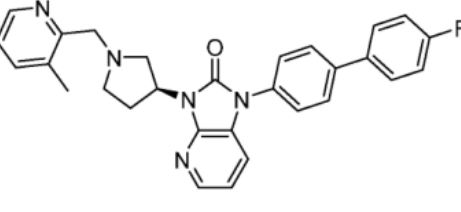
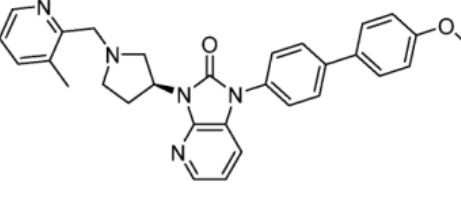
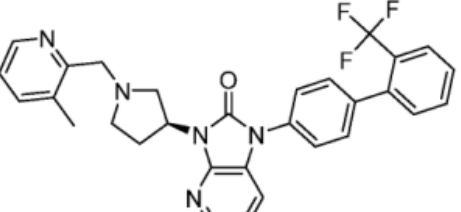
[Tabela 5]

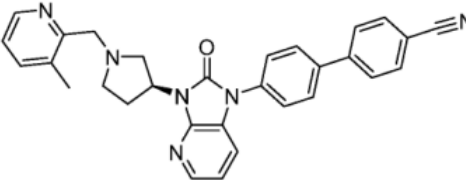
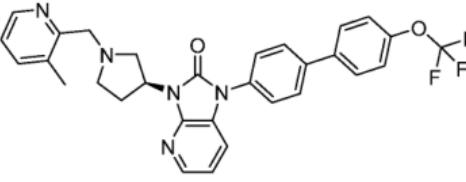
Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
22		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,16-2,29 (1H, m), 2,41-2,54 (1H, m), 2,85-3,05 (4H, m), 3,83 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,06-5,19 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,46 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,50 (1H, s), 7,58-7,64 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J=2,0, 8,8Hz), 7,99-8,06 (2H, m), 8,08-8,16 (3H, m), 12,79 (1H, brs)	0,30
23		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,56 (3H, s), 1,79-1,92 (2H, m), 2,22-2,34 (2H, m), 2,57-2,65 (2H, m), 3,39-3,50 (2H, m), 3,55 (2H, s), 3,88 (3H, s), 7,09 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,37-7,55 (5H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 7,72-7,78 (2H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 8,05 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 12,72 (1H, brs)	5,50
24		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,16-2,27 (1H, m), 2,37-2,48 (1H, m), 2,82-3,01 (4H, m), 3,77-3,83 (5H, m), 3,90 (3H, s), 4,99-5,09 (1H, m), 7,12 (1H, d, J=2,5Hz), 7,48 (1H, s), 7,69-7,74 (2H, m), 7,83 (1H, d, J=2,5Hz), 7,86-7,96 (4H, m), 8,03-8,08 (2H, m), 12,34-13,27 (2H, m)	0,11

Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
25		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,82-2,90 (1H, m), 2,94-3,26 (3H, m), 3,85 (2H, s), 3,91 (3H, s), 4,99-5,15 (1H, m), 5,67-5,86 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,47-7,53 (2H, m), 7,70-7,75 (2H, m), 7,86-7,91 (2H, m), 7,92-7,97 (2H, m), 8,04-8,11 (3H, m), 12,50-13,28 (2H, m)	0,11
26		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,14-2,32 (1H, m), 2,40-2,56 (1H, m), 2,81-3,04 (4H, m), 3,82 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,06-5,18 (1H, m), 7,42-7,49 (1H, m), 7,63 (1H, d, J=1,8Hz), 7,70-7,77 (2H, m), 7,86-7,91 (2H, m), 7,93-7,99 (2H, m), 8,04-8,09 (2H, m), 8,48-8,52 (1H, m), 12,41-13,27 (2H, m)	0,13
27		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,13-2,27 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,38-2,50 (1H, m), 2,82-3,02 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,01-5,11 (1H, m), 7,31-7,35 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,67-7,73 (2H, m), 7,85-7,97 (5H, m), 8,03-8,09 (2H, m), 12,91 (2H, brs)	0,11
28		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,22 (3H, d, J=5,3Hz), 2,29-2,41 (1H, m), 2,52-2,67 (1H, m), 2,90-3,11 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,79-3,90 (2H, m), 5,20-5,34 (1H, m), 6,84 (1H, d, J=1,2Hz), 6,91 (1H, d, J=1,2Hz), 6,95-6,97 (2H, m), 7,31-7,42 (2H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 7,51-7,56 (1H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 8,06-8,09 (1H, m)	28,2

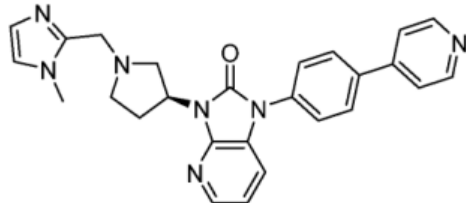
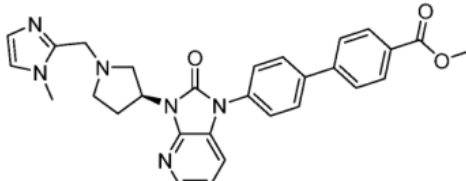
[Tabela 6]

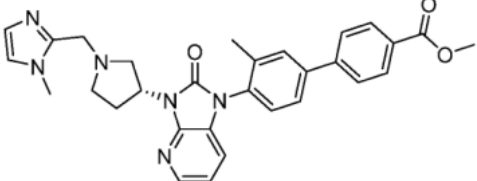
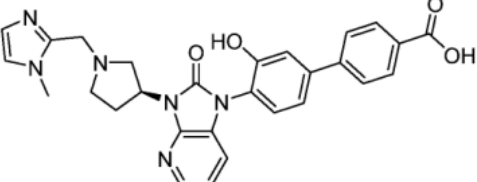
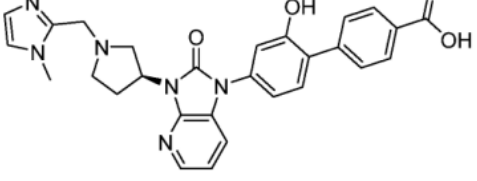
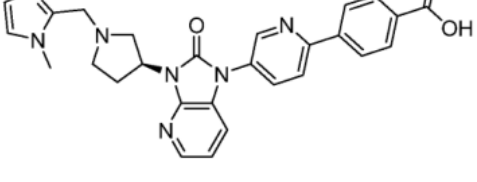
Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)

Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
29		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,26-2,39 (4H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 2,91-3,12 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,80-3,89 (2H, m), 5,21-5,34 (1H, m), 6,84 (1H, d, J=1,2Hz), 6,91 (1H, d, J=1,2Hz), 7,00 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,24-7,32 (4H, m), 7,35 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,46-7,58 (4H, m), 8,09 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz)	2,09
30		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,21 (3H, d, J=5,3Hz), 2,27-2,40 (1H, m), 2,51-2,65 (1H, m), 2,89-2,99 (1H, m), 3,01-3,12 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,80-3,90 (2H, m), 5,18-5,33 (1H, m), 6,84 (1H, d, J=1,2Hz), 6,91 (1H, d, J=1,2Hz), 6,94-6,97 (2H, m), 7,29-7,64 (8H, m), 8,07-8,09 (1H, m)	3,48
31		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,28-2,41 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,48-2,60 (1H, m), 2,99-3,10 (3H, m), 3,16-3,24 (1H, m), 3,82-3,99 (2H, m), 5,25-5,37 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,09 (1H, dd, J=4,8, 7,6Hz), 7,12-7,20 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,41-7,46 (1H, m), 7,49-7,61 (4H, m), 7,65-7,71 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 8,37-8,41 (1H, m)	12,45
32		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,28-2,41 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,47-2,60 (1H, m), 2,99-3,10 (3H, m), 3,16-3,24 (1H, m), 3,83-3,98 (5H, m), 5,23-5,37 (1H, m), 6,95-7,03 (3H, m), 7,09 (1H, dd, J=4,8, 7,6Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,41-7,46 (1H, m), 7,50-7,58 (4H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 8,37-8,41 (1H, m)	42,10
33		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,28-2,41 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,48-2,60 (1H, m), 2,98-3,12 (3H, m), 3,14-3,25 (1H, m), 3,82-4,00 (2H, m), 5,24-5,40 (1H, m), 6,95-7,03 (1H, m), 7,05-7,13 (1H, m), 7,28-7,63 (9H, m), 7,75-7,80 (1H, m), 8,10 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 8,36-8,42 (1H, m)	*41%

Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
34		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,27-2,60 (5H, m), 2,99-3,11 (3H, m), 3,17-3,23 (1H, m), 3,82-3,99 (2H, m), 5,25-5,39 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,09 (1H, dd, J=4,8, 7,6Hz), 7,34 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,41-7,47 (1H, m), 7,62-7,80 (8H, m), 8,11 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 8,36-8,42 (1H, m)	5,70
35		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,28-2,40 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,47-2,60 (1H, m), 2,99-3,10 (3H, m), 3,16-3,24 (1H, m), 3,82-3,99 (2H, m), 5,23-5,36 (1H, m), 7,00 (1H, d, J=5,2, 7,8Hz), 7,06-7,11 (1H, m), 7,28-7,35 (3H, m), 7,40-7,54 (2H, m), 7,57-7,73 (5H, m), 8,10 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 8,36-8,42 (1H, m)	80,5

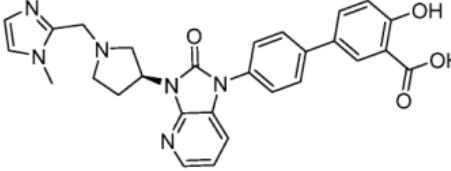
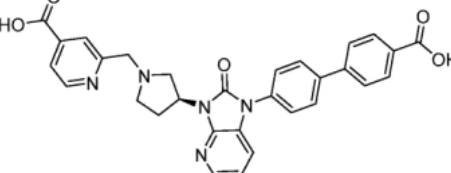
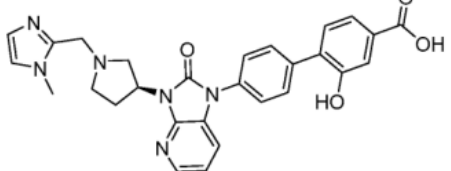
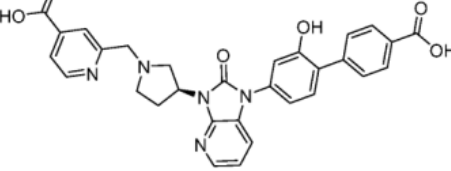
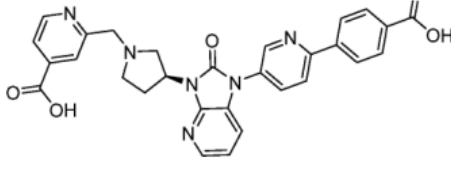
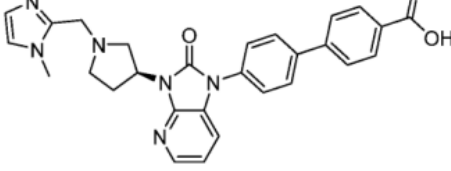
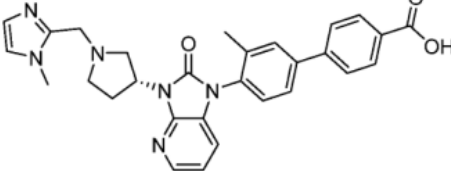
[Tabela 7]

Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
36		MS (ESI_APCI, m/z): 452 (M+H) ⁺	1,51
37		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,26-2,39 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 2,90-2,98 (1H, m), 3,00-3,10 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,80-3,89 (2H, m), 3,96 (3H, s), 5,22-5,33 (1H, m), 6,83 (1H, d, J=1,2Hz), 6,91 (1H, d, J=1,2Hz), 7,01 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,33 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,60-7,65 (2H, m), 7,67-7,72 (2H, m), 7,75-7,81 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 8,12-8,17 (2H, m)	6,28

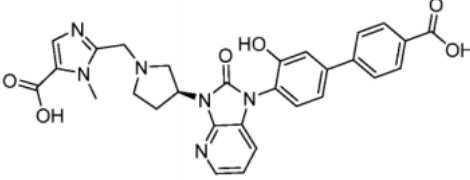
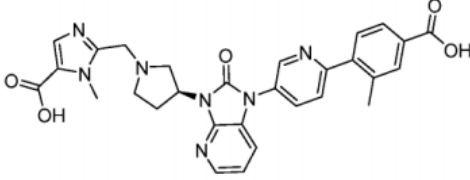
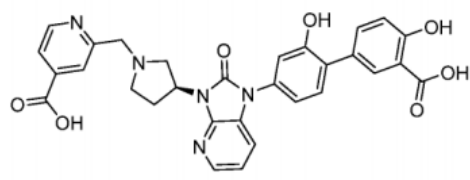
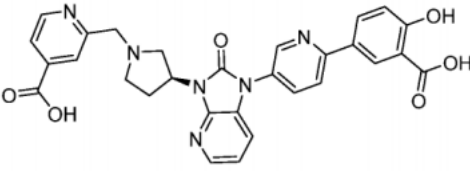
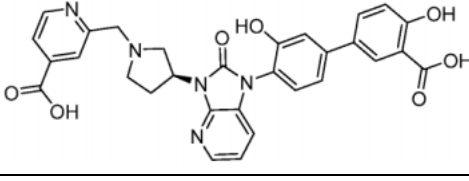
Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
38		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,23 (3H, d, J=5,3Hz), 2,28-2,40 (1H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,90-2,99 (1H, m), 3,00-3,11 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,79-3,90 (2H, m), 3,96 (3H, s), 5,20-5,34 (1H, m), 6,84 (1H, d, J=1,2Hz), 6,91 (1H, d, J=1,2Hz), 6,94-6,97 (2H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,62-7,65 (1H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 8,07-8,10 (1H, m), 8,11-8,17 (2H, m)	4,63
39		MS (ESI_APCI, m/z): 511 (M+H) ⁺	0,34
40		MS (ESI_APCI, m/z): 511 (M+H) ⁺	0,76
41		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,15-2,27 (1H, m), 2,41-2,49 (1H, m), 2,82-3,00 (4H, m), 3,69 (3H, s), 3,74 (2H, s), 5,03-5,16 (1H, m), 6,74 (1H, d, J=1,2Hz), 7,07 (1H, d, J=1,2Hz), 7,13 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,54 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 8,06-8,14 (3H, m), 8,17 (1H, dd, J=2,6, 8,5Hz), 8,25-8,30 (3H, m), 8,93-8,96 (1H, m), 13,11 (1H, brs)	1,46

[Tabela 8]

Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)

N° Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (μM)
42		MS (ESI_APCI, m/z): 511 (M+H) ⁺	0,32
43		MS (ESI_APCI, m/z): 536 (M+H) ⁺	0,20
44		MS (ESI_APCI, m/z): 511 (M+H) ⁺	0,97
45		MS (ESI_APCI, m/z): 552 (M+H) ⁺	0,27
46		MS (ESI_APCI, m/z): 537 (M+H) ⁺	0,15
47		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,14-2,26 (1H, m), 2,39-2,56 (1H, m), 2,81-3,00 (4H, m), 3,69 (3H, s), 3,73 (2H, s), 5,03-5,16 (1H, m), 6,74 (1H, d, J=1,1Hz), 7,07 (1H, d, J=1,1Hz), 7,11 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,46 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,68-7,74 (2H, m), 7,85-7,91 (2H, m), 7,91-7,97 (2H, m), 8,03-8,08 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 13,06 (1H, brs)	0,41
48		MS (ESI_APCI, m/z): 509 (M+H) ⁺	0,35

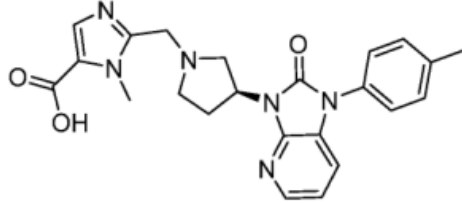
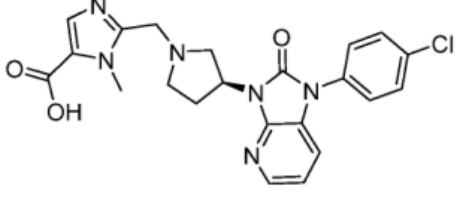
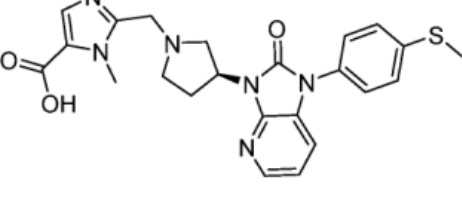
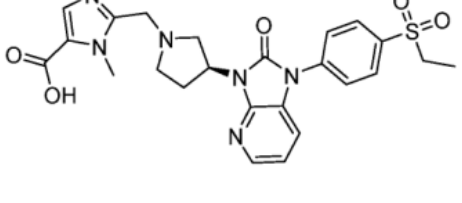
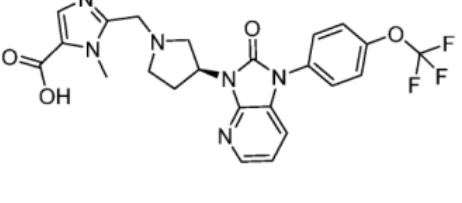
[Tabela 9]

N° Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (μM)
49		MS (ESI_APCI, m/z): 555 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,14-2,30 (1H, m), 2,38-2,56 (1H, m), 2,82-3,03 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,00-5,14 (1H, m), 7,01-7,09 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J=2,0, 8,2Hz), 7,36 (1H, d, J=2,0Hz), 7,44-7,52 (2H, m), 7,77-7,83 (2H, m), 8,02-8,08 (3H, m), 10,21 (1H, brs), 12,90 (2H, brs)	0,12
50		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,1 7-2,29 (1H, m), 2,38-2,55 (4H, m), 2,84-3,03 (4H, m), 3,82 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,04-5,18 (1H, m), 7,13 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,49 (1H, s), 7,55 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,59 (1H, d, J=8,0Hz), 7,81 (1H, dd, J=0,7, 8,4Hz), 7,86-7,95 (2H, m), 8,12 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 8,16 (1H, dd, J=2,6, 8,4Hz), 8,93 (1H, dd, J=0,7, 2,6Hz), 12,90 (2H, brs)	0,14
51		MS (ESI_APCI, m/z): 568 (M+H) ⁺	0,14
52		MS (ESI_APCI, m/z): 553 (M+H) ⁺	0,28
53		MS (ESI_APCI, m/z): 568 (M+H) ⁺	0,14

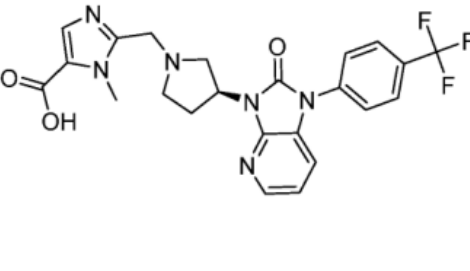
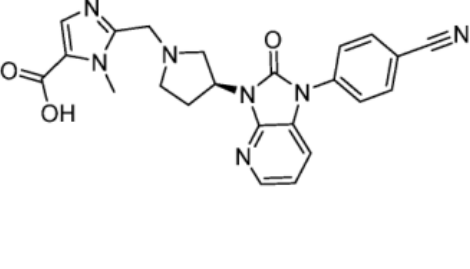
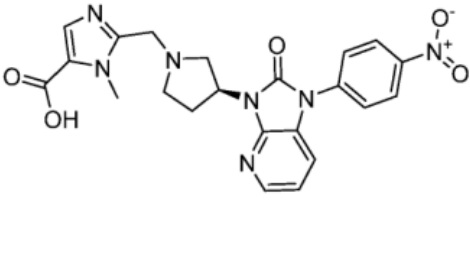
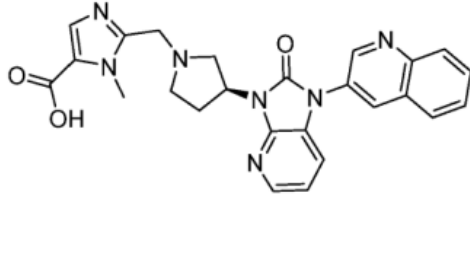
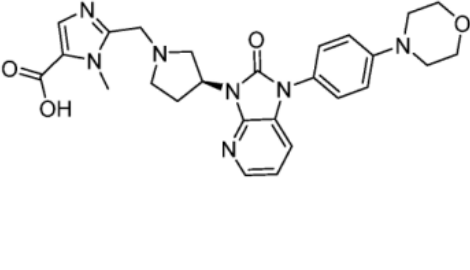
Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
54		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,15-2,28 (1H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,80-3,03 (4H, m), 3,82 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,03-5,17 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,37-7,53 (5H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 7,63-7,70 (1H, m), 7,71-7,79 (3H, m), 7,84-7,87 (1H, m), 8,08 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 12,80 (1H, brs)	0,77
55		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,11-2,26 (1H, m), 2,38-2,57 (1H, m), 2,81-3,02 (10H, m), 3,80 (2H, s), 3,90 (3H, s), 4,98-5,12 (1H, m), 6,79-6,88 (2H, m), 7,05 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,19 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,27-7,33 (2H, m), 7,48 (1H, s), 8,03 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 12,82 (1H, brs)	0,49

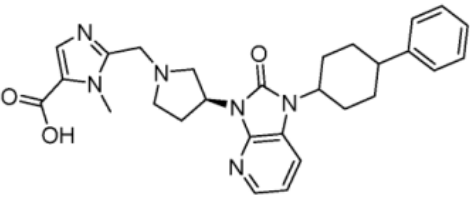
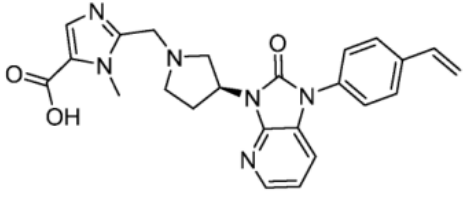
[Tabela 10]

Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
56		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,10-2,27 (1H, m), 2,38-2,54 (1H, m), 2,81-3,01 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,01-5,14 (1H, m), 7,05-7,24 (6H, m), 7,35 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,41-7,49 (3H, m), 7,53-7,60 (2H, m), 8,07 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 12,79 (1H, brs)	0,41
57		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,13-2,27 (1H, m), 2,37-2,54 (1H, m), 2,81-3,00 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,89 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,00-5,12 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,18-7,24 (1H, m), 7,27-7,36 (5H, m), 7,39-7,50 (5H, m), 8,06 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 12,80 (1H, brs)	0,71

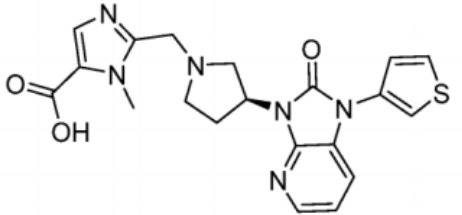
Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
58		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,14-2,26 (1H, m), 2,36-2,46 (4H, m), 2,82-3,01 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,02-5,13 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,32 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,35-7,46 (4H, m), 7,49 (1H, s), 8,06 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 12,73 (1H, brs)	1,02
59		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,13-2,27 (1H, m), 2,37-2,48 (1H, m), 2,81-3,02 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,01-5,13 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,40 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,49 (1H, s), 7,58-7,67 (4H, m), 8,08 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 12,75 (1H, brs)	0,18
60		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,14-2,27 (1H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,83-3,00 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,01-5,13 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,34 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,41-7,54 (5H, m), 8,07 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 12,76 (1H, brs)	0,59
61		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,15 (3H, t, J=7,4Hz), 2,15-2,28 (1H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 2,82-3,01 (4H, m), 3,38 (2H, q, J=7,4Hz), 3,81 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,04-5,16 (1H, m), 7,13 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,48 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,88-7,93 (2H, m), 8,04-8,09 (2H, m), 8,12 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 12,82 (1H, brs)	7,07
62		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,14-2,28 (1H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 2,82-3,02 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,03-5,14 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,44 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,49 (1H, s), 7,54-7,61 (2H, m), 7,69-7,77 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 12,77 (1H, brs)	1,85

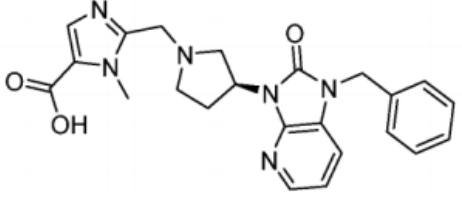
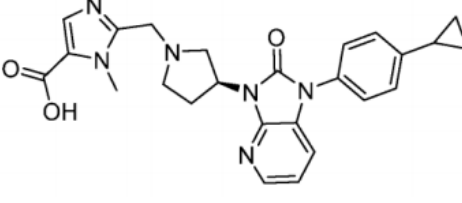
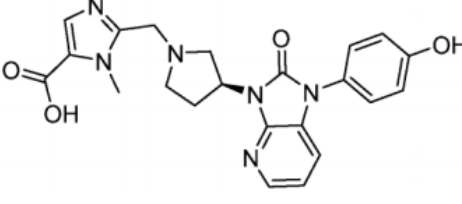
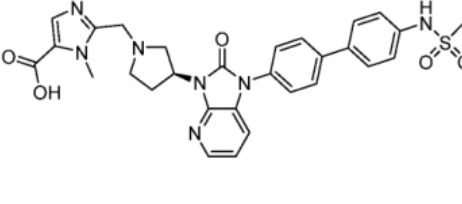
[Tabela 11]

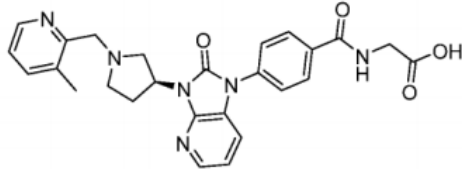
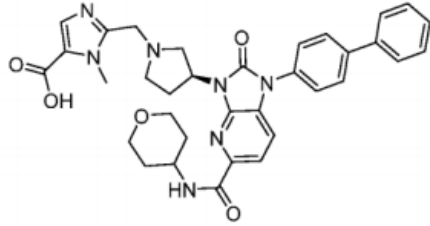
N° Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (μ M)
63		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,15-2,28 (1H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 2,81-3,02 (4H, m), 3,82 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,03-5,16 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,49 (1H, s), 7,53 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,82-7,88 (2H, m), 7,92-7,98 (2H, m), 8,11 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 12,80 (1H, brs)	1,92
64		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,13-2,27 (1H, m), 2,37-2,49 (1H, m), 2,82-3,01 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,03-5,14 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,48 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,80-7,86 (2H, m), 8,02-8,08 (2H, m), 8,11 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 12,79 (1H, brs)	7,89
65		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,14-2,28 (1H, m), 2,37-2,49 (1H, m), 2,82-3,01 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,04-5,16 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,47 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J=1,3, 7,9Hz), 7,88-7,95 (2H, m), 8,13 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 8,39-8,45 (2H, m), 12,82 (1H, brs)	2,40
66		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,17-2,30 (1H, m), 2,42-2,54 (1H, m), 2,83-3,04 (4H, m), 3,82 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,06-5,19 (1H, m), 7,13 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,48 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,69-7,75 (1H, m), 7,83-7,89 (1H, m), 8,08-8,15 (3H, m), 8,65 (1H, d, J=2,5Hz), 9,12 (1H, d, J=2,5Hz), 12,82 (1H, brs)	1,17
67		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,12-2,27 (1H, m), 2,37-2,49 (1H, m), 2,81-3,01 (4H, m), 3,14-3,22 (4H, m), 3,72-3,79 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,00-5,13 (1H, m), 7,02-7,13 (3H, m), 7,25 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,34-7,40 (2H, m), 7,48 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 12,77 (1H, brs)	0,52

Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
68		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,58-1,69 (2H, m), 1,88-2,57 (9H, m), 2,74-3,12 (4H, m), 3,74 (2H, s), 3,87 (3H, s), 4,27-4,39 (1H, m), 4,89-5,01 (1H, m), 6,93-7,00 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J=1,2, 8,0Hz), 7,21-7,27 (1H, m), 7,33-7,49 (5H, m), 7,94 (1H, dd, J=1,2, 5,3Hz), 12,79 (1H, brs)	8,15
69		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,14-2,27 (1H, m), 2,36-2,56 (1H, m), 2,83-3,02 (4H, m), 3,82 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,02-5,13 (1H, m), 5,35 (1H, d, J=11,0Hz), 5,93 (1H, d, J=17,7Hz), 6,82 (1H, dd, J=11,0, 17,7Hz), 7,09 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,40 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,49 (1H, s), 7,53-7,58 (2H, m), 7,64-7,71 (2H, m), 8,08 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 12,77 (1H, brs)	0,50

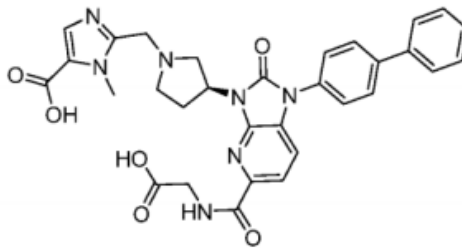
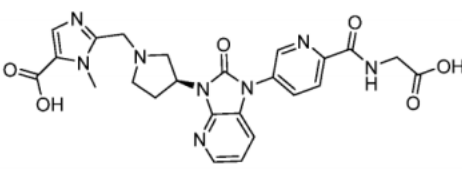
[Tabela 12]

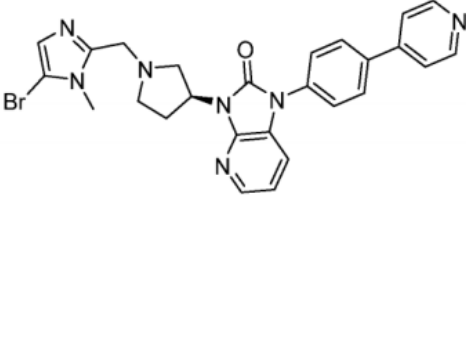
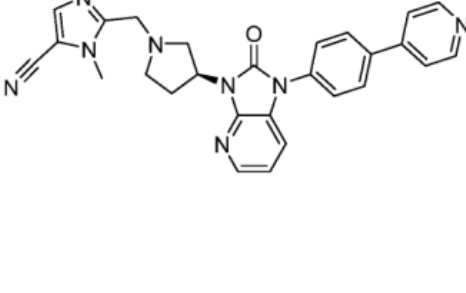
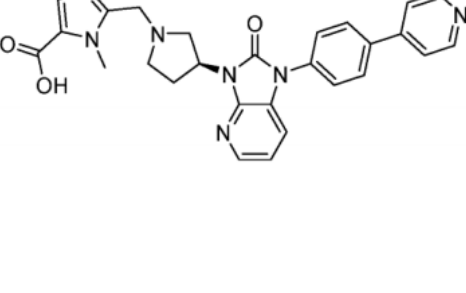
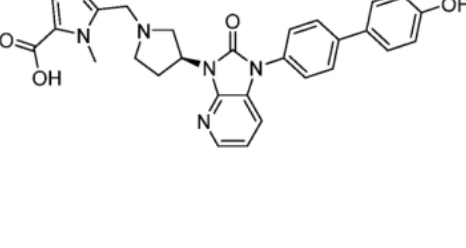
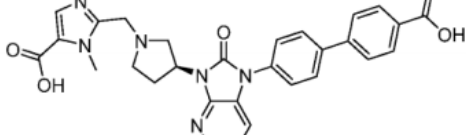
Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
70		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,14-2,26 (1H, m), 2,37-2,48 (1H, m), 2,82-3,01 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,01-5,13 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,43 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 7,48 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,75 (1H, dd, J=3,2, 5,2Hz), 7,81 (1H, dd, J=1,4, 3,2Hz), 8,08 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 12,76 (1H, brs)	1,45

N° Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (μ M)
71		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,12-2,25 (1H, m), 2,31-2,44 (1H, m), 2,80-3,00 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,89 (3H, s), 4,98-5,10 (3H, m), 7,03 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,23-7,37 (5H, m), 7,44 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,49 (1H, s), 7,99 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 12,77 (1H, brs)	13,9
72		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,69-0,78 (2H, m), 0,96-1,06 (2H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 2,14-2,27 (1H, m), 2,36-2,49 (1H, m), 2,81-3,01 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,01-5,14 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,23-7,28 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,39-7,43 (2H, m), 7,49 (1H, s), 8,06 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 12,77 (1H, brs)	0,10
73		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,13-2,26 (1H, m), 2,37-2,48 (1H, m), 2,81-2,99 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,00-5,11 (1H, m), 6,87-6,93 (2H, m), 7,05 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,23 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,28-7,35 (2H, m), 7,47 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 9,82 (1H, brs), 12,77 (1H, brs)	3,00
74		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,15-2,29 (1H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,83-3,02 (4H, m), 3,05 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,03-5,15 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,30-7,36 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 7,49 (1H, s), 7,61-7,67 (2H, m), 7,70-7,76 (2H, m), 7,80-7,86 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 9,93 (1H, s), 12,78 (1H, brs)	1,85

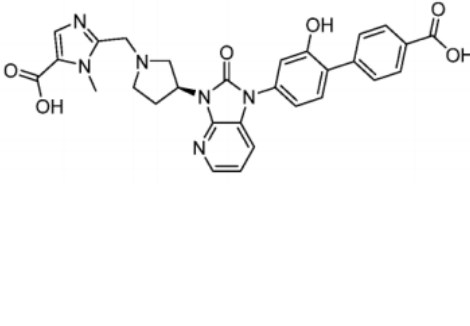
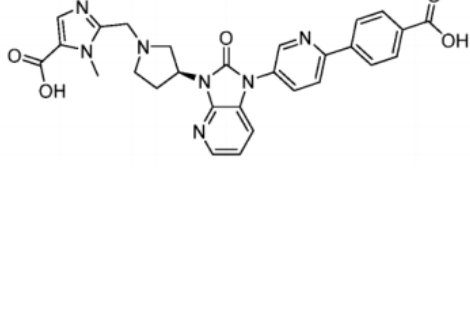
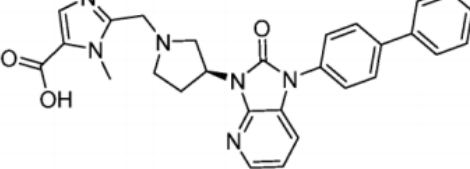
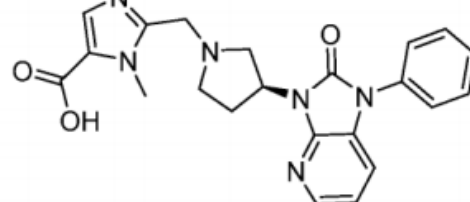
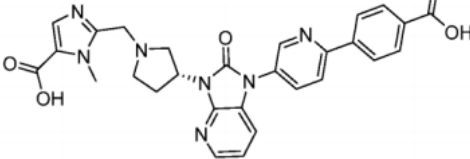
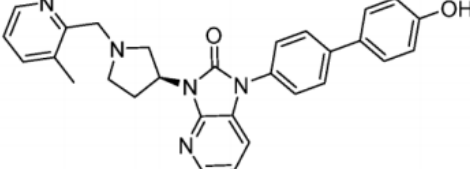
Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
75		MS (ESI_APCI, m/z): 487 (M+H) ⁺	99,90
76		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm:	9,74

[Tabela 13]

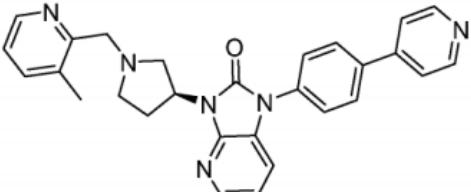
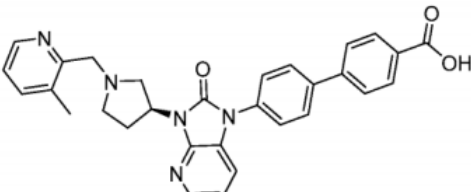
Nº Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (µM)
77		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm:	0,61
78		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm:	11,0

N° Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (μ M)
79		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,25-2,40 (1H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 2,89-2,98 (1H, m), 3,00-3,10 (3H, m), 3,71 (3H, s), 3,80-3,91 (2H, m), 5,22-5,34 (1H, m), 6,90 (1H, s), 7,01 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,34 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,51-7,56 (2H, m), 7,64-7,68 (2H, m), 7,78-7,82 (2H, m), 8,10 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 8,69-8,72 (2H, m)	32,85
80		RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,29-2,41 (1H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,02-3,15 (3H, m), 3,89-3,91 (5H, m), 5,23-5,37 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,35 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz), 7,51-7,56 (3H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 7,78-7,83 (2H, m), 8,10 (1H, dd, J=1,4, 5,2Hz), 8,68-8,74 (2H, m)	65,88
81		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,16-2,28 (1H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,84-3,03 (4H, m), 3,82 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,04-5,15 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,44-7,51 (2H, m), 7,71-7,77 (2H, m), 7,77-7,82 (2H, m), 7,98-8,04 (2H, m), 8,10 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 8,65-8,72 (2H, m), 12,74 (1H, brs)	0,50
82		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm: 2,14-2,28 (1H, m), 2,39-2,49 (1H, m), 2,81-3,00 (4H, m), 3,73 (2H, s), 3,93 (3H, s), 5,03-5,15 (1H, m), 6,86-6,94 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,13 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J=1,2, 7,8Hz), 7,53-7,63 (4H, m), 7,72-7,79 (2H, m), 8,08 (1H, dd, J=1,2, 5,2Hz)	0,13
83		MS (ESI_APCI, m/z): 539 (M+H) ⁺	0,14

[Tabela 14]

N° Ex.	Estrutura	Dados físicos	IC ₅₀ (μM)
84		<p>MS (ESI_APCI, m/z): 555 (M+H)⁺ RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 2,14-2,28 (1H, m), 2,38-2,53 (1H, m), 2,83-3,03 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,04-5,16 (1H, m), 7,08-7,14 (2H, m), 7,21 (1H, d, J=2,1Hz), 7,46 (1H, s), 7,47-7,52 (2H, m), 7,72-7,76 (2H, m), 7,97-8,02 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 10,30 (1H, brs), 12,90 (2H, brs)</p>	0,15
85		<p>RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 2,15-2,30 (1H, m), 2,40-2,56 (1H, m), 2,82-3,04 (4H, m), 3,82 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,05-5,17 (1H, m), 7,13 (1H, dd, J=5,2, 7,8Hz), 7,49 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J=1,3, 7,8Hz), 8,06-8,11 (2H, m), 8,12 (1H, dd, J=1,3, 5,2Hz), 8,18 (1H, dd, J=2,6, 8,6Hz), 8,25-8,32 (3H, m), 8,95 (1H, dd, J=0,5, 2,6Hz), 12,95 (2H, brs)</p>	0,18
86		<p>MS (ESI_APCI, m/z): 495 (M+H)⁺</p>	0,27
87		<p>MS (ESI_APCI, m/z): 419 (M+H)⁺</p>	3,99
88		<p>MS (ESI_APCI, m/z): 540 (M+H)⁺</p>	0,27
89		<p>MS (ESI_APCI, m/z): 478 (M+H)⁺</p>	3,17

[Table 15]

90		MS (ESI_APCI, m/z): 463 (M+H) ⁺	7,46
91		MS (ESI_APCI, m/z): 506 (M+H) ⁺	0,96

Exemplo de Teste 1: Teste de inibição da PHD2

(1) Expressão e preparado da PHD2₁₈₄₋₄₁₈ humana

[0402]A PHD2₁₈₄₋₄₁₈ humana contendo os resíduos de aminoácido de 184 a 418 da proteína representada por CAC42509 (ID de acesso GenBank) foi expressa e preparada pelo método a seguir.

[0403]Um constructo de expressão da PHD2₁₈₄₋₄₁₈ humana contendo uma marca de histimina N-terminal foi introduzida no vetor pET-30a (+), e a sequência foi confirmada. Esse vetor foi introduzido na linhagem BL21 (DE3) e cultivado a 37° C em meio LB (caldo de lisogenia) contendo antibiótico. Após o cultivo, adicionou-se uma solução de lise celular às células, e, em seguida, as células foram rompidas por sonicação. A suspensão de células rompidas foi centrifugada, e o sobrenadante foi purificado por coluna em Ni para obter a PHD2₁₈₄₋₄₁₈ humana.

(2) Métodos

[0404]HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄ humano (HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄ marcado com FITC), contendo FITC-Ahx N-terminal, contendo os resíduos de aminoácidos de 556 a 574 (peptídeo parcial) do HIF-1 α foi usado como substrato. Usando-se o HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄ marcado com FITC, a inibição competitiva entre 2-oxoglutarato e os compostos de teste (inibidor da PHD) foi avaliada com base na mudança na polarização de fluorescência pelo método a seguir.

[0405]Uma enzima (PHD2₁₈₄₋₄₁₈ humana) e o substrato foram diluídos com

um tampão de ensaio (pH 7,4) contendo 10 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, 10 µM de MnCl₂-4H₂O, 2 µM de 2-oxoglutarato e Tween-20 a 0,05%. Os compostos de teste foram diluídos com DMSO. Os compostos de teste e a PHD2₁₈₄₋₄₁₈ humana foram adicionados a uma placa de 384 poços (Corning, negra, fundo opaco) de antemão. A reação foi iniciada pela adição de HIF-1α₅₅₆₋₅₇₄ marcado com FITC. Depois de incubar a 37° C durante 60 minutos, a polarização de fluorescência (comprimento de onda de estímulo: 470 nm, comprimento de onda de fluorescência: 530 nm) foi medida por uma PHERAstar FSX (BMG Labtech). A polarização de fluorescência de cada poço foi medida, e a atividade inibidora da ligação com a PHD2 humana por parte dos compostos de teste foi calculada com base no valor do grupo sem compostos de teste.

(3) Resultados

[0406]Como se viu nas tabelas acima, os compostos da presente invenção inibiram a ligação entre a PHD2 e o HIF-1α e, portanto, ficou demonstrado que eles são úteis como inibidores da PHD2.

Exemplo de Teste 2: Efeito terapêutico em modelo de colite

(1) Modelo murídeo de colite induzida por TNBS

[0407]Sabe-se que inflamação ocorre localmente no intestino grosso quando administra-se TNBS ao mesmo, e, em seguida, a permeabilidade intestinal aumenta por causa da degradação da função de barreira no intestino, e, portanto, o efeito supressor sobre a permeabilidade intestinal com base na administração oral dos compostos de teste foi avaliado como indicador da eficácia medicinal.

(2) Métodos

[0408]Ratos SD: Utilizaram-se SLC machos com 8 semanas de idade (Japan SLC). Sob anestesia pentobarbital, administraram-se 300 µL de TNBS (28 mg/mL) preparado por etanol a 50% em um ponto a 8 cm do ânus no intestino grosso para provocar a inflamação. Ao grupo tratado com solvente, administraram-se 200 µL de

etanol a 50%. Os animais foram deixados de jejum durante 48 horas antes da administração de TNBS. Os compostos de teste (3 mg/kg) preparados por solução de metilcelulose a 0,05% foram administrados por via oral uma vez ao dia a partir do dia seguinte, e foram administrados por um total de 3 dias. Após a administração por 3 dias, administraram-se 50 mg/kg de FITC por via oral 4 horas após a administração. Coletaram-se amostras sanguíneas da veia jugular sob anestesia com isoflurano após 4 horas. O soro foi centrifugado e a intensidade de fluorescência foi detectada por uma PHERAstar FSX (BMG Labtech) para medir a concentração de FITC permeando a corrente sanguínea através do mesentério. A taxa de supressão sobre a permeabilidade intestinal dos composto de teste foi calculada com base em um valor do grupo sem compostos de teste igual a 0 e em um valor do grupo não tratado com TNBS igual 100.

(3) Resultados

[0409]A taxa de supressão (% , média) sobre a permeabilidade intestinal de cada composto de teste (Inibição) é dada abaixo.

[Tabela 16]

Nº Ex.	Inibição (%)	Nº Ex.	Inibição (%)
39	95	47	85
40	84	49	82
41	74	82	96
43	59	83	85
45	51	84	117
46	63	85	101

[0410]A permeabilidade intestinal do FITC, que aumentou por causa da administração de TNBS, foi suprimida pela administração dos compostos da presente invenção, e, assim, ficou demonstrado que os compostos da presente invenção são úteis como agentes para o tratamento de doenças intestinais inflamatórias.

Exemplo de Teste 3: Concentração dos compostos no tecido do intestino grosso

(1) Estudo com ratos PK

[0411]Compostos de teste (3 mg/kg/5 mL) preparados por metilcelulose a 0,05% foram administrados por via oral a ratos não submetidos a jejum (SD, 8 anos de idade, machos, Japan SLC). Coletaram-se amostras sanguíneas da veia jugular a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6 e 8 horas após a administração. Realizou-se a laparotomia sob anestesia com isoflurano, e o intestino grosso foi isolado. O intestino grosso distal coletado (cerca de 5 cm) foi aberto e, em seguida, lavado com soro fisiológico sobre um prato. Depois de lavá-lo, o intestino grosso foi picado com pequenas tesouras. Cerca de 150 mg do mesmo foram introduzidos em um tubo. A esse tubo, adicionaram-se 100 µL de soro fisiológico, e a mistura foi homogeneizada usando um *shake master* (1.000 rpm x 30 minutos). Amostras foram preparadas adicionando o quádruplo de volume de soro fisiológico como volume final. As concentrações do composto de teste no tecido do intestino grosso e no plasma foram medidas por análise quantitativa por cromatografia líquida-espectrometria de massas (LC/MS).

(2) Concentração dos compostos no tecido do intestino grosso e no plasma

[0412]Como se vê na tabela a seguir, ficou demonstrado que os compostos da presente invenção exibem maior concentração no tecido do intestino grosso do que concentração no plasma. Logo, os compostos preferíveis da presente invenção são inibidores da PHD2 que atuam especificamente sobre o tecido do intestino grosso.

[Tabela 17]

Nº Ex.	Cmax	AUC	Plasma	Cólon	C / P
39	7	2.090	3	214	71
40	<1	NC	<1	209	>209
43	8	2.111	2	84	42
45	2	401	<1	87	>87

Nº Ex.	Cmax	AUC	Plasma	Cólon	C / P
46	3	314	<1	174	>174
47	60	20.011	18	317	18
49	4	898	<1	201	>201
83	5	1.292	<1	54	>54
84	1	76	<1	99	>99
85	1	117	<1	164	>164

[0413]Os símbolos na tabela têm os significados a seguir.

Cmax: concentração máxima dos compostos de teste no plasma em caso de administração oral (ng/mL)

AUC: área sob a curva concentração do composto de teste no plasma-tempo (ng*min/mL)

Plasma: concentração do composto de teste no plasma após 8 horas (ng/mL)

Cólon: concentrações do composto de teste no tecido do intestino grosso após 8 horas (ng/g)

C/P: razão de Cólon e Plasma acima

NC: Não calculado (abaixo do limite inferior de cálculo)

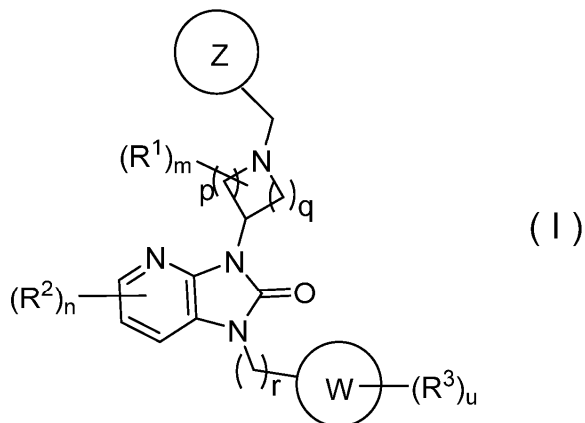
APLICABILIDADE INDUSTRIAL

[0414]Os compostos da presente invenção, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, são úteis como agentes para o tratamento de doenças intestinais inflamatórias.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** por ser representado pela fórmula (I):

[Química 1]

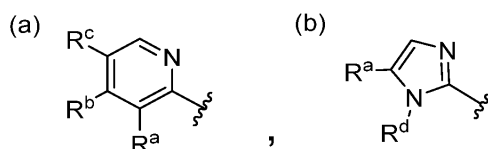


em que

o anel W é arila C₆₋₁₀, heteroarila de 5 ou 6 membros, heteroarila de 9 ou 10 membros, cicloalquila C₃₋₈ ou heterocicloalquila de 3 a 8 membros;

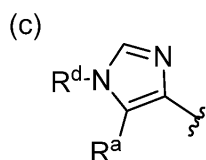
o anel Z é um grupo selecionado dentre o grupo composto pelos itens de (a) a (c) a seguir:

[Química 2]



e

[Química 3]



em que

cada um de R^a, R^b e R^c é independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, alquila C₁₋₆, ciano, hidróxi ou carbóxi; e

R^d é um átomo de hidrogênio ou alquila C₁₋₆;

R^1 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, alquila C_{1-6} , ciano, hidróxi ou carbóxi, em que, quando m é 2 ou 3, dois ou mais R^1 s podem ser diferentes uns dos outros;

R^2 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, alquila C_{1-6} , halo alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , hidróxi, $-CO_2R^4$ ou $-CONR^5R^5$, em que, quando n é 2 ou 3, dois ou mais R^2 s podem ser diferentes uns dos outros;

R^4 é um átomo de hidrogênio ou alquila C_{1-6} ; e

cada um de R^5 e R^5 é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila C_{1-6} , carbóxi alquila C_{1-6} , hidróxi alquila C_{1-6} , halo alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} ou heterocicloalquila de 3 a 8 membros;

R^3 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, alquila C_{1-6} , halo alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , halo alcóxi C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , alquilsulfanila C_{1-6} , alquilsulfinila C_{1-6} , alquilsulfonila C_{1-6} , hidróxi, ciano, nitro, $-NR^6R^6$, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^8$ ou o grupo A a seguir, em que, quando u é 2 ou 3, dois ou mais R^3 s podem ser diferentes uns dos outros;

cada um de R^6 e R^6 é independentemente um átomo de hidrogênio ou alquila C_{1-6} ;

R^7 é um átomo de hidrogênio ou alquila C_{1-6} ;

cada um de R^8 e R^8 é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila C_{1-6} , carbóxi alquila C_{1-6} , hidróxi alquila C_{1-6} , halo alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-8} ou heterocicloalquila de 3 a 8 membros;

o grupo A é um grupo selecionado dentre o grupo composto pelos itens de (a) a (h) a seguir:

(a) arila C_{6-10} , que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

(b) heteroarila de 5 ou 6 membros, que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

(c) aril C₆₋₁₀ alquila C₁₋₆, que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

(d) arilóxi C₆₋₁₀, que é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

(e) heteroaril de 5 ou 6 membros alquila C₁₋₆, que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

(f) heteroarilóxi de 5 ou 6 membros, que é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

(g) cicloalquila C₃₋₈, que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B, e

(h) heterocicloalquila de 3 a 8 membros, que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B,

em que o grupo de substituintes B é um grupo composto por um átomo de halogênio, alquila C₁₋₆, halo alquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, halo alcóxi C₁₋₆, hidróxi, ciano, -NR⁹R^{9'}, -NR⁹SO₂R¹⁰, -CO₂R¹⁰ e -CONR¹¹R^{11'};

em que cada um de R⁹ e R^{9'} é independentemente um átomo de hidrogênio ou alquila C₁₋₆;

R¹⁰ é um átomo de hidrogênio ou alquila C₁₋₆; e

cada um de R¹¹ e R^{11'} é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila C₁₋₆, carbóxi alquila C₁₋₆, hidróxi alquila C₁₋₆, halo alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₈ ou heterocicloalquila de 3 a 8 membros;

cada um de m, n e u é independentemente um número inteiro de 1 a 3;

cada um de p e q é independentemente 1 ou 2; e

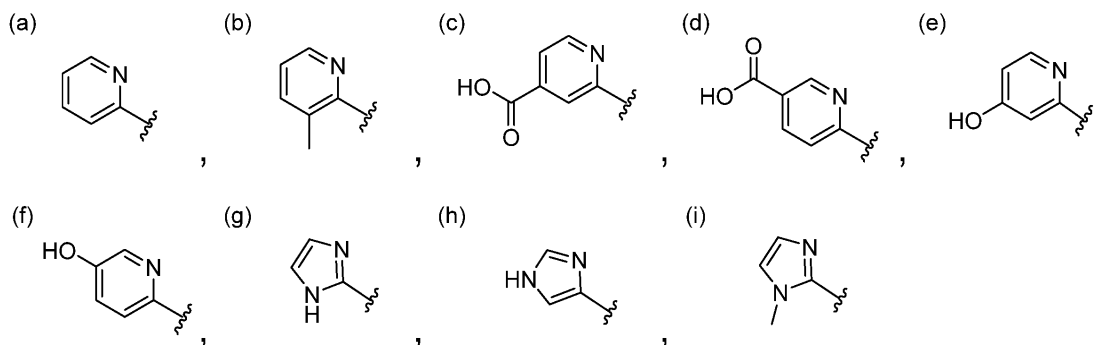
r é um número inteiro de 0 a 6;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o anel Z é um grupo selecionado dentre o grupo composto pelos itens de (a)

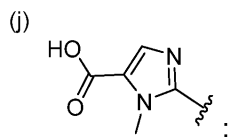
a (j) a seguir:

[Química 4]



e

[Química 5]



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o anel W é fenila ou heteroarila de 5 ou 6 membros.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que r é 0.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que p é 2 e q é 1.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R² é um átomo de hidrogênio, alquila C₁₋₆, halo alquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, carboxí ou -CONR⁵R^{5'};

e cada um de R^5 e $R^{5'}$ é independentemente um átomo de hidrogênio, carbóxi alquila C_{1-6} ou heterocicloalquila de 3 a 8 membros;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R^3 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, alquila C_{1-6} , halo alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , halo alcóxi C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquilsulfanila C_{1-6} , alquilsulfonila C_{1-6} , hidróxi, ciano, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^8$ ou grupo A;

em que R^7 e u têm os mesmos significados que os descritos na reivindicação 1;

cada um de R^8 e R^8 é independentemente um átomo de hidrogênio ou carbóxi alquila C_{1-6} ; e

o grupo A é fenila, que é não substituída ou substituída com 1 a 3 grupos selecionados dentre o grupo de substituintes B, ou heteroarila de 5 ou 6 membros não substituída;

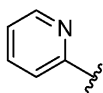
em que o grupo de substituintes B é um átomo de halogênio, alquila C_{1-6} , halo alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , halo alcóxi C_{1-6} , hidróxi, ciano ou carbóxi;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

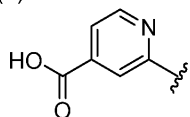
9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o anel Z é um grupo selecionado dentre o grupo composto pelos itens de (a) a (e) a seguir:

[Química 6]

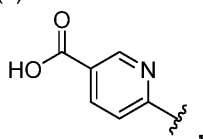
(a)



(b)



(c)

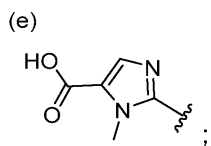


(d)



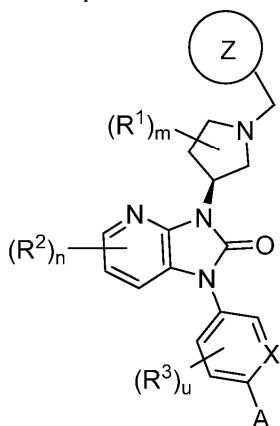
e

[Química 7]



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** por ser representado pela fórmula a seguir: [Química 8]



em que

X é CR³ ou N;

u é 1 ou 2;

R¹ tem o mesmo significado que o descrito na reivindicação 6;

R² tem o mesmo significado que o descrito na reivindicação 7;

R³ é um átomo de hidrogênio, alquila C₁₋₆ ou hidróxi;

o grupo A tem o mesmo significado que o descrito na reivindicação 8;

o anel Z tem o mesmo significado que o descrito na reivindicação 9;

m e n têm os mesmos significados que os descritos na reivindicação 1;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

u é 2 ou 3;

um R³ é o grupo A; e

cada um dos outros R³s é independentemente um átomo de hidrogênio, um

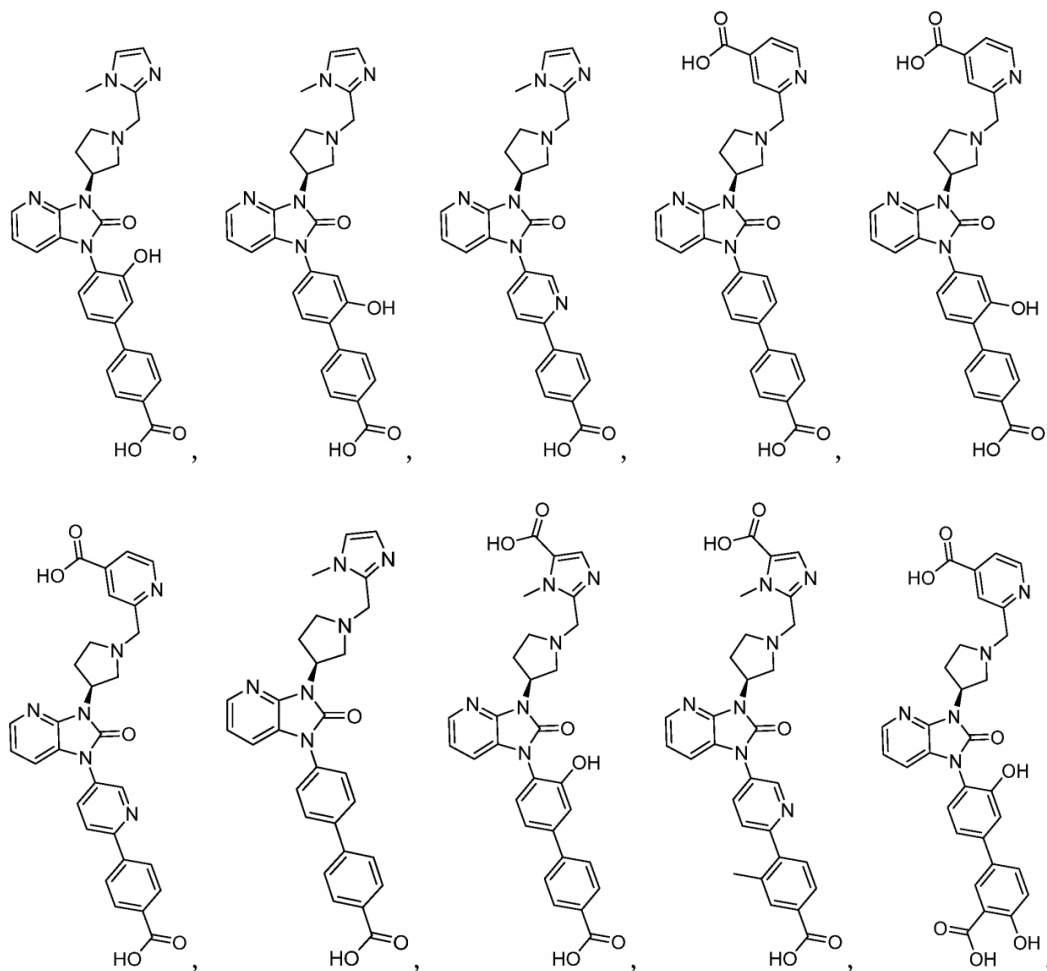
átomo de halogênio, alquila C₁₋₆, halo alquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, halo alcóxi C₁₋₆, alquila C₂₋₆, alquilsulfanila C₁₋₆, alquilsulfonila C₁₋₆, hidróxi, ciano, nitro, -NR⁶R^{6'}, -CO₂R⁷ ou -CONR⁸R^{8'};

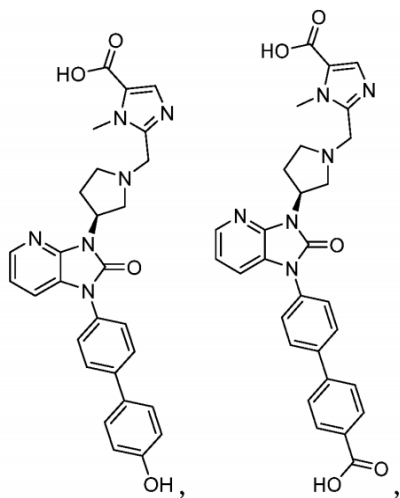
em que o grupo A, R⁶, R^{6'}, R⁷, R⁸ e R^{8'} têm os mesmos significados que os descritos na reivindicação 1;

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto **CARACTERIZADO** por ser selecionado dentre o grupo composto pelos compostos a seguir:

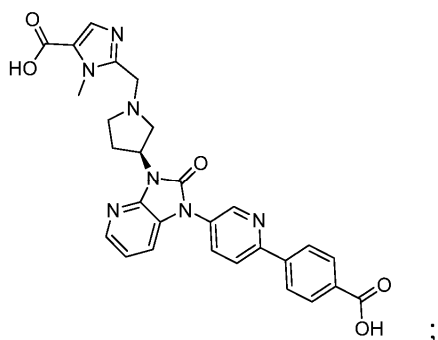
[Química 9]





e

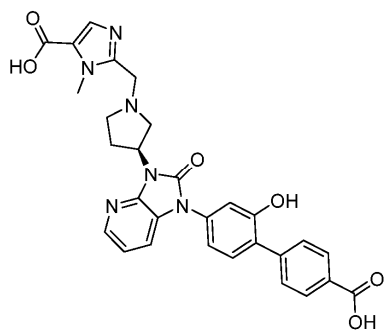
[Química 10]



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto **CARACTERIZADO** por ser representado pela fórmula a seguir:

[Química 11]



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

14. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** por compreender o composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um aditivo farmacêutico.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADA** por ser uma composição farmacêutica para uso no tratamento de uma doença intestinal inflamatória.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a doença intestinal inflamatória é colite ulcerativa ou doença de Crohn.

RESUMO**"COMPOSTO DE IMIDAZOPIRIDINONA"**

A presente invenção visa propor um novo composto que exiba efeito inibidor da prolil hidroxilase (PHD) e que seja útil no tratamento de uma doença intestinal inflamatória, tal como colite ulcerativa e seus semelhantes.

A presente invenção refere-se a um composto de imidazopiridinona representado pela fórmula (1) a seguir, ou a um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Os compostos da presente invenção, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, exibem atividade inibidora da prolil hidroxilase e são úteis como agentes no tratamento de uma doença intestinal inflamatória, tal como colite ulcerativa e seus semelhantes. Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um método para tratar uma doença intestinal inflamatória.

