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

(11) PI 0710527-4 B1

(22) Data do Depósito: 04/04/2007

(45) Data de Concessão: 03/09/2019

(54) Título: COMPOSTOS DE PIRROLO- E TIAZOLO-PIRIDINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; C07D 513/04; A61K 31/429; A61K 31/4353; A61P 7/06; (...).

(30) Prioridade Unionista: 04/04/2006 US 60/789.310.

(73) Titular(es): FIBROGEN, INC..

(72) Inventor(es): SHAOJIANG DENG; MIN WU; ERIC D. TURTLE; WEN-BIN HO; MICHAEL P. AREND; HENG CHENG; LEE A. FLIPPIN.

(86) Pedido PCT: PCT US2007065987 de 04/04/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/115315 de 11/10/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/10/2008

(57) Resumo: COMPOSTOS DE PIRROLO- E TIAZOLO-PIRIDINA E MÉTODOS PARA SUA UTILI ZAÇAO A presente invenção está relacionada a novos compostos capazes de modular a estabilidade e/ou atividade do fator induzido por hipóxia (HIF).

"COMPOSTOS DE PIRROLO- E TIAZOLO-PIRIDINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE"

Referência Cruzada Com Pedido Relacionado

Este pedido reivindica o benefício de prioridade sob 35 U.S.C. § 119 (e) do Pedido Provisório U.S N° de Série 60/789.310, depositado em 04 de abril de 2006, que é aqui incorporado por referência em sua totalidade.

Fundamentos Da Invenção

Campo da invenção

A presente invenção está relacionada a novos compostos capazes de modular a estabilidade e/ou atividade do fator induzido por hipóxia (HIF).

Técnica estabelecida

O fator induzido por hipóxia (HIF) é um ativador da transcrição básico hélice-alça-hélice (bHLH)) de PAS (Per/Arnt/Sim) que medeia alterações na expressão gênica em resposta a mudanças na concentração celular de oxigênio. HIF é um heterodímero que contém uma subunidade α regulada por oxigênio (HIFα) e uma subunidade β (HIFβ) expressa constitutivamente, também conhecido como transportador nuclear do receptor de aril hidrocarboneto (ARNT). Em células oxigenadas (normóxicas), as subunidades HIFα são rapidamente degradadas por um mecanismo que envolve ubiqüitinação pelo complexo de supressor tumoral de von Hippel-Lindau (pVHL) E3 ligase. Sob condições hipóxicas, HIFα não é degradada, e um complexo HIFα/β ativo se acumula no núcleo e ativa a expressão de diversos genes, incluindo enzimas glicolíticas, transportadores de glicose, eritropoietina (EPO) e fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (Jiang *e cols.* (1996) *J. Biol. Chem.* 271:

17.771-17.778; Iliopoulus *e cols.* (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 10.595-10.599; Maxwell *e cols.* (1999) *Nature* 399: 271-275; Sutter *e cols.* (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 4.748-4.753; Cockman *e cols.* (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 25.733-25.741; e Tanimoto *e cols.* (2000) *EMBO. J.* 19: 4.298-4.309).

Os níveis de HIFα estão elevados na maioria das células em resposta à hipóxia, e o HIFα é induzido *in vivo* quando os animais são submetidos à anemia ou hipóxia. Os níveis de HIFα se elevam poucas horas após o surgimento de hipóxia, e induzem vários processos celulares benéficos, incluindo efeitos citoprotetores, eritropoiese aumentada e adaptação fisiológica aos estados isquêmicos ou hipóxicos. A indução de HIFα é potencialmente benéfica em condições como, por exemplo, isquemia miocárdica aguda e infarto inicial, hipertensão pulmonar, inflamação e anemia.

Os níveis de HIFα também são aumentados por diversos fatores que mimetizam a hipóxia, incluindo quelantes de ferro como, por exemplo, desferrioxamina (DFO), e sais metálicos divalentes como, por exemplo, $CoCl_2$. Adicionalmente, constatou-se que compostos identificados originalmente como inibidores das enzimas de pró-colágeno prolil hidroxilase estabilizam HIFα. Exemplos desses compostos podem ser encontrados, por exemplo, em Majamaa e *cols.* (1984) *Eur. J. Biochem.* 138: 239-245; Majamaa *e cols.* (1985) *Biochem. J.* 229: 127-133; Kivirikko, e Myllyharju (1998) *Matrix Biol.* 16: 357-368; Bickel *e cols.* (1998) *Hepatology* 28: 404-411; Friedman *e cols.* (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 4.736-4.741; Franklin (1991) *Biochem. Soc. Trans.* 19: 812-815; e Franklin *e cols.* (2001) *Biochem.*

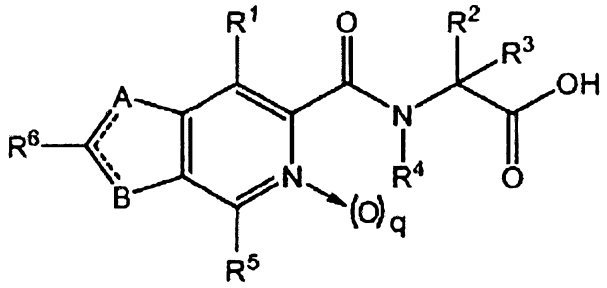
J. 353: 333-338. Adicionalmente, compostos que estabilizam HIFα foram descritos, por exemplo, nas Publicações Internacionais N^{os} WO 03/049686, WO 02/074981, WO 03/080566 e WO 2004/108681.

Permanece a necessidade de compostos que sejam eficazes na prevenção de distúrbios associados ao HIF, incluindo anemia e dano tecidual causado por isquemia que ocorre em conseqüência, por exemplo, de aterosclerose, diabetes e distúrbios pulmonares como, por exemplo, embolismo pulmonar e semelhantes. São aqui fornecidos compostos que modulam HIF e podem, dessa forma, ser usados para o tratamento e prevenção de distúrbios associados ao HIF, incluindo condições que envolvem anemia, isquemia e hipóxia.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida a novos compostos e métodos de utilização dos compostos para modular a estabilidade e/ou atividade do fator induzido por hipóxia (HIF).

Em um aspecto, são fornecidos compostos representados pela fórmula I:



I

em que:

g é 0 ou 1;

A e B são selecionados independentemente do grupo que

consiste em $=C(R^7)-$, $-N(R^8)-$, $=N-$ e $-S-$, desde que um dos seguintes esteja presente:

- A é $=C(R^7)-$ e B é $-N(R^8)-$;
- A é $-S-$ e B é $=N-$;
- A = N- e B é $-S-$; ou
- A é $-N(R^8)-$ e B é $=C(R^7)-$;

um de $-A\overset{}{=}C(R^6)-$ ou $-B\overset{}{=}C(R^6)-$ é uma ligação dupla e o outro é uma ligação simples;

R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidroxil, alcóxi, alcóxi substituído, aciloxi, cicloalcoxi, cicloalcoxi substituído, ariloxi, ariloxi substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído, mercapto, tioéter, alquiltio substituído, arisulfanil, heteroarisulfanil, amino, amino substituído, acilamino e aminoacil;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, deutério e metil;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, deutério, alquil e alquil substituído;

R^4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil e alquil substituído;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, hidroxil, alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalcoxi, cicloalcoxi substituído, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterociclil, heterociclil substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, acil, aminoacil,

nitro, amino, amino substituído, acilamino, sulfanil, sulfonil, tioéter, ariltio e ariltio substituído;

R^6 e R^7 são selecionados, cada um independentemente, do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, hidroxil, alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalcoxi, cicloalcoxi substituído, aril, aril substituído, arilóxi, arilóxi substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterociclil, heterociclil substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, acil, aminoacil, nitro, amino, amino substituído, acilamino, sulfanil, sulfonil, tioéter, ariltio e ariltio substituído;

ou, quando A ou B for $=C(R^7)-$, então R^6 e R^7, juntos com os átomos de carbono a eles ligados, se unirão para formar um cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril ou heteroaril substituído; e

R^8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxil, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, heteroaril e heteroaril substituído;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

A invenção também fornece composições farmacêuticas que compreendem um ou mais compostos de Fórmula I e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a composição ainda compreende pelo menos um agente terapêutico adicional. Em algumas modalidades, o

agente é selecionado do grupo que consiste em vitamina B_{12}, ácido fólico, sulfato ferroso, eritropoietina humana recombinante e um agente de estimulação da eritropoiese (ESA).

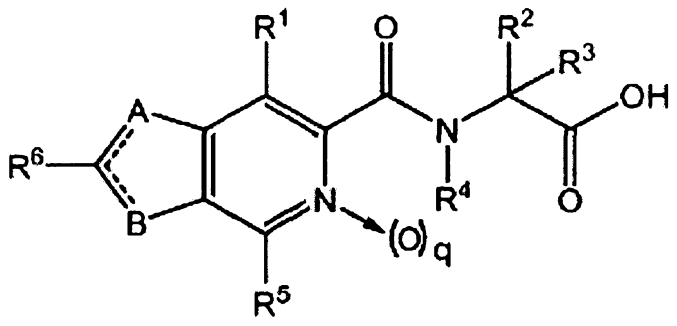
A invenção também é dirigida aos métodos de tratamento, pré-tratamento ou retardo do surgimento de uma condição mediada, pelo menos em parte, por fator induzido por hipóxia (HIF) e/ou eritropoietina (EPO), que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Antes de as presentes composições e os métodos serem descritos, deve-se entender que a invenção não se limita às metodologias, protocolos, linhagens de células, ensaios e reagentes específicos descritos, na medida em que esses podem variar. Deve-se entender também que a terminologia aqui utilizada visa descrever modalidades específicas da presente invenção e não visa, de forma alguma, limitar o escopo da presente invenção definida nas reivindicações em anexo.

1. Compostos da invenção

Como estabelecido acima, a invenção é dirigida aos compostos de fórmula I:



I

em que:

g é 0 ou 1;

A e B são selecionados independentemente do grupo que consiste em $=C(R^7)-$, $-N(R^8)-$, $=N-$ e $-S-$, desde que um dos seguintes esteja presente:

- A é $=C(R^7)-$ e B é $-N(R^8)-$;
- A é $-S-$ e B é $=N-$;
- A $=N-$ e B é $-S-$; ou
- A é $-N(R^8)-$ e B é $=C(R^7)-$;

um de $-A\overset{}{=}C(R^6)-$ ou $-B\overset{}{=}C(R^6)-$ é uma ligação dupla e o outro é uma ligação simples;

R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidroxil, alcóxi, alcóxi substituído, aciloxi, cicloalcoxi, cicloalcoxi substituído, ariloxi, ariloxi substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído, mercapto, tioéter, alquiltio substituído, arisulfanil, heteroarisulfanil, amino, amino substituído, acilamino e aminoacil;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, deutério e metil;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, deutério, alquil e alquil substituído;

R^4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil e alquil substituído;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, hidroxil, alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalcoxi, cicloalcoxi substituído, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, heteroaril,

heteroaril substituído, heterociclil, heterociclil substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, acil, aminoacil, nitro, amino, amino substituído, acilamino, sulfanil, sulfonil, tioéter, ariltio e ariltio substituído;

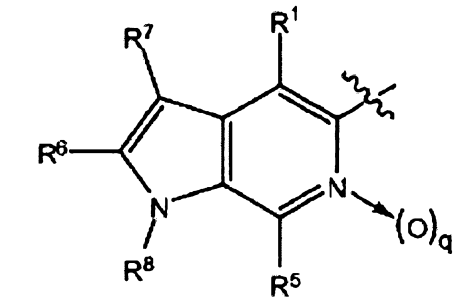
R^6 e R^7 são selecionados, cada um independentemente, do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, hidroxil, alquil, alquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, cicloalcoxi, cicloalcoxi substituído, aril, aril substituído, arilóxi, arilóxi substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterociclil, heterociclil substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, acil, aminoacil, nitro, amino, amino substituído, acilamino, sulfanil, sulfonil, tioéter, ariltio e ariltio substituído;

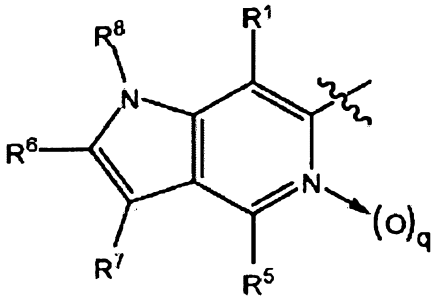
ou, quando A ou B for $=C(R^7)-$, então R^6 e R^7, juntos com os átomos de carbono a eles ligados, se unirão para formar um cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril substituído, heteroaril ou heteroaril substituído; e

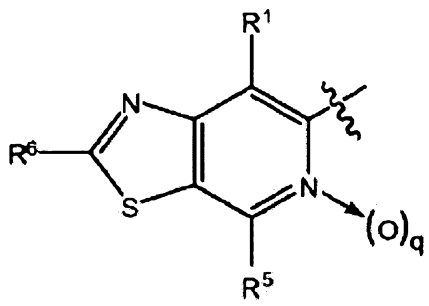
R^8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxil, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, heteroaril e heteroaril substituído;

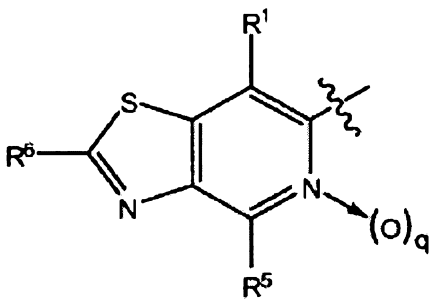
ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

Compostos contemplados por esta invenção incluem compostos das seguintes estruturas:









IC ID

Em algumas modalidades, q é 0.

Em algumas modalidades, R^1 é hidroxil. Em modalidades específicas nas quais R^1 é hidroxil, R^2, R^3 e R^4 são, todos, hidrogênio. Em outras modalidades nas quais R^1 é hidroxil, R^2 é metil e R^3 e R^4 são hidrogênio.

Em algumas modalidades, R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, ciano, halo e aril. Em modalidades específicas, R^5 é selecionado de hidrogênio, ciano, metil, etil, propil, butil, cloro e fenil. Ainda em modalidades específicas, R^5 é ciano.

Em algumas modalidades, R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, ciano, alquil, alquil substituído, alquenil substituído, alquenil, aril, aril substituído, heteroaril, heterociclil e acil. Em modalidades específicas, R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, ciano, acetil, metil, etil, propil, butil, benzil, fenetil, etinil, estiril, isopropil-sulfonilmetil,

fenil, 4-cianofenil, furan-2-il, tiazol-2-il e piperidin-1-il.

Em algumas modalidades, R^6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, alquil, aril, aril substituído, ariloxi, amino substituído, heteroaril e heteroaril substituído. Em modalidades específicas, R^6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, bromo, ciano, metil, propil, *t*-butil, fenil, 4-clorofenil, e 4-fluorfenil. Em outras modalidades específicas, R^6 é selecionado do grupo que consiste em metil, *terc*-butil, fenil, 4-cianofenil, 4-*t*-butil-fenil, trifluormetilfenil, 3-cloro-4-fluorfenil, 4-clorofenil, 4-fluorfenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, bifenil-4-il, 4-fenoxifenil, fenóxi, naftaleno-2-il, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il, 2,3-diidrobenzofuran-5-il, dibenzofuran-4-il, piridin-2-il, piridin-3-il, 6-cloro-piridin-3-il, 5-bromo-piridin-3-il, 6-butóxi-piridin-3-il, quinolin-3-il, 6-fenilsulfanil-piridin-3-il, pirimidin-5-il, tiofen-2-il, benzo[b]tiofen-2-il, benzo[b]tiofen-3-il, furan-2-il, benzofuran-2-il, 1-benzil-1H-pirazol-4-il e 2-benzil-2H-pirazol-3-il.

Em algumas modalidades, A é $=C(R^7)-$ e R^7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, alquil, aril e aril substituído. Em modalidades específicas nas quais A é $=C(R^7)-$, R^7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, bromo, ciano, metil, propil, *t*-butil e fenil.

Em algumas modalidades, B é $-N(R^8)-$ e R^8 é selecionado do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, aril e aril substituído. Em modalidades específicas, B é $-N(R^8)-$ e

R^8 é selecionado de hidrogênio, metil, n-propil, *t*-butil, 3-metilbutil, 1-ciclohexilmetil, fenetil, (R)-1-feniletil, (S)-1-feniletil, fenil, 4-metoxifenil, 4-fluorfenil, benzil, 2-fluorbenzil, 3-fluorbenzil, 4-fluorbenzil, 3,4-difluorbenzil, 2-metoxibenzil, 3-metoxibenzil, 4-metoxibenzil e benzo[1,3]-dioxol-5-ilmetil.

Em algumas modalidades, quando A for $=C(R^7)-$, R^6 e R^7, juntos com os átomos de carbono a eles ligados, se unirão para formar um grupo aril. Em algumas modalidades, o grupo aril é fenil.

Cada uma das várias modalidades acima também está relacionada aos sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes do composto de fórmula I.

Em uma modalidade, a presente invenção está relacionada aos compostos de fórmula I, nos quais:

A é $=C(R^7)-$;

B é $-N(R^8)-$;

R^1 é hidroxil;

R^2, R^3 e R^4 são hidrogênio;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, alquil e aril;

R^6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, alquil, aril, aril substituído, arilóxi, amino substituído, heteroaril e heteroaril substituído;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, alquil, aril e aril substituído; e

R^8 é selecionado do grupo que consiste em alquil, alquil substituído, aril e aril substituído;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros

simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

Em outra modalidade, a presente invenção está relacionada aos compostos de fórmula I, nos quais:

A é $=C(R^7)-$;

B é $-N(R^8)-$;

R^1 é hidroxil;

R^2, R^3 e R^4 são hidrogênio;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, alquil e aril; R^8 é selecionado de aril ou aril substituído; e

R^6 e R^7, juntos com os carbonos aos quais estão anexados, formam um grupo aril ou aril substituído;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

Em uma modalidade específica, a presente invenção está relacionada aos compostos de fórmula I, nos quais:

A é $=C(R^7)-$;

B é $-N(R^8)-$;

R^1 é hidroxil;

R^2, R^3 e R^4 são hidrogênio;

R^5 é hidrogênio, ciano, metil ou fenil; R^8 é selecionado de metil ou fenil; e

R^6 e R^7, juntos com os carbonos aos quais estão anexados, formam um grupo aril ou aril substituído;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

Em uma modalidade específica, a presente invenção está

relacionada aos compostos de fórmula I, nos quais:

A é $=C(R^7)-$;

B é $-N(R^8)-$;

R^1 é hidroxil;

R^2, R^3 e R^4 são hidrogênio;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, ciano, metil, etil e fenil;

R^6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, bromo, ciano, metil, propil, *t*-butil, fenil, 4-clorofenil e 4-fluorfenil;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, bromo, ciano, metil, propil, *t*-butil e fenil; e

R^8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metil, 3-metil-butil, 1-ciclohexilmetil, fenetil, (R)-1-feniletil, (S)-1-feniletil, fenil, 4-metoxifenil, 4-fluorfenil, benzil, 2-fluorbenzil, 3-fluorbenzil, 4-fluorbenzil, 3,4-difluorbenzil, 2-metoxibenzil, 3-metoxibenzil, 4-metoxibenzil e benzo[1,3]-dioxol-5-ilmetil;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

Em uma modalidade específica, a presente invenção está relacionada aos compostos de fórmula I, nos quais:

A é $=C(R^7)-$;

B é $-N(R^8)-$;

R^1 é hidroxil;

R^2, R^3 e R^4 são hidrogênio;

R^5 é ciano;

R^6 é selecionado de hidrogênio, cloro ou bromo;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,

metil, cloro, bromo e fenil; e

R^8 é selecionado do grupo que consiste em fenetil, (R)-1-feniletil, (S)-1-feniletil, fenil, 4-metoxifenil, 4-fluorfenil, benzil, 2-fluorbenzil, 4-fluorbenzil, 2-metoxibenzil e 4-metoxibenzil;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

Em outra modalidade, a presente invenção está relacionada aos compostos de fórmula I, nos quais:

A é -S-;

B é =N-;

R^1 é hidroxil;

R^2, R^3 e R^4 são hidrogênio;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, ciano, alquil, alquil substituído, alquenil substituído, alquenil, aril, aril substituído, heteroaril, heterociclil e acil; e

R^6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, aril, aril substituído, arilóxi, amino substituído, heteroaril e heteroaril substituído;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

Em uma modalidade específica, a presente invenção está relacionada aos compostos de fórmula I, nos quais:

A é -S-;

B é =N-;

R^1 é hidroxil;

R^2, R^3 e R^4 são hidrogênio ou metil;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, ciano, acetil, metil, etil, propil, butil, fenetil, etinil, estiril, isopropil-sulfonilmetil, fenil, 4-cianofenil, furan-2-il, tiazol-2-il e piperidin-1-il; e

R^6 é selecionado do grupo que consiste em metil, *terc*-butil, fenil, 4-cianofenil, 4-*t*-butilfenil, trifluormetilfenil, 3-cloro-4-fluorfenil, 4-clorofenil, 4-fluorfenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, bifenil-4-il, 4-fenoxifenil, fenóxi, naftaleno-2-il, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il, 2,3-diidro-benzofuran-5-il, dibenzofuran-4-il, piridin-2-il, piridin-3-il, 6-cloro-piridin-3-il, 5-bromo-piridin-3-il, 6-butóxi-piridin-3-il, quinolin-3-il, 6-fenilsulfanil-piridin-3-il, pirimidin-5-il, tiofen-2-il, benzo[b]tiofen-2-il, benzo[b]tiofen-3-il, furan-2-il, benzofuran-2-il, 1-benzil-1H-pirazol-4-il e 2-benzil-2H-pirazol-3-il;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

Em algumas modalidades específicas, a presente invenção está relacionada aos compostos de fórmula I, nos quais:

A é -S-;

B é =N-;

R^1 é hidroxil;

R^2, R^3 e R^4 são hidrogênio;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metil, etil, butil e fenil; e

R^6 é fenil;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros

simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

Em outra modalidade, a invenção está relacionada aos compostos de fórmula I, nos quais:

A é =N-;

B é -S-;

R^1 é hidroxil;

R^2, R^3 e R^4 são hidrogênio;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil e aril; e

R^6 é selecionado de hidrogênio, alquil, aril, aril substituído, arilóxi, amino substituído, heteroaril e heteroaril substituído;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

Em uma modalidade específica, a invenção está relacionada aos compostos de fórmula I, nos quais:

A é =N-;

B é -S-;

R^1 é hidroxil;

R^2, R^3 e R^4 são hidrogênio;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metil, benzil, fenil e 4-morfolin-4-ilfenil; e

R^6 é fenil;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

Em outra modalidade, a invenção está relacionada aos compostos de fórmula I, nos quais:

A é $-N(R^8)-$;

B é $=C(R^7)-$;

R^1 é hidroxil;

R^2, R^3 e R^4 são hidrogênio;

R^5 é selecionado de hidrogênio, ciano e alquil;

R^6 e R^7 são selecionados de hidrogênio ou halogênio;

ou R^6 e R^7, juntos com os carbonos aos quais estão anexados, formam um grupo aril ou aril substituído; e

R^8 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído e aril;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros simples, misturas de estereoisômeros, ésteres ou pró-fármacos destes.

Os compostos incluídos dentro do escopo desta invenção incluem, por exemplo, ácido [(2-bromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido [(4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2,3-dibromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(1-benzil-2,3,-dibromo-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(1-benzil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[3-bromo-1,2-bis(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-cloro-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-

1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2-bromo-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-cloro-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-metil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-bromo-2-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(1-benzil-4-hidróxi-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2,3-dibromo-4-hidróxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido [(4-hidróxi-1,2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2-bromo-3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(1-benzil4-hidróxi-2,3-dipropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido [(1-benzil-3,7-dicloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido [(4-hidróxi-9-fenil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético, ácido [(4-

hidróxi-1-metil-9-fenil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético, ácido [(4-hidróxi-1,9-difenil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético, ácido [(1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-7-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido [(1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-7-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido [(1-benzil-3-cloro-7-etil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1,3-difenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(3-cloro-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido [(3-cloro-4-hidróxi-7-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-hidróxi-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(4-clorofenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(4-hidróxi-1,2-difenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-3-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-2,4-difenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-4-

metil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido (S)-2-[(7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-propiônico, ácido {[7-hidróxi-2-(4-trifluormetil-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2-(4-cloro-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-hidróxi-2-(4-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido [(4-etil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-2-fenóxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido {[7-hidróxi-2-(metil-fenil-amino)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-hidróxi-2-(fenilamino)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido [(7-hidróxi-2-feniltiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2-(5-bromo-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido [(7-hidróxi-2-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(4-butil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-2-piridin-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)amino]-acético, ácido {[2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-4-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido [(7-hidróxi-2-fenil-4-propil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)amino]-acético, ácido {[7-hidróxi-2-(4-fenóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido [(4-ciano-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-4-isobutil-2-fenil-tiazolo[4,5-

c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido {[7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido [(4-furan-2-il-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-2-fenil-4-tiazol-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido {[7-hidróxi-2-(2-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido [(7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2-(4-cianofenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido [(7-hidróxi-2,4-difenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido [(4-benzil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido {[7-hidróxi-4-(4-morfolin-4-ilfenil)-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[4-(4-ciano-fenil)-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[4-ciano-2-(4-fluorfenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[4-ciano-7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido [(4-ciano-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(4-etinil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(4-acetil-7-hidróxi-2-feniltiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-2-fenil-4-piperidin-1-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2-(4-*terc*-butil-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2-(2,3-diidro-

benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido [(2-benzo[b]tiofen-3-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2-bifenil-4-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2-benzo[b]tiofen-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-2-quinolin-3-il-tiazolo[4,5c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2-benzofuran-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2-dibenzofuran-4-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2-(2,3-diidro-benzofuran-5-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido [(7-hidróxi-2-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2-(6-cloro-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2-(6-butóxi-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-hidróxi-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)4-ciano-7-hidróxi-tiazolo [4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-ciclohexilmetil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-

carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido [(4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)amino]-acético, ácido [(4-hidróxi-1,9-dimetil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético, ácido [(4-hidróxi-9-metil-1-fenil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético, ácido [(1-ciano-4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético, ácido {[3-bromo-7-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carbonil)-amino]-acético, ácido [(1-ciano-4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carbonil)-amino]-acético, ácido [(4-hidróxi-1-metil-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carbonil)-amino]-acético, ácido [(1-benzil-3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-7-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3,7-di-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido [(3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-

carbonil]-amino}-acético, ácido [(4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2,3-dibromo-7-ciano-1-(4-fluorbenzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(3-bromo-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(1(S)-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(1-benzil-2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(1-benzil-3-bromo-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[4-hidróxi-1-(1R-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(1-benzil-7-ciano-4-hidróxi-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-

carbonil)-amino]-acético, ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(1R-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(2-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético, ácido {[1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[4-hidróxi-1-(2-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[4-hidróxi-1-(3-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido

{[7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-ciano-1-(2-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-ciano-1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido [(1-benzil-2,3-dicloro-7-hidróxi-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-

metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2-*terc*-butil-4-ciano-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(4-butil-2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-((E)-estiril)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-fenetil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-isopropil-sulfanilmetil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-2-metil-4-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-2-metiltiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-2-naftalen-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-2-tiofen-2-il-tiazolo[4,5c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético e ácido [(2-furan-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético.

2. Composições e métodos da invenção

A invenção fornece o uso de um composto de fórmula I para a fabricação de um medicamento para uso no tratamento de várias condições ou distúrbios, como aqui descrito. Em uma modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula I.

O medicamento ou a composição pode ainda compreender pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado do grupo que inclui, sem limitação, vitamina B_{12}, sulfato

ferroso, ácido fólico e/ou eritropoietina recombinante ou um agente de estimulação da eritropoiese (ESA).

Os compostos da presente invenção, ou medicamentos ou composições que compreendem os compostos, podem ser usados para modular a estabilidade e/ou atividade de HIF e, dessa forma, ativar a expressão gênica regulada por HIF. O composto, ou a composição ou medicamento deste, pode ser usado em métodos para tratar, pré-tratar ou retardar a progressão ou o surgimento de condições associadas ao HIF que incluem, sem limitação, condições anêmicas, isquêmicas e hipóxicas. Em várias modalidades, o composto é administrado imediatamente após uma condição que produz isquemia aguda, por exemplo, infarto do miocárdio, embolismo pulmonar, infarto intestinal, acidente vascular cerebral isquêmico e lesão renal isquêmica por re-perfusão. Em outra modalidade, o composto, ou a composição ou o medicamento deste, é administrado a um paciente diagnosticado com uma condição associada ao desenvolvimento de isquemia crônica, por exemplo, cirrose cardíaca, degeneração macular, embolismo pulmonar, insuficiência respiratória aguda, síndrome do sofrimento respiratório neonatal e insuficiência cardíaca congestiva. Ainda em outra modalidade, o composto, ou a composição ou o medicamento deste, é administrado imediatamente após um trauma ou lesão. Em outras modalidades, o composto, ou a composição ou o medicamento deste, pode ser administrado a um indivíduo com base em condições predisponentes, por exemplo, hipertensão, diabetes, doença arterial oclusiva, insuficiência venosa crônica, doença de Raynaud, úlceras cutâneas crônicas, cirrose, insuficiência cardíaca

congestiva, e esclerose sistêmica. Ainda em outras modalidades, os compostos podem ser administrados para pré-tratar um indivíduo para diminuir ou evitar o desenvolvimento de dano tecidual associado à isquemia ou hipóxia.

Os compostos da presente invenção, ou composições ou medicamentos destes, também podem ser usados para aumentar a eritropoietina endógena (EPO). Os compostos, ou a composição ou o medicamento destes, podem ser administrados para evitar, pré-tratar ou tratar condições associadas à EPO, incluindo, por exemplo, condições associadas à anemia e a distúrbios neurológicos. Em uma modalidade, os compostos da presente invenção, ou as composições ou os medicamentos destes, podem ser usados para tratar, pré-tratar ou retardar o surgimento de anemia. Condições associadas à anemia incluem distúrbios como, por exemplo, doença renal aguda ou crônica, diabetes, câncer, úlceras, infecção com vírus, por exemplo, HIV, bactérias ou parasitas; inflamação etc. Condições anêmicas podem ainda incluir aquelas associadas a procedimentos ou tratamentos incluindo, por exemplo, radioterapia, quimioterapia, diálise e cirurgia. Distúrbios associados à anemia adicionalmente incluem hemoglobina e/ou eritrócitos anormais, como encontrado em distúrbios como, por exemplo, anemia microcítica, anemia hipocrômica, anemia aplásica etc.

Os compostos podem ser usados para aumentar a EPO endógena em um indivíduo submetido a um tratamento ou procedimento específico, profilática ou concomitantemente, por exemplo, um paciente anêmico infectado pelo HIV que

está sendo tratado com azidotimidina (zidovudina) ou outros inibidores da transcriptase reversa, um paciente anêmico com câncer em tratamento com quimioterápicos cíclicos que contêm cisplatina ou que não contêm cisplatina ou um paciente anêmico ou não anêmico programado para se submeter à cirurgia. Adicionalmente, os compostos podem ser usados para aumentar os níveis de EPO endógena em um paciente anêmico ou não anêmico programado para se submeter à cirurgia para reduzir a necessidade de transfusões sangüíneas alogênicas ou para facilitar o estoque de sangue, antes da cirurgia.

A invenção também é dirigida ao uso de um composto, ou uma composição ou um medicamento deste, para tratar, pré-tratar ou retardar o surgimento de uma condição associada a um distúrbio selecionado do grupo que consiste em distúrbios anêmicos; distúrbios neurológicos e/ou lesões, incluindo casos de acidente vascular cerebral, trauma, epilepsia e doença neurodegenerativas; isquemia cardíaca, incluindo, sem limitação, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva; isquemia hepática incluindo, sem limitação, cirrose cardíaca; isquemia renal, incluindo, sem limitação, insuficiência renal aguda e insuficiência renal crônica; distúrbios vasculares periféricos, úlceras, queimaduras e feridas crônicas; embolismo pulmonar; e lesão isquêmica por re-perfusão.

A invenção também é dirigida a um método de inibição da atividade de pelo menos uma enzima hidroxilase que modifica a subunidade alfa do fator induzido por hipóxia. A enzima HIF hidroxilase pode ser uma asparaginil hidroxilase como, por exemplo, Fator de Inibição de HIF (FIH); e/ou uma

prolil hidroxilase incluindo, sem limitação, o grupo que consiste em EGLN1, EGLN2 e EGLN3. O método compreende o contato da enzima com uma quantidade inibidora eficaz de um ou mais compostos selecionados do grupo que compreende compostos de fórmula I.

3. Definições

Deve-se observar que, como aqui usadas, e nas reivindicações em anexo, as formas no singular "um", "uma", "a" e "o" incluem referências no plural, a menos que o contexto indique claramente de forma diferente.

A menos que definido de forma diferente, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados possuem o mesmo significado normalmente entendido por aqueles habilitados na técnica à qual esta invenção pertence. Embora quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles aqui descritos possam ser usados na prática ou nos testes da presente invenção, os métodos, dispositivos e materiais preferidos são agora descritos. Todas as publicações aqui citadas são aqui incorporadas por referência em sua totalidade com a finalidade de descrever e apresentar as metodologias, reagentes e ferramentas relatadas nas publicações que possam ser usadas em conexão com a invenção. Nada nesta especificação deve ser considerado como uma admissão de que a invenção não se qualifica a preceder tal revelação em virtude de uma invenção prévia.

A prática da presente invenção irá empregar, a menos que indicado de forma diferente, métodos convencionais de química, bioquímica, biologia molecular, biologia celular, genética, imunologia e farmacologia, dentro dos

conhecimentos da técnica. Tais técnicas são explicadas em sua totalidade na literatura (veja, por exemplo, Gennaro, A.R., ed. (1990) "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª ed., Mack Publishing Co.; Colowick, S. *e cols.*, eds., "Methods In Enzymology", Academic Press, Inc.; D.M. Weir, e C.C. Blackwell, eds. (1986) "Handbook of Experimental Immunology", Vols. I-IV, Blackwell Scientific Publications; Maniatis, T. *e cols.*, eds. (1989) "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 2ª edição, Vols. I-III, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. *e cols.*, eds. (1999) "Short Protocols in Molecular Biology", 4ª edição, John Wiley & Sons; Ream *e cols.*, eds. (1998) "Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course", Academic Press; Newton & Graham eds. (1997) "PCR (Introduction to Biotechniques Series"), 2ª edição, Springer Verlag).

O termo "HIFα" refere-se à subunidade alfa da proteína do fator induzido por hipóxia. HIFα pode ser qualquer proteína humana ou de outro mamífero, ou fragmento desta, incluindo, sem limitação, HIF-1α humano (N° de Acesso no Genbank Q16665), HIF-2α humano (N° de Acesso no Genbank AAB41495) e HIF-3α humano (N° de Acesso no Genbank AAD22668); HIF-1α murídeo (N° de Acesso no Genbank Q61221), HIF-2α murídeo (N° de Acesso no Genbank BAA20130 e AAB41496) e HIF-3α murídeo (N° de Acesso no Genbank AAC72734); HIF-1α de rato (N° de Acesso no Genbank CAA70701), HIF-2α de rato (N° de Acesso no Genbank CAB96612) e HIF-3α de rato (N° de Acesso no Genbank CAB96611); e HIF-1α bovino (N° de Acesso no Genbank BAA78675). HIFα também pode ser qualquer proteína não

mamífera ou fragmento desta, incluindo HIF-1α de *Xenopus laevis* (N° de Acesso no Genbank CAB96628), HIF-1α de *Drosophila melanogaster* (N° de Acesso no Genbank JC4851) e HIF-1α de galinha (N° de Acesso no Genbank BAA34234).

Um fragmento de HIFα inclui qualquer fragmento que retenha pelo menos uma característica funcional ou estrutural de HIFα. Fragmentos de HIFα incluem, por exemplo, as regiões definidas pelo HIF-1α humano dos aminoácidos 401 a 603 (Huang *e cols.*, *supra*), aminoácidos 531 a 575 (Jiang *e cols.* (1997) *J. Biol. Chem.* 272: 19.253-19.260), aminoácidos 556 a 575 (Tanimoto *e cols.*, *supra*), aminoácidos 557 a 571 (Srinivas *e cols.* (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 260: 557-561) e aminoácidos 556 a 575 (Ivan, e Kaelin (2001) *Science* 292: 464-468). Além disso, fragmentos de HIFα incluem qualquer fragmento que contenha pelo menos uma ocorrência do motivo LXXLAP, por exemplo, como ocorre na seqüência nativa do HIF-1α humano de L_{397} a P_{402} e de L_{559} a P_{564}.

O termo "HIF PH" refere-se a qualquer enzima capaz de hidroxilar um resíduo de prolina na proteína de HIF. De preferência, o resíduo de prolina hidroxilado por HIF PH inclui a prolina encontrada dentro do motivo LXXLAP. HIF PH inclui membros da família de genes Egl-Nine (EGLN) descrita por Taylor (2001, *Gene* 275: 125-132), e caracterizada por Aravind e Koonin (2001, *Genome Biol.* 2: "RESEARCH" 0007), Epstein *e cols.* (2001, *Cell* 107: 43-54), e Bruick e McKnight (2001, *Science* 294: 1.337-1.340). HIF PH2, como usado nos ensaios aqui descritos, pode ser selecionado de EGLN1 humano (hEGLN1, N° de Acesso no GenBank AAG33965; Dupuy *e cols.* (2000) *Genomics* 69:348-54), EGLN1 de

camundongo (N° de Acesso no GenBank CAC42515) e EGLN1 de rato (N° de Acesso no GenBank P59722). Alternativamente, outro HIF PH pode ser usado no ensaio. Essas enzimas HIF PH incluem, sem limitação, a isoforma 1 do EGLN2 humano (N° de Acesso no GenBank CAC42510; Taylor, *supra*), isoforma 3 do EGLN2 humano (N° de Acesso no GenBank NP_542770), EGLN2 de camundongo (N° de Acesso no GenBank CAC42516) e EGLN2 de rato (N° de Acesso no GenBank AAO46039); EGLN3 humano (N° de Acesso no GenBank CAC42511; Taylor, *supra*), EGLN3 de camundongo (N° de Acesso no GenBank CAC42517) e EGLN3 de rato (SM-20) (N° de Acesso no GenBank AAA19321). Em outras modalidades da presente invenção, EGLN pode incluir o produto gênico de *Caenorhabditis elegans* EGL-9 (N° de Acesso no GenBank AAD56365) e de *Drosophila melanogaster* CG1114 (N° de Acesso no GenBank AAF52050). HIF PH também inclui qualquer fragmento das proteínas de comprimento total citadas anteriormente que retenham pelo menos uma característica estrutural ou funcional.

O termo "anemia", como aqui usado, refere-se a qualquer anormalidade na hemoglobina ou nos eritrócitos que leve à redução dos níveis de oxigênio no sangue. A anemia pode estar associada à produção, processamento ou desempenho anormal de eritrócitos e/ou da hemoglobina. O termo "anemia" refere-se a qualquer redução no número de células sangüíneas vermelhas e/ou no nível de hemoglobina no sangue em relação aos níveis sangüíneos normais.

A anemia pode surgir em conseqüência de condições como doença renal aguda ou crônica, infecções, inflamação, câncer, irradiação, toxinas, diabetes e cirurgia. Infecções podem ser causadas por, por exemplo, vírus, bactérias e/ou

parasitas etc. A inflamação pode ser causada por infecção ou distúrbios autoimunes, tais como artrite reumatóide etc. A anemia também pode estar associada à perda sangüínea causada por, por exemplo, úlcera do estômago, úlcera duodenal, hemorróidas, câncer do estômago ou do intestino grosso, trauma, lesão, procedimentos cirúrgicos etc. A anemia está ainda associada à radioterapia, quimioterapia e diálise renal. A anemia também está associada a pacientes infectados pelo HIV submetidos a tratamento com azidotimidina (zidovudina) ou outros inibidores da transcriptase reversa, e pode se desenvolver em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia, por exemplo, com quimioterápicos cíclicos que contêm ou não cisplatina. A anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas são doenças associadas à falência da medula óssea que causa a diminuição da produção de eritrócitos. Além disso, a anemia pode resultar de hemoglobina ou eritrócitos defeituosos ou anormais como, por exemplo, em distúrbios que incluem anemia microcítica, anemia hipocrômica etc. A anemia também pode resultar de distúrbios no transporte, processamento e utilização de ferro; veja, por exemplo, anemia sideroblástica etc.

Os termos "distúrbios", "doenças" e "condições" são usados de forma inclusiva, e referem-se a qualquer condição que se desvia do normal.

Os termos "condições anêmicas" e "distúrbios anêmicos" referem-se a qualquer condição, doença ou distúrbio associado à anemia. Tais distúrbios incluem, sem limitação, aqueles distúrbios listados acima. Distúrbios anêmicos ainda incluem, sem limitação, anemia aplásica,

anemia hemolítica autoimune, transplante da medula óssea, síndrome de Churg-Strauss, anemia de Diamond Blackfan, anemia de Fanconi, síndrome de Felty, doença enxerto versus hospedeiro, transplante de célula-tronco hematopoiética, síndrome urêmica hemolítica, síndrome mielodisplásica, hemoglobinúria paroxística noturna, osteomielofibrose, pancitopenia, aplasia de célula vermelha pura, púrpura de Schoenlein-Henoch, anemia sideroblástica, anemia refratária com excesso de blastos, artrite reumatóide, síndrome de Shwachman, doença falciforme, talassemia maior, talassemia menor, púrpura trombocitopênica etc.

O termo "condições associadas à eritropoietina" é usado de forma inclusiva, e refere-se a qualquer condição associada à modulação de eritropoietina abaixo do normal, anormal, ou inadequada. Condições associadas à eritropoietina incluem qualquer condição na qual um aumento no nível de EPO forneceria benefício terapêutico. Os níveis de eritropoietina associados a essas condições podem ser determinados por qualquer medida aceita e utilizada por aqueles habilitados na técnica. Condições associadas à eritropoietina incluem condições anêmicas, tais como aquelas descritas acima.

Condições associadas à eritropoietina ainda incluem distúrbios e/ou lesões neurológicas, incluindo casos de acidente vascular cerebral, trauma, epilepsia, doenças neurodegenerativas e semelhantes, nos quais a eritropoietina possa fornecer um efeito neuroprotetor. Doenças neurodegenerativas contempladas pela invenção incluem doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington e semelhantes.

O termo "eritropoietina" refere-se a qualquer eritropoietina ou proteína de estimulação da eritropoiese (ESP) ou ESA ou EPO recombinante ou de ocorrência natural incluindo, por exemplo, eritropoietina humana (N° de Acesso no GenBank AAA52400; Lin e *cols*. (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 82: 7.580-7.584), eritropoietina recombinante humana EPOETIN (Amgen, Inc., Thousand Oaks CA), eritropoietina recombinante humana ARANESP (Amgen), eritropoietina recombinante humana PROCRIT (Ortho Biotech Products, L.P., Raritan NJ), eritropoietina glicosilada, tais como aquelas descritas na Patente U.S. N° 6.930.086 (que á aqui incorporada por referência) etc.

O termo "alquil" refere-se aos grupos hidrocarbil saturados monovalentes, de cadeia linear ou ramificada, que possuem de 1 a 10 átomos de carbono, mais particularmente de 1 a 5 átomos de carbono e, ainda mais particularmente, 1 a 3 átomos de carbono. Esse termo é exemplificado por grupos como, por exemplo, metil, etil, n-propil, *iso*-propil, *n*-butil, *t*-butil, n-pentil e semelhantes.

O termo "alquil substituído" refere-se a um grupo alquil de 1 a 10 átomos de carbono, mais particularmente 1 a 5 átomos de carbono, que possuem de 1 a 5 substituintes, preferivelmente 1 a 3 substituintes, selecionados independentemente do grupo que consiste em alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aril, aril substituído, arilóxi, arilóxi substituído, ariloxiaril, ariloxiaril substituído, ciano, halogênio, hidroxil, nitro, oxo, tioxo, carboxil, ésteres de carboxil, cicloalquil,

cicloalquil substituído, tiol, alquiltio, alquiltio substituído, ariltio, ariltio substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, heterocíclico-tio, heterocíclico-tio substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, cicloalcoxi, cicloalcoxi substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído, oxicarbonilamino, oxitiocarbonilamino, SO_3H, -S(O)-alquil, -S(O)-alquil substituído, $-S(O)_n$-aril, -S(O)-aril substituído, $-S(O)_n$-heteroaril, $-S(O)_n$-heteroaril substituído, $-S(O)_n$-cicloalquil, -S(O)-cicloalquil substituído, -S(O)-heterocíclico, -S(O)-heterocíclico substituído, em que n é de zero a dois, $-OS(O)_2$-alquil, $-OS(O)_2$-alquil substituído, $-OS(O)_2$-aril, $-OS(O)_2$-aril substituído, $OS(O)_2$-heteroaril, $-OS(O)_2$-heteroaril substituído, $-OS(O)_2$-heterocíclico, $-OS(O)_2$-heterocíclico substituído e $-OSO_2-NR^{40}R^{40}$, $NR^{40}S(O)_2$ NR^{40}-alquil, $-NR^{40}S(O)_2$ NR^{40}-alquil substituído, $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$-aril, $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$-aril substituído, $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$-heteroaril, $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$-heteroaril substituído, $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$-heterocíclico, e $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$-heterocíclico substituído, em que cada R^{40} é selecionado independentemente de hidrogênio ou alquil. Esse grupo é exemplificado por grupos como, por exemplo, benzil, benzo[1,3]-dioxol-5-ilmetil etc.

O termo "alcóxi" refere-se ao grupo "alquil-O-" que inclui, como exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, *iso*-propóxi, n-butóxi, *t*-butóxi, *sec*-butóxi, n-pentóxi e semelhantes.

O termo "alcóxi substituído" refere-se ao grupo

"alquil-O- substituído".

O termo "acil" refere-se aos grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil-C(O)- substituído, alquenil-C(O)-, alquenil-C(O)-substituído, alquinil-C(O)-, alquinil-C(O)-substituído, cicloalquil-C-(O)-, cicloalquil-C-(O)-substituído, aril-C(O)-, aril-C(O)- substituído, heteroaril-C(O)-, heteroaril-C(O)-substituído, heterocíclico-C(O)- e heterocíclico-C(O)-substituído, desde que um átomo de nitrogênio do heterocíclico ou heterocíclico substituído não esteja ligado ao grupo -C(O)-, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

O termo "aminoacil" e o prefixo "carbamoil" ou "carboxamida" ou "carbamoil substituído" ou "carboxamida substituída" referem-se ao grupo $-C(O)NR^{42}R^{42}$, em que cada R^{42} é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído; ou em que cada R^{42} é unido para formar, junto com o átomo de nitrogênio, um heterocíclico ou heterocíclico substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui

definidos.

O termo "aciloxi" refere-se aos grupos alquil-C(O)O-, alquil-C(O)O- substituído, alquenil-C(O)O-, alquenil-C(O)O- substituído, alquinil-C(O)O-, alquinil-C(O)O- substituído, aril-C(O)O-, aril-C(O)O- substituído, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O- substituído, heteroaril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- substituído, heterocíclico-C(O)O- e heterocíclico-C(O)O- substituído, em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

O termo "alquenil" refere-se a um grupo hidrocarbil vinil insaturado monovalente que possui de 2 a 6 átomos de carbono e, preferivelmente, 2 a 4 átomos de carbono, e que possui pelo menos 1 e, preferivelmente, de 1 a 2 sítios de insaturação de vinil (>C=C<). Tais grupos são exemplificados por vinil (eten-1-il), alil, but-3-enil e semelhantes.

O termo "alquenil substituído" refere-se aos grupos alquenil que possuem de 1 a 3 substituintes e, preferivelmente, 1 a 2 substituintes, selecionados do grupo que consiste em alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogênio, hidroxil, nitro, carboxil, ésteres de carboxil, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído. Esse termo inclui tanto isômeros E (cis)

quanto Z (trans), como adequado. Ele também inclui misturas de componentes tanto E quanto Z. Entende-se que qualquer substituição de hidroxil não esteja pendente a um átomo de carbono do vinil.

O termo "alquinil" refere-se a um grupo hidrocarbil acetilínico insaturado monovalente que possui de 2 a 6 átomos de carbono e, preferivelmente, 2 a 3 átomos de carbono, e que possui pelo menos 1 e, preferivelmente, de 1 a 2 sítios de insaturação acetilênica (-C≡C-). Esse grupo é exemplificado por eten-1-il, propin-1-il, propin-2-il e semelhantes.

O termo "alquinil substituído" refere-se aos grupos alquinil que possuem de 1 a 3 substituintes e, preferivelmente, 1 a 2 substituintes, selecionados do grupo que consiste em alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogênio, hidroxil, nitro, carboxil, ésteres de carboxil, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído. Entende-se que qualquer substituição de hidroxil não esteja pendente a um átomo de carbono do vinil.

O termo "amino" refere-se ao grupo $-NH_2$.

O termo "amino substituído" refere-se ao grupo $-NR^{41}R^{41}$, em que cada R^{41} é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído,

heterocíclico, heterocíclico substituído, -SO_2-alquil, -SO_2-alquil substituído, -SO_2-alquenil, -SO_2-alquenil substituído, -SO_2-cicloalquil, -SO_2-cicloalquil substituído, -SO_2-aril, -SO_2-aril substituído, -SO_2-heteroaril, -SO_2-heteroaril substituído, -SO_2-heterocíclico e -SO_2-heterocíclico substituído, desde que ambos os grupos R^{41} não sejam hidrogênio; ou os grupos R^{41} podem ser unidos, junto com o átomo de nitrogênio, para formar um anel heterocíclico ou heterocíclico substituído. Esse grupo é exemplificado por fenilamino, metilfenilamino e semelhantes.

O termo "acilamino" refere-se aos grupos -$NR^{45}C(O)$alquil, -$NR^{45}C(O)$alquil substituído, -$NR^{45}C(O)$cicloalquil, -$NR^{45}C(O)$cicloalquil substituído, -$NR^{45}C(O)$alquenil, -$NR^{45}C(O)$alquenil substituído, -$NR^{45}C(O)$alquinil, -$NR^{45}C(O)$alquinil substituído, -$NR^{45}C(O)$aril, -$NR^{45}C(O)$aril substituído, -$NR^{45}C(O)$heteroaril, -$NR^{45}C(O)$heteroaril substituído, -$NR^{45}C(O)$heterocíclico e -$NR^{45}C(O)$heterocíclico substituído, em que R^{45} é hidrogênio ou alquil, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

O termo "oxicarbonilamino" refere-se aos grupos -$NR^{46}C(O)O$-alquil, -$NR^{46}C(O)O$-alquil substituído, -$NR^{46}C(O)O$-alquenil, -$NR^{46}C(O)O$-alquenil substituído, -$NR^{46}C(O)O$-alquinil, -$NR^{46}C(O)O$-alquinil substituído, -$NR^{46}C(O)O$-cicloalquil, -$NR^{46}C(O)O$-cicloalquil substituído, -$NR^{46}C(O)O$-

aril, $-NR^{46}C(O)O$-aril substituído, $-NR^{46}C(O)O$-heteroaril, $-NR^{46}C(O)O$-heteroaril substituído, $-NR^{46}C(O)O$-heterocíclico, e $-NR^{46}C(O)O$-heterocíclico substituído, em que R^{46} é hidrogênio ou alquil, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

O termo "oxitiocarbonilamino" refere-se aos grupos $-NR^{46}C(S)O$-alquil, $-NR^{46}C(S)O$-alquil substituído, $-NR^{46}C(S)O$-alquenil, $-NR^{46}C(S)O$-alquenil substituído, $-NR^{46}C(S)O$-alquenil, $-NR^{46}C(S)O$-alquinil substituído, $-NR^{46}C(S)O$-cicloalquil, $-NR^{46}C(S)O$-cicloalquil substituído, $-NR^{46}C(S)O$-aril, $-NR^{46}C(S)O$-aril substituído, $-NR^{46}C(S)O$-heteroaril, $-NR^{46}C(S)O$-heteroaril substituído, $-NR^{46}C(S)O$-heterocíclico e $-NR^{46}C(S)O$-heterocíclico substituído, em que R^{46} é hidrogênio ou alquil, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

O termo "aminocarboniloxi" ou como um prefixo "carbamoiloxi" ou "carbamoiloxi substituído" refere-se aos grupos $-OC(O)NR^{47}R^{47}$, em que cada R^{47} é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril

substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído; ou em que cada R^{47} é unido para formar, junto com o átomo de nitrogênio, um heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

O termo "aminocarbonilamino" refere-se ao grupo $NR^{49}C(O)NR^{49}R^{49}$, em que cada R^{49} é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e alquil.

O termo "aminotiocarbonilamino" refere-se ao grupo $NR^{49}C(S)NR^{49}R^{49}$, em que cada R^{49} é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e alquil.

"Amidino" refere-se ao grupo $C(=NR^{52})NR^{50}R^{51}$, em que R^{50} R^{51} e R^{52} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído e, em que R^{50} e R^{51} são opcionalmente unidos, juntos com o nitrogênio a eles ligado, para formar um grupo heterocíclico ou heterocíclico substituído, e em que alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, aril, aril

substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são como aqui definidos.

O termo "aril" ou "Ar" refere-se a um grupo carbocíclico monovalente aromático de 6 a 14 átomos de carbono que possui um anel único (por exemplo, fenil) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, naftil ou antril) cujos anéis condensados podem ou não ser aromáticos (por exemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-il, benzo[1,3]-dioxol-5-il, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il, 2,3-diidro-benzofuran-5-il, dibenzofuran-4-il e semelhantes), desde que o ponto de adesão seja o grupo aril. Aris preferidos incluem fenil e naftil.

O termo "aril substituído" refere-se aos grupos aril, como aqui definidos, que são substituídos com de 1 a 4, particularmente 1 a 3, substituintes selecionados do grupo que consiste em hidroxil, acil, acilamino, aciloxi, alquil, alquil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, amidino, amino, amino substituído, aminoacil, aminocarboniloxi, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, cicloalcoxi, cicloalcoxi substituído, heteroariloxi, heteroariloxi substituído, heterocicliloxi, heterocicliloxi substituído, carboxil, ésteres de carboxil, ciano, tiol, alquiltio, alquiltio substituído, ariltio, ariltio substituído, heteroariltio, heteroariltio substituído, cicloalquiltio, cicloalquiltio substituído, heterocíclico-tio, heterocíclico-tio substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, guanidino, halo,

nitro, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico, heterocíclico substituído, oxicarbonilamino, oxitiocarbonilamino, -$S(O)_2$-alquil, -$S(O)_2$-alquil substituído, -$S(O)_2$-cicloalquil, -$S(O)_2$-cicloalquil substituído, -$S(O)_2$-alquenil, -$S(O)_2$-alquenil substituído, -$S(O)_2$-aril, -$S(O)_2$-aril substituído, -$S(O)_2$-heteroaril, -$S(O)_2$-heteroaril substituído, -$S(O)_2$-heterocíclico, -$S(O)_2$-heterocíclico substituído, -$OS(O)_2$-alquil, -$OS(O)_2$-alquil substituído, -$OS(O)_2$-aril, -$OS(O)_2$-aril substituído, -$OS(O)_2$-heteroaril, -$OS(O)_2$-heteroaril substituído, -$OS(O)_2$-heterocíclico, -$OS(O)_2$-heterocíclico substituído e -OSO_2-$NR^{51}R^{51}$-$NR^{51}S(O)_2$-NR^{51}-alquil, -$NR^{51}S(O)_2$-NR^{51}-alquil substituído, -$NR^{51}S(O)_2$-NR^{51}-aril, $NR^{51}S(O)_2$-NR^{51}-aril substituído, -$NR^{51}S(O)_2$-NR^{51}-heteroaril, -$NR^{51}S(O)_2$-NR^{51}-heteroaril substituído, -$NR^{51}S(O)_2$-NR^{51}-heterocíclico, -$NR^{51}S(O)_2$-NR^{51}-heterocíclico substituído, em que cada R^{51} é selecionado independentemente de hidrogênio ou alquil, em que cada um dos termos é como aqui definido.

O termo "arilóxi" refere-se ao grupo aril-O-, incluindo, como exemplo, fenóxi, naftóxi e semelhantes.

O termo "arilóxi substituído" refere-se aos grupos aril-O- substituídos.

O termo "ariloxiaril" refere-se ao grupo -aril-O-aril.

O termo "substituído ariloxiaril" refere-se aos grupos ariloxiaril substituídos com de 1 a 3 substituintes em um dos anéis aril ou em ambos os anéis aril, como definido acima para substituído aril.

O termo "carboxil" refere-se ao -COOH ou sais deste

O termo "ésteres de carboxil" refere-se aos grupos -C(O)O-alquil, -C(O)O-alquil substituído, -C(O)O-alquenil, -

C(O)O-alquenil substituído, -C(O)O-alquinil, -C(O)O-alquinil substituído, -C(O)O-aril, -C(O)O-aril substituído, -C(O)O-heteroaril, -C(O)O-heteroaril substituído, -C(O)O-heterocíclico e -C(O)O-heterocíclico substituído.

O termo "cicloalquil" refere-se aos grupos alquil cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que possuem um único anel cíclico ou múltiplos anéis cíclicos, incluindo, como exemplo, adamantil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclooctil e semelhantes.

O termo "cicloalquil substituído" refere-se a um grupo cicloalquil que possui de 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em oxo (=O), tioxo (=S), alquil, alquil substituído, alcóxi, alcóxi substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogênio, hidroxil, nitro, carboxil, ésteres de carboxil, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído.

O termo "cicloalquenil" refere-se aos cicloalquil alquenil cíclicos (mas não aromáticos) de 5 a 10 átomos de carbono, que possuem um único anel cíclico ou múltiplos anéis cíclicos, e que possuem pelo menos um sítio de insaturação de vinil (>C=C<) dentro do ciclo do anel incluindo, como exemplo, ciclopentenil, ciclooctenil e semelhantes.

O termo "cicloalquenil substituído" refere-se a um grupo cicloalquenil, que possui de 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em oxo (=O), tioxo (=S), alquil, alquil substituído, alcóxi, alcóxi substituído,

acil, acilamino, aciloxi, amino, amino substituído, aminoacil, aril, aril substituído, ariloxi, ariloxi substituído, ciano, halogênio, hidroxil, nitro, carboxil, ésteres de carboxil, cicloalquil, cicloalquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído. Entende-se que qualquer substituição de hidroxil não esteja pendente a um átomo de carbono do vinil.

O termo "cicloalcoxi" refere-se aos grupos -O-cicloalquil.

O termo "cicloalcoxi substituído" refere-se aos grupos -O-cicloalquil substituído.

"Guanidino" refere-se ao grupo $-NHC(=NH)NH_2$.

O termo "halo" ou "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo e, preferivelmente, é flúor, cloro ou bromo.

O termo "heteroaril" refere-se a um grupo aromático de 1 a 15 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 10 átomos de carbono, e 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre dentro do anel. Esses grupos heteroaril podem ter um anel único (por exemplo, piridinil, furil ou tienil) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, indolizinil ou benzotienil). Os átomos de nitrogênio e/ou enxofre do anel podem opcionalmente ser oxidados para fornecer o N-óxido ou o sulfóxido e os derivados de sulfona. Heteroaris preferidos incluem piridinil, pirrolil, indolil, tiofenil, tienil e furil.

O termo "heteroaril substituído" refere-se aos grupos heteroaril que são substituídos com de 1 a 3 substituintes

selecionados do mesmo grupo de substituintes definidos para aril substituído.

O termo "heteroariloxi" refere-se ao grupo -O-heteroaril, e "heteroariloxi substituído" refere-se ao grupo -O-heteroaril substituído.

O termo "heterociclil" ou "heterocíclico" refere-se a um grupo saturado ou insaturado (mas não aromático) que possui um anel único ou múltiplos anéis condensados, de 1 a 10 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre ou oxigênio dentro do anel, em que, em sistemas de anel fundido, um ou mais dos anéis podem ser aril ou heteroaril, desde que o ponto de adesão esteja no heterociclo. Os átomos de nitrogênio e/ou enxofre do anel podem opcionalmente ser oxidados para fornecer o N-óxido ou sulfóxido e os derivados de sulfona.

O termo "heterociclil substituído" ou "heterocíclico substituído" refere-se a grupos heterociclo que são substituídos com de 1 a 3 dos mesmos substituintes definidos para cicloalquil substituído.

Exemplos de heterociclos e heteroaris incluem, sem limitação, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, diidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-

tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinil, tiomorfolinil (também denominado tiamorfolinil), piperidinil, pirrolidina, tetrahidrofuranil e semelhantes.

"Heterocicliloxi" refere-se ao grupo -O-heterocíclico, e "heterocicliloxi substituído" refere-se ao grupo -O-heterocíclico substituído.

"Tiol" ou "mercapto" refere-se ao grupo -SH. O termo "sulfonil" refere-se ao grupo $-SO_2H$.

"Alquilsulfanil", "alquiltio" e "tioéter" referem-se aos grupos -S-alquil, nos quais alquil é como definido acima.

"Tioxo" refere-se ao átomo (=S).

"Alquiltio substituído" e "alquilsulfanil substituído" referem-se ao grupo -S-alquil substituído, em que alquil é como definido acima.

"Cicloalquiltio" ou "cicloalquilsulfanil" refere-se aos grupos -S-cicloalquil, em que cicloalquil é como definido acima.

"Cicloalquiltio substituído" refere-se ao grupo -S-cicloalquil substituído, em que cicloalquil substituído é como definido acima.

"Ariltio" ou "arisulfanil" refere-se ao grupo -S-aril, e "ariltio substituído" refere-se ao grupo -S-aril substituído, em que aril e aril substituído são como definidos acima.

"Heteroariltio" ou "heteroarisulfanil" refere-se ao grupo -S-heteroaril, e "heteroariltio substituído" refere-se ao grupo -S-heteroaril substituído, em que heteroaril e heteroaril substituído são como definidos acima.

"Heterocíclico" refere-se ao grupo -S-heterocíclico, e "heterocíclico-tio substituído" refere-se ao grupo -S-heterocíclico substituído, em que heterocíclico e heterocíclico substituído são como definidos acima.

"Oxo" refere-se ao átomo (=O) ou (-O).

"Sulfonil" refere-se ao grupo divalente $-S(O)_2-$.

O termo "aminoácido" refere-se a qualquer um dos aminoácidos de ocorrência natural, além de análogos sintéticos (por exemplo, D-estereoisômeros dos aminoácidos de ocorrência natural, por exemplo, D-treonina), e derivados destes. α-Aminoácidos compreendem um átomo de carbono ao qual está ligado um grupo amino, um grupo carboxil, um átomo de hidrogênio e um grupo distinto, denominado uma "cadeia lateral". As cadeias laterais de aminoácidos de ocorrência natural são bem conhecidas na técnica, e incluem, por exemplo, hidrogênio (por exemplo, como em glicina), alquil (por exemplo, como em alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina), alquil substituído (por exemplo, como em treonina, serina, metionina, cisteína, ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico, glutamina, arginina e lisina), arilalquil (por exemplo, como em fenilalanina e triptofano), arilalquil substituído (por exemplo, como em tirosina) e heteroarilalquil (por exemplo, como em histidina). Aminoácidos naturais também são conhecidos na técnica, como apresentados, por exemplo, em Williams, ed. (1989) "Synthesis of Optically Active α-Amino Acids", Pergamon Press; Evans *e cols.* (1990) *J. Amer. Chem. Soc.* 112: 4.011-4.030; Pu *e cols.* (1991) *J. Amer. Chem. Soc.* 56: 1.280-1.283; Williams *e cols.* (1991) *J. Amer. Chem. Soc.* 113: 9.276-9.286; e todas as referências

neles citadas.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se aos sais farmaceuticamente aceitáveis de um composto, os quais são derivados de diversos contra-íons orgânicos e inorgânicos bem conhecidos na técnica, e incluem, apenas como exemplo, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetraalquilamônio e semelhantes; e, quando a molécula contém uma funcionalidade básica, sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos como, por exemplo, cloridrato, hidrobrometo, tartarato, mesilato, acetato, maleato, oxalato e semelhantes.

O termo "pró-fármaco", como aqui utilizado, refere-se aos compostos de fórmula I que incluem grupos químicos que, *in vivo*, podem ser convertidos nos grupo carboxilato no substituinte de glicina ou alanina dos compostos, e/ou podem ser separados do átomo N da amida e/ou podem ser separados do átomo 4-O da pirrolo[2,3-c]piridina ou o átomo 7-O da pirrolo[3,2c]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina ou tiazolo[5,4-c]piridina; e/ou podem ser separados do átomo N do anel piridil para fornecer o fármaco ativo, um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um metabólito biologicamente ativo deste. Grupos adequados são bem conhecidos na técnica e incluem particularmente: para a porção de ácido carboxílico no substituinte de glicina ou alanina, um pró-fármaco selecionado de, por exemplo, ésteres, incluindo, sem limitação, aqueles derivados de álcoois de alquil, álcoois de alquil substituído, hidróxi aris e heteroaris substituídos e semelhantes; amidas, particularmente amidas derivadas de aminas da fórmula $HNR^{20}R^{21}$, em que R^{20} e R^{21} são independentemente hidrogênio,

alquil, alquil substituído, aril, aril substituído e semelhantes; hidroximetil, aldeído e derivados deste; e, para o átomo N de piridil, um pró-fármaco selecionado de, por exemplo, derivados de N-óxidos e N-alquil.

O termo "excipiente", como aqui usado, significa uma substância inerte ou inativa usada na produção de produtos farmacêuticos ou outros comprimidos, incluindo, sem limitação, qualquer substância usada como aglutinante, desintegrante, revestimento, auxílio de compressão/encapsulação, creme ou loção, lubrificante, parenteral, adoçante ou flavorizante, agente de suspensão/gelificação ou agente de granulação úmida. Aglutinantes incluem, por exemplo, carbopol, povidona, goma xantana etc.; revestimentos incluem, por exemplo, acetato ftalato de celulose, etilcelulose, goma gelana, maltodextrina etc.; auxílios de compressão/encapsulação incluem, por exemplo, carbonato de cálcio, dextrose, frutose dc, mel dc, lactose (anidrato ou monoidrato; opcionalmente em combinação com aspartame, celulose, ou celulose microcristalina), amido dc, sacarose etc.; desintegrantes incluem, por exemplo, croscarmelose sódica, goma gelana, glicolato de sódio de amido etc.; cremes e loções incluem, por exemplo, maltodextrina, carragenanas etc.; lubrificantes incluem, por exemplo, magnésio estearato, ácido esteárico, estearil fumarato de sódio etc.; materiais para comprimidos mastigáveis incluem, por exemplo, dextrose, frutose dc, lactose (monoidrato, opcionalmente em combinação com aspartame ou celulose) etc.; parenterais incluem, por exemplo, manitol, povidona etc.; plastificantes incluem, por exemplo, sebacato de

dibutila, ftalato de polivinilacetato etc.; agentes de suspensão/gelificação incluem, por exemplo, carragenana, glicolato de sódio de amido, goma xantana etc.; adoçantes incluem, por exemplo, aspartame, dextrose, frutose dc, sorbitol, sacarose dc etc.; e agentes de granulação úmida incluem, por exemplo, carbonato de cálcio, maltodextrina, celulose microcristalina etc.

Entende-se que, em todos os grupos substituídos definidos acima, polímeros formados pela definição de substituintes com substituintes adicionais a eles mesmos (por exemplo, aril substituído que possui um grupo aril substituído como um substituinte o qual, ele próprio, é substituído com um grupo aril substituído etc.) não devem ser incluídos nesta especificação. Nesses casos, o número máximo desses substituintes é de três. Ou seja, cada uma das definições acima é restrita a uma limitação que, por exemplo, grupos aril substituídos são limitados a -aril substituído -(aril substituído)-aril substituído.

Similarmente, deve-se entender que as definições acima não visam incluir padrões de substituição não permissíveis (por exemplo, metil substituído com 5 grupos flúor ou um grupo hidroxil anexado a um átomo de carbono etenílico ou acetilênico). Esses padrões de substituição não permissíveis são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

4. Preparação do composto

Os compostos desta invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida facilmente disponíveis usando, por exemplo, os seguintes métodos e procedimentos gerais. Será observado que, quando forem apresentadas

condições de processo típicas ou preferidas (ou seja, temperaturas, tempos, proporções molares de reagentes, solventes, pressões das reações etc.), outras condições de processo também poderão ser utilizadas, a menos que estabelecido de forma diferente. As condições de reação ideais podem variar com os reagentes ou solventes específicos usados, mas essas condições podem ser determinadas por aqueles habilitados na técnica por procedimentos de otimização rotineiros.

Adicionalmente, como ficará evidente para aqueles habilitados na técnica, podem ser necessários grupos de proteção convencionais para evitar que certos grupos funcionais passem por reações indesejadas. Grupos de proteção adequados para vários grupos funcionais, além de condições adequadas à proteção e desproteção de grupos funcionais específicos, são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, vários grupos de proteção são descritos em T. W. Greene e G. M. Wuts (1999) "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3ª Edição, Wiley, Nova York, e referências nele citadas.

Além disso, os compostos desta invenção podem conter um ou mais centros quirais. Conseqüentemente, se desejado, tais compostos podem ser preparados ou isolados como estereoisômeros puros, ou seja, como enantiômeros ou diastereoisômeros individuais, ou como misturas enriquecidas em estereoisômeros. Todos esses estereoisômeros (e misturas enriquecidas) estão incluídos dentro do escopo desta invenção, a menos que indicado de forma diferente. Estereoisômeros puros (ou misturas enriquecidas) podem ser preparados usando, por exemplo,

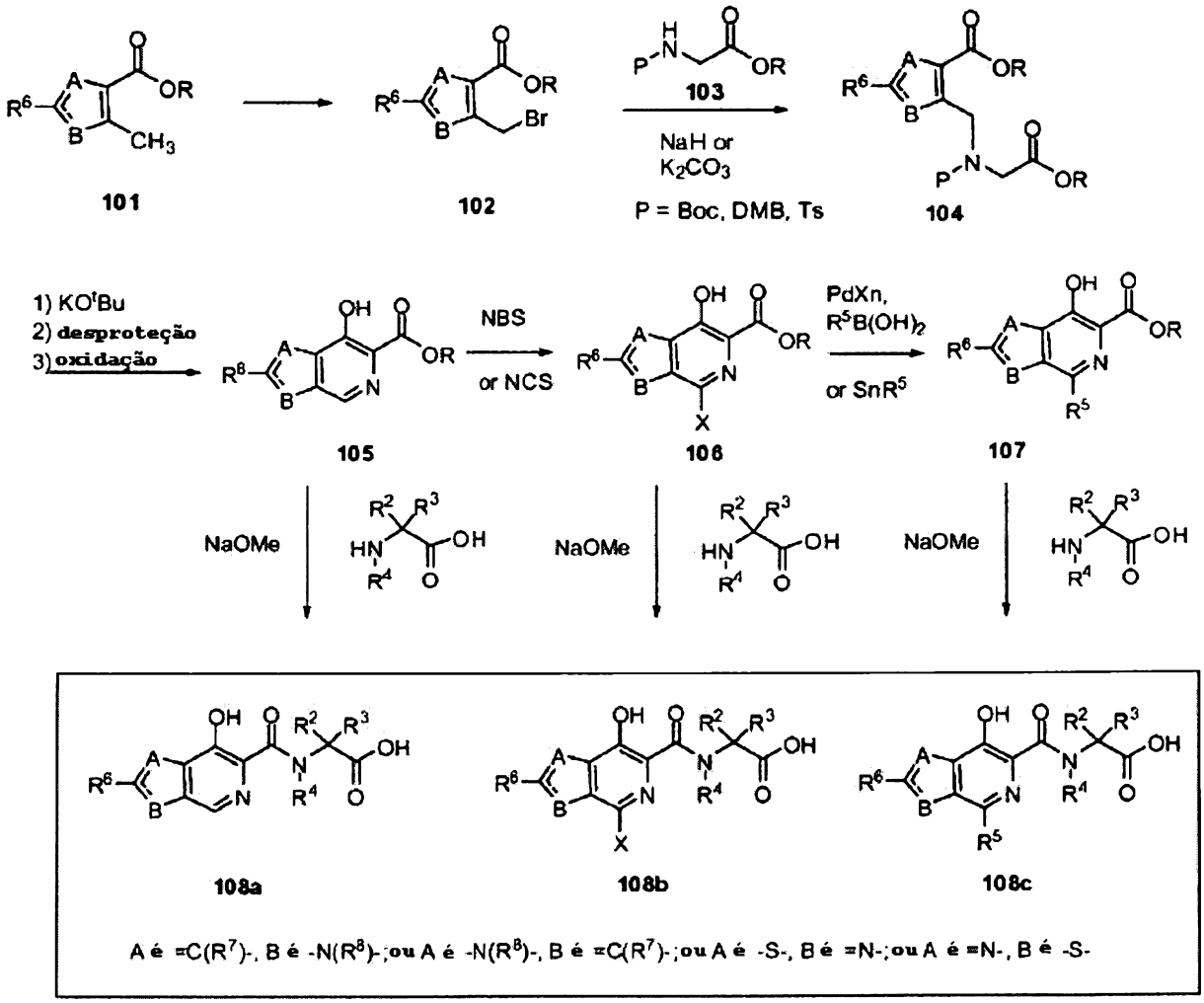
materiais de partida opticamente ativos ou reagentes estéreo-seletivos bem conhecidos na técnica. Alternativamente, misturas racêmicas desses compostos podem ser separadas usando, por exemplo, cromatografia de coluna quiral, agentes de resolução quiral e semelhantes.

Os materiais de partida para as reações seguintes são geralmente compostos conhecidos ou podem ser preparados por procedimentos conhecidos ou modificações óbvias destes. Por exemplo, muitos dos materiais de partida são disponíveis por fornecedores comerciais como, por exemplo, Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA), Bachem (Torrance, California, EUA), Emka-Chemce ou Sigma (St. Louis, Missouri, EUA). Outros podem ser preparados por procedimentos, ou modificações óbvias destes, descritos em textos de referência padronizados como, por exemplo, "Fieser's Reagents for Organic Synthesis", Volumes 1-15 de Fieser, (John Wiley & Sons, 1991), "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", Volumes 1-5 e Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), "Organic Reactions", Volumes 1-40 (John Wiley & Sons, 1991), "March's Advanced Organic Chemistry", (John Wiley & Sons, 5ª Edição, 2001) e "Larock's Comprehensive Organic Transformations" (VCH Publishers Inc., 1989).

Esquema sintético geral para os compostos de Fórmula I

O Esquema 1 ilustra um método preferido para a preparação dos compostos desta invenção. Os materiais de partida (composto **101**) são conhecidos na técnica ou são disponíveis comercialmente ou preparados como ilustrado no Esquema 3-6. R, como usado nos esquemas, pode ser, sem limitação, etil. R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 e R^8, como usados nos

esquemas sintéticos, são como aqui definidos. Os grupos funcionais (R^6, R^7 e/ou R^8) podem ou não passar por transformação química convencional sob condições de reação ao longo de toda a seqüência de reação, e podem ser derivatizados sob condições convencionais em outros grupos funcionais.



Esquema 1

O Composto **101** é brominado convencionalmente com um equivalente de NBS para gerar o composto **102**. O Composto **102** é então acoplado com éster de glicina protegido (composto **103**) sob condições convencionais com, por exemplo, sem limitação, hidreto de sódio ou carbonato de potássio, para gerar o composto **104**. A ciclização

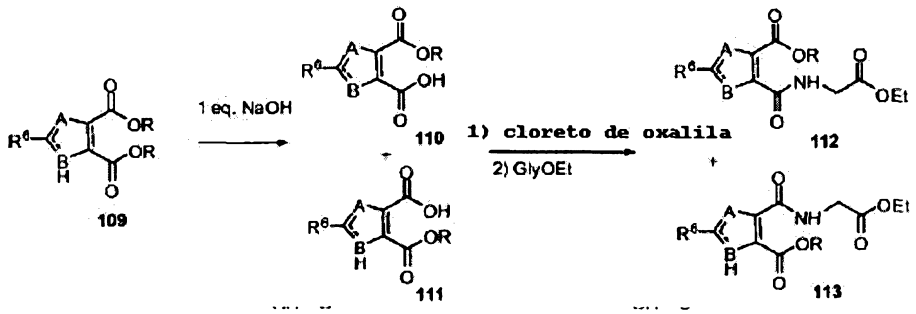
intramolecular subseqüente, remoção do grupo de proteção e oxidação/aromatização do composto **105** então procede sob uma seqüência de condições convencionais; por exemplo, o composto **104** é ciclizado por tratamento com *terc*-butóxido de potássio, seguido por remoção do grupo de proteção com TFA (P = Boc) ou cloreto de tionila (P = DMB) e aromatização com ou sem a presença de um agente oxidante para gerar o composto **105**.

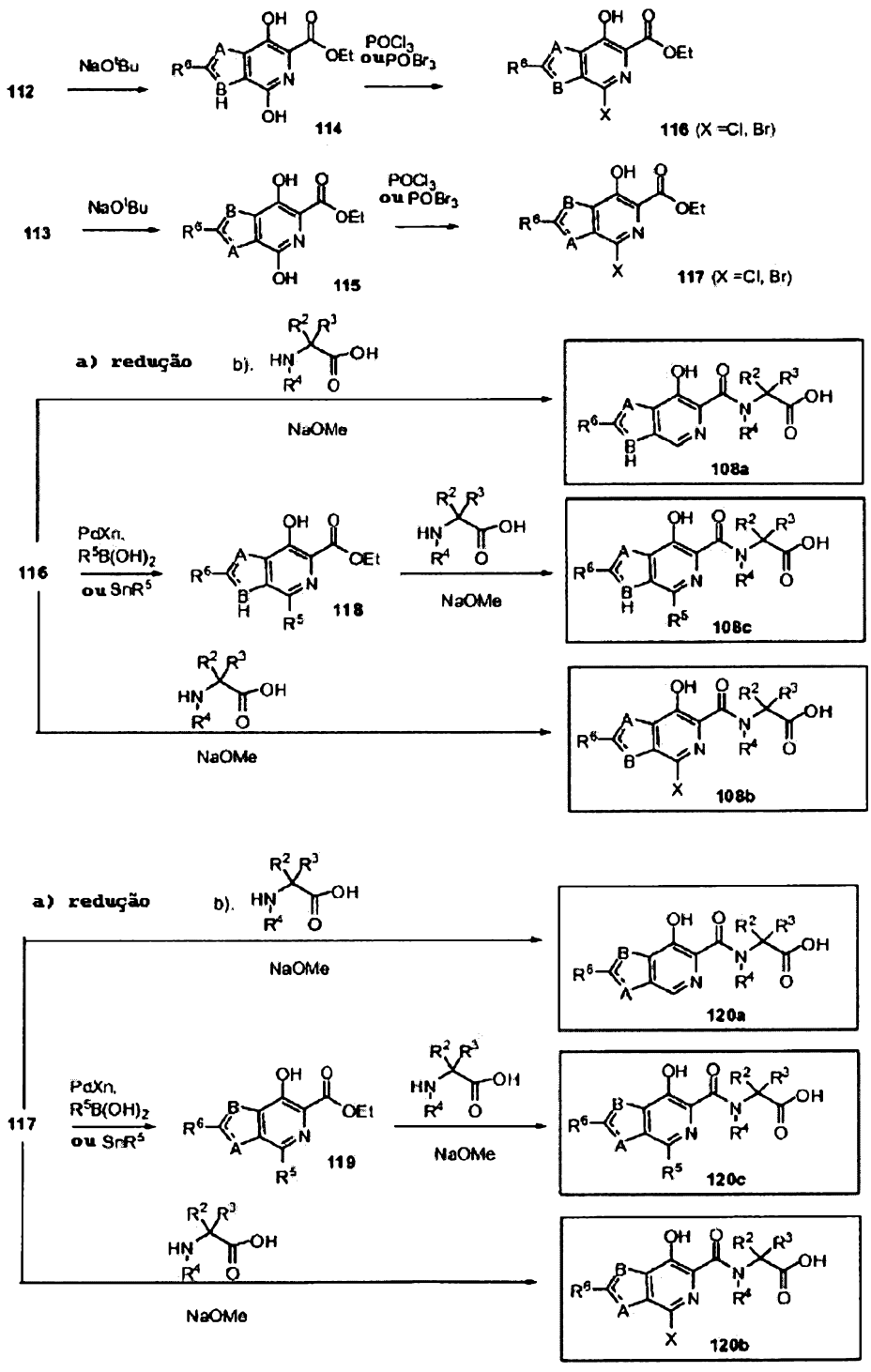
Amidação do composto **105** com um composto da fórmula $R^4NHCR^2R^3C(O)OH$ sob condições convencionais com, por exemplo, sem limitação, metóxido de sódio, gera compostos desta invenção (composto **108a**, em que R^5 = H). Além disso, o composto **105** pode ser halogenado sob condições convencionais com, por exemplo, sem limitação, NBS ou NCS, para gerar o composto **106** (X = Cl ou Br). O Composto **106** pode então ser amidado como acima para gerar mais compostos desta invenção (composto **108b**, em que R^5 = X). Alternativamente, alquilação ou arilação catalisada por paládio do composto **106** na presença de ácidos organoborônicos ou reagentes de organotina gera o composto **107** o qual, quando seguido por amidação como acima, fornece mais compostos desta invenção (composto **108c**, em que R^5 é como aqui descrito).

Alternativamente, os compostos desta invenção podem ser preparados pelo método ilustrado no Esquema 2. Os compostos **109** são conhecidos na técnica ou são disponíveis comercialmente ou preparados por oxidação do composto **101** sob condições convencionais, por exemplo, sem limitação, permanganato de potássio, seguido por esterificação. A mono-desesterificação do composto **109** procede usando um

único equivalente de hidróxido de sódio, para gerar uma mistura de compostos **110** e **111**. O grupo ácido livre dos compostos **110** e **111** é amidado por meio de métodos convencionais, para gerar os compostos **112** e **113**.

A condensação dos compostos **112** e **113** na presença de uma base adequada, por exemplo, *terc*-butóxido de sódio, fornece os compostos **114** e **115**. O grupo hidroxil alfa para o átomo de nitrogênio do anel piridinil dos compostos **114** e **115** é substituído com seletividade regional com halogênio por tratamento com oxihaleto de fósforo em excesso, por exemplo, $POCl_3$, para gerar os compostos **116** e **117**. A amidação da forma descrita acima fornece compostos desta invenção (composto **108b** e **120b**, em que R^5 é um halogênio como, por exemplo, Cl ou Br). Alternativamente, a desalogenação global ou parcial com hidrogênio sobre um catalisador de paládio, seguido por amidação convencional, como acima, fornece compostos adicionais desta invenção (composto **108a** e **120a**, em que R^5 é H). Além disso, a alquilação ou arilação catalisada por paládio dos compostos **116** e **117** na presença de ácidos organoborônicos ou reagentes de organotina gera os compostos **118** e **119** os quais, quando seguido por amidação as acima, fornece mais compostos desta invenção (compostos **108c** e **120c**, em que R^4 é como descrito no Sumário).



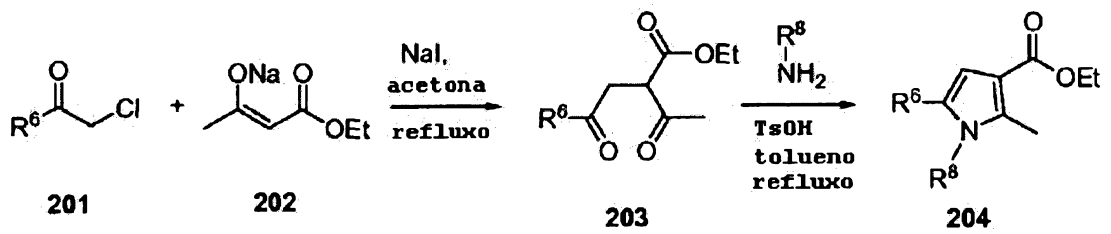


Esquema 2

Síntese de intermediários para a série de pirrolopiridina

O Esquema 3 ilustra um protocolo geral para a preparação dos intermediários, especificamente 1,5-di-substituídos-1*H*-pirrol-3-carboxilatos (composto **204**). Esses

intermediários são úteis na síntese dos compostos desta invenção, como descrito nos Esquemas 1 e 2.

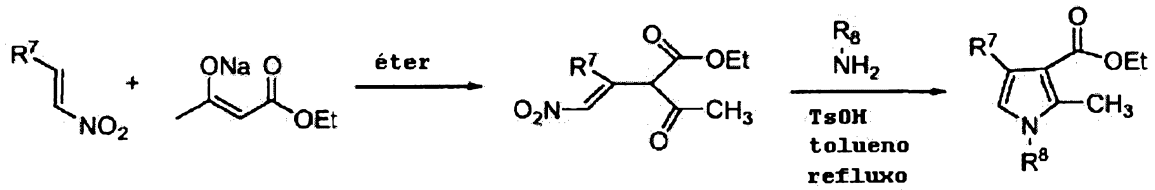


201 202 203 204

Esquema 3

O Composto **201** é conhecido na técnica ou é disponível comercialmente. O Composto **201** é acoplado com sal de sódio de acetoacetato de etila sob condições convencionais na presença de iodeto de sódio para gerar o composto **203**. A condensação do composto **203** com uma amina primária (R^8-NH_2) gera o composto intermediário **204**.

O Esquema 4 ilustra outro protocolo geral para a preparação dos intermediários, especificamente 1,4-di-substituído-1H-pirrol-3-carboxilatos (composto **207**). Esses intermediários são úteis na síntese dos compostos desta invenção, como descrito nos Esquemas 1 e 2.



205 202 206 207

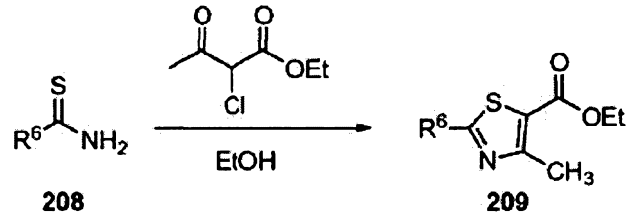
Esquema 4

O Composto **205** é conhecido na técnica ou disponível comercialmente. O Composto **205** é acoplado com sal de sódio de acetoacetato de etila sob condições convencionais para gerar o composto **206**. A condensação do composto **206** com uma amina primária (R^8NH_2) fornece o composto **207**.

Síntese de intermediários para a série de tiazolopiridina

O Esquema 5 ilustra um protocolo geral para a

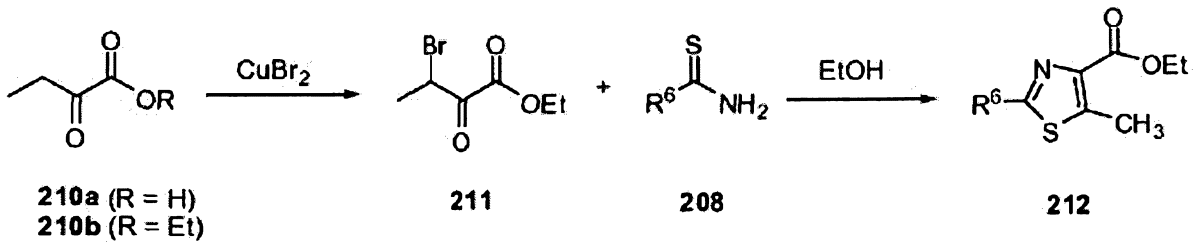
preparação de intermediários, 2-substituídos-4-metil-tiazol-5-carboxilatos (composto 209), para a síntese dos compostos desta invenção, como descrito nos Esquemas 1 e 2.



Esquema 5

O Composto **208** é conhecido na técnica ou disponível comercialmente. O Composto **208** é condensado com etil 2-cloroacetoacetato, para gerar o composto **209**.

O Esquema 6 ilustra um protocolo geral para a preparação dos intermediários, 2-substituídos-5-metil-tiazol-4-carboxilatos (composto **212**), para a síntese dos compostos desta invenção, como descrito nos Esquemas 1 e 2.

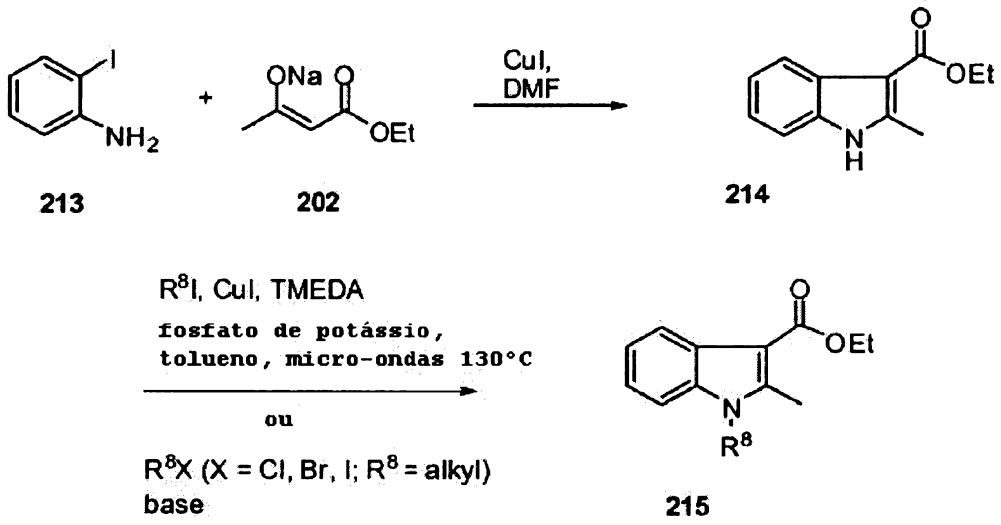


Esquema 6

Ácido 2-cetobutírico (composto **210a**) é esterificado para gerar o composto **210b** o qual, por sua vez, quando brominado sob condições convencionais, por exemplo, sem limitação, brometo de cobre(II), dá origem ao composto **211**. A condensação do composto 211 com o composto **208**, que é conhecido na técnica ou disponível comercialmente, gera o composto intermediário **212**.

Síntese de éster etílico de ácido substituído-1H-indol-3-carboxílico para a série de beta-carbolina

O Esquema 7 ilustra um protocolo geral para a preparação dos intermediários, éster etílico de ácido substituído-1H-indol-3-carboxílico (composto 215) para a síntese de compostos desta invenção, como descrito nos Esquemas 1 e 2. Essa síntese é útil para modalidades da invenção nas quais A é $=C(R^7)-$ e R^7 e R^6 e os átomos de carbono a eles ligados se unem para formar um grupo aril ou aril substituído. Embora a ilustração abaixo só apresente um fenil não substituído, a substituição do grupo fenil também é contemplada.



Esquema 7

O Composto **213** é conhecido na técnica ou disponível comercialmente. 2-Iodo-fenilamina substituída (composto **213**) é acoplada com sal de sódio de acetoacetato de etila sob condições convencionais na presença de iodeto de cobre(I) para gerar o composto **214**, o qual, por sua vez, quando reagido com R^8I (R^8 = aril) sob condições convencionais, por exemplo, sem limitação, iodeto de cobre(I), TMEDA e fosfato de potássio em tolueno, gera o composto intermediário **215**. O Composto **214** também pode reagir com R^8X (X = Cl, Br ou I; R^8 = alquil) na presença

de uma base, por exemplo, sem limitação, hidreto de sódio (NaH) ou carbonato de potássio, para gerar o intermediário **215** (R^8 = alquil).

Outras modificações para se chegar aos compostos desta invenção estão dentro dos conhecimentos da técnica. Por exemplo, a modificação do grupo hidroxil que é beta no nitrogênio do anel bicíclico de 5, 6 membros pode ser feita por meios convencionais nos éteres, tióis, tioéteres, amino e aminoacis correspondentes.

5. Testes e administração

a. Testes biológicos

A atividade biológica dos compostos da invenção pode ser avaliada com a utilização de qualquer método de ensaio convencionalmente conhecido. Métodos de ensaio adequados são bem conhecidos na técnica. Os ensaios a seguir são apresentados apenas como exemplos, e não têm a intenção de impor limitações. Os compostos da invenção são ativos em pelo menos um dos ensaios seguintes.

i. Ensaio de estabilização de HIF α baseado em células

Células humanas derivadas de vários tecidos são semeadas separadamente em placas de cultura de 35 mm, e cresceram a 37°C, 20% de O_2, 5% de CO_2, em meio de cultura padrão, por exemplo, DMEM (modificação de Dulbecco do meio de Eagle), FBS 10% (soro bovino fetal). Quando as camadas de células alcançam a confluência, o meio é substituído com meio OPTI-MEM (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad CA), e as camadas de células são incubadas por aproximadamente 24 horas em 20% de O_2, 5% de CO_2 a 37°C. Composto ou DMSO 0,013% (sulfóxido de dimetila) é então adicionado ao meio existente e a incubação continua de um dia para o outro.

Após incubação, o meio é removido, centrifugado e armazenado para análise (veja os ensaios de VEGF e EPO abaixo). As células são lavadas duas vezes em solução salina gelada tamponada com fosfato (PBS), e depois lisadas em 1 ml de Tris 10 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, NaCl 150 mM, IGEPAL 0,5% (Sigma-Aldrich, St. Louis MO), e uma mistura de inibidores de protease (Roche Molecular Biochemicals) por 15 minutos no gelo. Os lisados de células são centrifugados a 3.000 xg por 5 minutos a 4°C, e as frações citosólicas (sobrenadante) são coletadas. Os núcleos (pélete) são re-suspensos e lisados em 100 µl de 20 mM HEPES (pH 7,2), NaCl 400 mM, EDTA 1 mM, ditiotreitol 1 mM e uma mistura de protease (Roche Molecular Biochemicals), centrifugados a 13.000 xg por 5 minutos a 4°C, e as frações nucleares de proteína (sobrenadante) são coletadas.

As frações nucleares são analisadas quanto ao HIF-1α usando um imunoensaio QUANTIKINE (R&D Systems, Inc., Minneapolis MN) de acordo com as instruções do fabricante.

ii. Ensaios ELISA de VEGF e EPO baseados em células

Meio condicionado coletado de culturas de células como descrito acima é analisado quanto à expressão de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e/ou de eritropoietina (EPO) usando um imunoensaio QUANTIKINE (R&D Systems) apropriado de acordo com as instruções do fabricante.

iii. Ensaio HIF-PH

Sal de α-[1-^{14}C]-sódio de ácido cetoglutárico, sal de sódio de ácido alfa-cetoglutárico e peptídeo purificado por HPLC podem ser obtidos de fontes comerciais, por exemplo, Perkin-Elmer (Wellesley MA), Sigma-Aldrich e SynPep Corp.

(Dublin CA), respectivamente. Os peptídeos para uso no ensaio podem ser fragmentos de HIFα, como descrito acima, ou como revelado na Publicação Internacional WO 2005/118836, aqui incorporada por referência. HIF-PH, por exemplo, HIF-PH2 (EGLN1), pode ser expresso, por exemplo, em células de inseto Hi5, e parcialmente purificado, por exemplo, por meio de uma coluna de cromatografia de troca iônica de SP. A atividade da enzima é determinada por captura de $^{14}CO_2$ com o uso de um ensaio descrito por Kivirikko e Myllila (1982, *Methods Enzymol.* 82: 245-304). As reações do ensaio contêm 50 mM HEPES (pH 7,4), sal de sódio de ácido α-cetoglutárico 100 µM, 0,30 µCi/ml de sal de α-[1-^{14}C]-sódio de ácido cetoglutárico, $FeSO_4$ 40 µM, 1 mM ascorbato, 1.541,8 unidades/ml de Catalase, com ou sem 50 µM de substrato de peptídeo e várias concentrações do composto da invenção. As reações são iniciadas por adição de enzima HIF-PH.

O turnover percentual dependente de peptídeo é calculado por subtração do turnover percentual na ausência de peptídeo do turnover percentual na presença de substrato peptídeo. A inibição percentual e a IC_{50} são calculadas com o uso do turnover percentual dependente de peptídeo em certas concentrações de inibidor. O cálculo dos valores de IC_{50} para cada inibidor é efetuado com o uso do software GraFit (Erithacus Software Ltd., Surrey UK).

Todos os compostos desta invenção foram ativos em pelo menos um desses ensaios.

6. Formulações farmacêuticas e vias de administração

As composições da presente invenção podem ser liberadas diretamente ou em composições farmacêuticas,

juntamente com veículos ou excipientes adequados, como é conhecido na técnica. Os métodos de tratamento atuais podem compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção a um indivíduo que necessite; por exemplo, um indivíduo que apresenta ou em risco para anemia em conseqüência de, por exemplo, insuficiência renal crônica, diabetes, câncer, AIDS, radioterapia, quimioterapia, diálise renal ou cirurgia. Em uma modalidade preferida, o indivíduo é um indivíduo mamífero e, na modalidade mais preferida, o indivíduo é um indivíduo humano.

Uma quantidade eficaz desses agentes pode ser facilmente determinada por experimentação de rotina, bem como a via de administração mais eficaz e conveniente, e a formulação mais apropriada. Várias formulações e sistemas de liberação de fármaco são disponíveis na técnica. Veja, por exemplo, Gennaro, A.R., ed. (1995) "Remington's Pharmaceutical Sciences", *supra*.

Vias de administração adequadas podem incluir, por exemplo, a administração oral, retal, tópica, nasal, pulmonar, ocular, intestinal e parenteral. Vias primárias para administração parenteral incluem a administração intravenosa, intramuscular e subcutânea. Vias de administração secundárias incluem a administração intraperitoneal, intra-arterial, intra-articular, intracardíaca, intracisterna, intradérmica, intralesional, intra-ocular, intrapleural, intratecal, intra-uterina e intraventricular. A indicação a ser tratada, juntamente com as propriedades físicas, químicas e biológicas do fármaco, dita o tipo de formulação e a via de administração a ser

usada, bem como se seria preferida a liberação local ou sistêmica.

As formas de dosagem farmacêutica de um composto da invenção podem ser fornecidas em um sistema de liberação instantânea, de liberação controlada, de liberação sustentada ou de liberação direcionada do fármaco. Formas de dosagem comumente usadas incluem, por exemplo, soluções e suspensões, (micro-) emulsões, pomadas, géis e emplastros, lipossomos, comprimidos, drágeas, cápsulas com invólucro macio ou rígido, supositórios, óvulos, implantes, pós amorfos ou cristalinos, aerossóis e formulações liofilizadas. Dependendo da via de administração usada, podem ser necessários dispositivos especiais para aplicação ou administração do fármaco como, por exemplo, seringas e agulhas, inaladores, bombas, canetas de injeção, aplicadores ou frascos especiais. As formas de dosagem farmacêutica são freqüentemente compostas pelo fármaco, um excipiente(s) e um sistema de recipiente/fechamento. Um ou vários excipientes, também denominados ingredientes inativos, podem ser adicionados a um composto da invenção para melhorar ou facilitar a fabricação, estabilidade, administração e segurança do fármaco, e podem fornecer um meio para se obter um perfil de liberação do fármaco desejado. Portanto, o tipo de excipiente(s) a ser adicionado ao fármaco pode depender de vários fatores como, por exemplo, as propriedades físicas e químicas do fármaco, a via de administração e o procedimento de fabricação. Excipientes farmaceuticamente aceitáveis são disponíveis na técnica, e incluem aqueles listados em várias farmacopéias (veja, por exemplo, a Farmacopéia U.S. (USP), a Farmacopéia

Japonesa (JP), a Farmacopéia Européia (EP) e a Farmacopéia Britânica (BP); as publicações do "Center for Drug Evaluation and Research" (CEDR) da FDA ("U.S. Food and Drug Administration" - agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação de comestíveis, drogas e cosméticos - www.fda.gov), por exemplo, "Inactive Ingredient Guide" (1996); Ash e Ash, Eds. (2002) "Handbook of Pharmaceutical Additives", Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY; etc.).

As formas de dosagem farmacêutica de um composto da presente invenção podem ser fabricadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica como, por exemplo, por processos de mistura convencional, peneiramento, dissolução, fusão, granulação, produção de drágeas, produção de comprimidos, suspensão, extrusão, secagem por pulverização, pulverização, emulsificação, (nano/micro-) encapsulação, captura ou liofilização. Como observado acima, as composições da presente invenção podem incluir um ou mais ingredientes inativos fisiologicamente aceitáveis que facilitam o processamento das moléculas ativas em preparações para uso farmacêutico.

A formulação adequada depende da via de administração desejada. Para injeção intravenosa, por exemplo, a composição pode ser formulada em solução aquosa, se necessário com a utilização de tampões fisiologicamente compatíveis, incluindo, por exemplo, fosfato, histidina ou citrato para ajuste do pH da formulação, e um agente de tonicidade como, por exemplo, cloreto de sódio ou dextrose. Para administração transmucosa ou nasal, formulações semi-sólidas, líquidas ou emplastros podem ser preferidos,

contendo possivelmente intensificadores da penetração. Esses penetrantes são geralmente conhecidos na técnica. Para administração oral, os compostos podem ser formulados em formas de dosagem líquidas ou sólidas, e como formulações de liberação instantânea ou controlada/sustentada. Formas de dosagem adequadas para ingestão oral por um indivíduo incluem comprimidos, pílulas, drágeas, cápsulas de invólucro rígido ou macio, líquidos, géis, xaropes, caldos, suspensões e emulsões. Os compostos também podem ser formulados em composições retais como, por exemplo, supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases convencionais para supositórios como, por exemplo, manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

Formas de dosagem oral sólidas podem ser obtidas com o uso de excipientes, que podem incluir preenchimentos, desintegrantes, aglutinantes (secos e úmidos), substâncias que retardam a dissolução, lubrificantes, aglutinantes, antiaderentes, resinas de troca catiônica, agentes umidificantes, antioxidantes, conservantes, agentes corantes e flavorizantes. Esses excipientes podem ser de origem sintética ou natural. Exemplos desses excipientes incluem derivados de celulose, ácido cítrico, fosfato dicálcico, gelatina, carbonato de magnésio, lauril sulfato de magnésio/sódio, manitol, polietileno glicol, polivinil pirrolidona, silicatos, dióxido de silício, benzoato de sódio, sorbitol, amidos, ácido esteárico ou um sal deste, açúcares (ou seja dextrose, sacarose, lactose etc.), talco, mucilagem de tragacanto, óleos vegetais (hidrogenados) e ceras. Etanol e água podem servir como auxílios para granulação. Em certos casos, o revestimento de comprimidos

com, por exemplo, uma película que mascara o sabor, uma película resistente ao ácido estomacal ou uma película de retardo da liberação, é desejável. Polímeros naturais e sintéticos, em combinação com corantes, açúcares e solventes orgânicos ou água, são freqüentemente usados para o revestimento de comprimidos, resultando em drágeas. Quando se desejar usar uma cápsula em vez de um comprimido, o pó do fármaco, suspensão ou solução deste pode ser liberado em uma cápsula com invólucro compatível rígido ou macio.

Em uma modalidade, os compostos da presente invenção podem ser administrados topicamente, por exemplo, através de um emplastro cutâneo, uma formulação semi-sólida ou um líquido, por exemplo, um gel, uma (micro-) emulsão, uma pomada, uma solução, uma (nano/micro)-suspensão ou uma espuma. A penetração do fármaco na pele e tecidos subjacentes pode ser regulada, por exemplo, com o uso de intensificadores da penetração; a escolha e a combinação adequadas de excipientes lipofílicos, hidrofílicos e anfifílicos, incluindo água, solventes orgânicos, ceras, óleos, polímeros sintéticos e naturais, tensoativos, emulsificantes; por ajuste do pH; e uso de agentes de formação de complexos. Outras técnicas como, por exemplo, iontoforese, podem ser usadas para regular a penetração cutânea de um composto da invenção. A administração transdérmica ou tópica seria preferida, por exemplo, em situações nas quais se deseja a liberação local, com mínima exposição sistêmica.

Para administração por inalação, ou administração ao nariz, os compostos para uso de acordo com a presente

invenção são liberados convenientemente na forma de uma solução, suspensão, emulsão, ou aerossol semi-sólido por embalagens pressurizadas, ou um nebulizador, normalmente com o uso de um propelente, por exemplo, carbonos halogenados derivados de metano e etano, dióxido de carbono ou qualquer outro gás adequado. Para aerossóis tópicos, hidrocarbonetos como, por exemplo, butano, isobuteno e pentano, são úteis. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem apropriada pode ser determinada por fornecimento de uma válvula para liberar uma quantidade metrificada. Cápsulas e cartuchos, por exemplo, de gelatina, para uso em um inalador ou insuflador, podem ser formulados. Esses tipicamente contêm uma mistura em pó do composto, e uma base de pó adequada como, por exemplo, lactose ou amido.

Composições formuladas para administração parenteral por injeção são normalmente estéreis e podem ser apresentadas em formas de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas, seringas, canetas de injeção ou em recipientes multidoses, esse último normalmente contendo um conservante. As composições podem adquirir formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação, tais como tampões, agentes de tonicidade, agentes de aumento da viscosidade, tensoativos, agentes de suspensão e dispersantes, antioxidantes, polímeros biocompatíveis, agentes quelantes e conservantes. Dependendo do local da injeção, o veículo pode conter água, um óleo sintético ou vegetal e/ou co-solventes orgânicos. Em certos casos, por exemplo, com um produto liofilizado ou um concentrado, a

formulação parenteral seria reconstituída ou diluída, antes da administração. Formulações de depósito, que fornecem liberação controlada ou sustentada de um composto da invenção, podem incluir suspensões injetáveis de nano/micropartículas ou nano/micro-cristais ou não micronizados. Polímeros como, por exemplo, poli(ácido lático), poli(ácido glicólico), ou copolímeros destes, podem servir como matrizes de liberação controlada/sustentada, além de outras bem conhecidas na técnica. Outros sistemas de liberação de depósito podem ser apresentados na forma de implantes e bombas que necessitam de incisão.

Veículos adequados à injeção intravenosa para as moléculas da invenção são bem conhecidos na técnica, e incluem soluções baseadas em água que contêm uma base como, por exemplo, hidróxido de sódio, para formar um composto ionizado, sacarose ou cloreto de sódio como um agente de tonicidade, por exemplo, o tampão contém fosfato ou histidina. Co-solventes como, por exemplo, polietileno glicóis, podem ser adicionados. Esses sistemas baseados em água são eficazes na dissolução dos compostos da invenção, e produzem baixa toxicidade mediante administração sistêmica. As proporções dos componentes de um sistema em solução podem ser variadas consideravelmente, sem destruir as características de solubilidade e toxicidade. Além disso, a identidade dos componentes pode ser variada. Por exemplo, tensoativos de baixa toxicidade, tais como polissorbatos ou poloxâmeros, podem ser usados, bem como polietileno glicol ou outros co-solventes, polímeros biocompatíveis como, por exemplo, polivinil pirrolidona,

podem ser adicionados, e outros açúcares e polióis podem servir de substitutos para dextrose.

Uma dose terapeuticamente eficaz pode ser estimada inicialmente com o uso de diversas metodologias bem conhecidos na técnica. As doses iniciais usadas em estudos animais podem se basear em concentrações eficazes estabelecidas em ensaios de cultura de células. Faixas de dosagem apropriadas para indivíduos humanos podem ser determinadas, por exemplo, com o uso de dados obtidos em estudos animais e ensaios de cultura de células.

Uma quantidade eficaz ou uma quantidade terapeuticamente eficaz ou dose de um agente, por exemplo, um composto da invenção, refere-se àquela quantidade do agente ou composto que resulta na atenuação dos sintomas ou em um prolongamento da sobrevida de um indivíduo. A toxicidade e a eficácia terapêutica dessas moléculas podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padronizados em culturas de células ou em animais experimentais, por exemplo, por determinação da LD_{50} (a dose letal para 50% da população) e da ED_{50} (a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população). A proporção de dose dos efeitos tóxicos em relação aos terapêuticos é o índice terapêutico, que pode ser expresso como a proporção LD_{50}/ED_{50}. Agentes que exibem índices terapêuticos elevados são preferidos.

A quantidade eficaz ou a quantidade terapeuticamente eficaz é a quantidade do composto ou da composição farmacêutica que irá despertar a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano buscada pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. As

dosagens preferivelmente ficarão dentro da faixa de concentrações circulantes que inclui a ED_{50}, com pouca ou nenhuma toxicidade. As dosagens podem variar dentro dessa faixa, dependendo da forma de dosagem empregada e/ou da via de administração utilizada. A formulação exata, a via de administração, a dosagem e o intervalo de dosagem devem ser escolhidos de acordo com métodos conhecidos na técnica, à luz das especificidades da condição do indivíduo.

A quantidade e o intervalo da dosagem podem ser ajustados individualmente para gerar níveis plasmáticos da porção ativa que sejam suficientes para se obter os efeitos desejados; ou seja, a concentração eficaz mínima (MEC). A MEC irá variar para cada composto, mas pode ser estimada, por exemplo, a partir de dados *in vitro* e experimentos animais. As dosagens necessárias para se obter a MEC dependerão das características individuais e da via de administração. Em casos de local administração ou de captação seletiva, a concentração local eficaz do fármaco pode não estar relacionada à concentração plasmática.

A quantidade de agente ou da composição administrada pode depender de diversos fatores, incluindo o sexo, a idade e o peso do indivíduo que estiver sendo tratado, a gravidade da doença, o modo de administração e a avaliação do médico assistente.

As presentes composições podem, se desejado, ser apresentadas em uma embalagem ou dispositivo de dispensa contendo uma ou mais formas de dosagem unitárias que contêm o ingrediente ativo. Essa embalagem ou dispositivo pode, por exemplo, compreender uma folha de metal ou plástico, por exemplo, uma embalagem em blister, ou vidro, e tampas

de borracha como, por exemplo, em frascos. A embalagem ou o dispositivo de dispensa pode ser acompanhado por instruções para administração. As composições que compreendem um composto da invenção formulado em um veículo farmacêutico compatível também podem ser preparadas, colocadas em um recipiente apropriado e rotuladas para o tratamento de uma condição indicada.

Essas e outras modalidades da presente invenção ocorrerão facilmente para aqueles habilitados na técnica à luz da apresentação aqui feita, e são especificamente contempladas.

EXEMPLOS

A invenção será mais bem compreendida por referência aos exemplos a seguir, que visam ser simplesmente exemplares da invenção. A presente invenção não tem seu escopo limitado pelas modalidades exemplificadas, que servem como meras ilustrações de aspectos únicos da invenção. Quaisquer métodos que sejam funcionalmente equivalentes estão incluídos no escopo da invenção. Várias modificações da invenção, além daquelas aqui descritas, ficarão evidentes para aqueles habilitados na técnica a partir da descrição precedente e das figuras que as acompanham. Tais modificações estão incluídas no escopo das reivindicações em anexo.

A menos que especificado de forma diferente, todas as temperaturas estão em graus Celsius. Além disso, nesses exemplos e em outras partes da especificação, as abreviações possuem os seguintes significados:

Atm = atmosfera

aq. = aquoso

1-BuOH = 1-butanol

Bn = benzil

Boc = *terc*-butoxicarbonil

Br s = singleto amplo

BzOOBz = peróxido de benzoíla

Ca. = aproximadamente

Conc. = concentrado

CuCN = cianeto de cobre (I)

d = dupleto

dd = dupleto duplo

DIEA = diisopropiletilamina

DMA = dimetilacetamida

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DMB = 2,4-dimetóxi-benzil

DMB = 2,4-dimetoxibenzil

DMF = dimetil formamida

DMSO = sulfóxido de dimetila

dppf = 1,1'-bis(difenilfofino) ferroceno

ESI MS = Espectrometria de Massa por Ionização por Eletrospray

EtOAc = acetato de etila

g = grama

Gly = glicina

GlyOEt = éster etílico de glicina

h = hora

Hz = hertz

K_2CO_3 = carbonato de potássio

KOtBu = *terc*-butóxido de potássio

kPa = quilopascal

l = litro

µl = microlitro

M = molar

m = multipleto

m/z = proporção massa/carga

MeCN = acetonitrila

MeOH = metanol

mg = miligrama

M Hz = mega Hertz

min = minuto

ml = mililitro

mmol = milimol

mol = mole

MPLC = cromatografia líquida de média pressão

MsCl = cloreto de metanossulfonila

MTBE = éter metil *terc*-butílico

N = normal

NaOBu = butóxido de sódio

NaOMe = metóxido de sódio

NBS = N-bromossuccinimida

NCS = N-clorossuccinimida

RMN = ressonância magnética nuclear

$Pd_2(dba)_3$ = tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0)

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ = diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II)

q = quarteto

R_f = fator de retenção

s = singleto

t = tripleto

TEA	=	trietilamina
TFA	=	ácido trifluoracético
THF	=	tetrahidrofurano
TLC	=	cromatografia de camada delgada
TMEDA	=	tetrametiletilenodiamina
Ts	=	p-toluenossulfonil
TSOH	=	ácido p-toluenossulfônico
$Zn(CN)_2$	=	cianeto de zinco

EXEMPLO 1

Ácido [(2-bromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (388 mg, 2,53 mmol), iodobenzeno (619 mg, 3,04 mmol), iodeto de cobre(I) (24 mg, 0,127 mmol), N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (54 µl, 0,506 mmol), fosfato de potássio (1,128 g, 5,31 mmol) em tolueno seco (2,5 ml) foi irradiada com micro-ondas a 130°C por 2 h; a seguir, os sólidos foram retirados por filtração, o filtrado foi concentrado, o resíduo resultante foi purificado em coluna, para gerar o produto do título (302 mg); o composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,5-7,2 (m, 5H), 6,51 (s, 2H), 4,28 (q, 2H, *J* = 7,4 Hz), 2,44 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz).

b) Éster etílico de ácido 5-bromo-2-bromometil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-**metil**-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (216 mg, 0,942 mmol), NBS (343 mg, 1,93 mmol) em tetraclorometano (5 ml) foi refluída por 40

min, e depois resfriada no gelo, os sólidos foram retirados por filtração, o filtrado foi concentrado para gerar o produto do título bruto (407 mg), que foi usado diretamente na reação seguinte, sem purificação adicional. O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,6-7,3 (m, 5H), 6,51 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (q, 2H, *J* = 7,4 Hz), 1,38 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz).

c) Éster etílico de ácido 5-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

Éster etílico de ácido 5-bromo-2-bromometil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (400 mg, 0,94 mmol) e éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético (182 mg, 0,897 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida seca (7 ml) a 0°C. Hidreto de sódio (44 mg, 1,08 mmol) foi então adicionado em uma porção; a mistura foi agitada por 30 min a 0°C, extinta por adição de solução aquosa saturada de cloreto de amônio, e depois extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi subseqüentemente lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, e filtrada e concentrada, para gerar um óleo, que foi purificado por coluna para gerar o composto do título (392 mg); ESI MS (m/z): 531 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 2-bromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Éster etílico de ácido 5-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (390 mg, 0,767 mmol) foi dissolvido em tetrahidrofurano (5 ml), e depois resfriado com um banho de acetona-gelo seco. *terc*-Butóxido de potássio em

tetrahidrofurano (0,92 ml, 0,92 mmol, solução de 1 M) foi adicionado; após a adição, a reação foi agitada por 10 min a -78°C. O banho gelado foi removido e a reação foi agitada por mais 30 min em temperatura ambiente (RT), antes de extinção com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extração com acetato de etila. A fase orgânica foi subseqüentemente lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, e filtrada e concentrada, para gerar um óleo que contém o intermediário bruto éster 5-etílico de éster 6-*terc*-butílico de ácido 2-bromo-4-oxo-1-fenil-1,4,5,7-tetrahidro-pirrolo[2,3c]piridina-5,6-dicarboxílico, que foi então dissolvido em diclorometano (20 ml) em temperatura ambiente. Foi adicionado ácido trifluoracético (5 ml); a mistura de reação resultante foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente, antes de todos os solventes terem sido removidos. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e alcalinizado com trietilamina, e depois ar foi borbulhado através da solução por 5 horas. O solvente foi então removido, e o resíduo foi purificado com coluna para gerar o composto do título. ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 11,52 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,65-7,28 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 4,52 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,48 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

e) Ácido [(2-bromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (90 mg, 0,25 mmol), glicina (374 mg, 4,98 mmol) e uma solução de metóxido de sódio (NaOMe) em metanol (7,5 ml, 3,74 mmol,

0,5 M) foi refluída de um dia para o outro. O solvente foi então removido e o resíduo foi dividido entre EtOAc e água. A fase aquosa foi acidificada com 2 M de HCl até o pH 3~4, e extraída com EtOAc. A fase de EtOAc foi então seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, e o resíduo foi liofilizado, para gerar um pó (90 mg), o produto do título desejado. ESI MS (m/z): 390 ($M+H^+$).

EXEMPLO 2

Ácido [(4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (34 mg, 0,094 mmol), paládio sobre carbono 10% (10 mg), formato de amônio (119 mg, 1,88 mmol) em EtOAc (2 ml) foi refluída de um dia para o outro; a seguir, a mistura foi diluída com EtOAc, os sólidos foram retirados por filtração, o filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado em coluna, para gerar o produto do título (22 mg) como um óleo transparente; ESI MS (m/z): 283 ($M+H^+$).

b) Ácido [(4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina -5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 312 ($M+H^+$).

EXEMPLO 3

Ácido [(2,3-dibromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-bromometil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (970 mg, 4,23 mmol), N-bromossuccinimida (NBS) (2,33 g, 13,1 mmol) e peróxido de benzoíla (BzOOBz) (103 mg, 0,423 mmol) em benzeno (20 ml) foi refluída por 2 h; a seguir, o solvente foi removido, o resíduo foi re-dissolvido em tetraclorometano e resfriado, os sólidos foram retirados por filtração, o filtrado foi concentrado para gerar o produto do título bruto (2,13 g); ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,6-7,3 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,39 (q, 2H, *J* = 7,4 Hz), 1,42 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz).

b) Éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(c) a partir do éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-bromometil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico e éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético. O composto do título, ESI MS (m/z): 609 ($M+Na^+$).

c) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(d) a partir do éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 439 ($M+H^+$).

d) Ácido [(2,3-dibromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z, negativo): 466 ($M-H^-$).

EXEMPLO 4

Ácido {[3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-[2-(4-flúor-fenil)-2-oxo-etil]-3-oxo-butírico

Uma mistura de 2-cloro-1-(4-flúor-fenil)-etanona (4,83 g, 28,0 mmol), sal de sódio de acetoacetato de etila (4,26 g, 28,0 mmol) e iodeto de sódio (420 mg, 2,80 mmol) em acetona (50 ml) foi refluída por 1 h; a seguir, os solventes foram evaporados, o resíduo foi dividido entre EtOAc e solução aquosa de 1 M de HCl, a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, para gerar um líquido marrom, o produto do título (7,334 g); ^1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,1-7,9 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 2H), 4,22 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,8-3,4 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

b) Éster etílico de ácido 5-(4-flúor-fenil)-2-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-[2-(4-flúor-fenil)-2-oxo-etil]-3-oxo-butírico (6,979 g, 26,21 mmol), anilina (2,9 ml, 31,45 mmol) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (TsOH) (249 mg, 1,31 mmol) em tolueno (60 ml) foi refluída de um dia para o outro, enquanto a água gerada era separada com cabeça de destilação de Dean-Stark. A seguir, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada

com solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respectivamente, a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, o resíduo foi purificado com cromatografia em coluna, para gerar o composto do título (6,768 g); o composto do título, ESI MS (m/z): 324 ($M+H^+$).

c) Éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-5-(4-flúor-fenil)-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 5-(4-flúor-fenil)-2-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (6,425 g, 19,87 mmol), NBS (7,36 g, 41,33 mmol) e BzOOBz (241 mg, 0,99 mmol) em tetracloreto de carbono (100 ml) foi refluída 1,5 h; a seguir, a reação foi resfriada em água gelada, os sólidos foram retirados por filtração, o filtrado foi concentrado, para gerar um sólido, o produto do título desejado (10,15 g); ESI MS (m/z): 400 ($M-HBr+H^+$).

d) Éster etílico de ácido 4-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-5-(4-flúor-fenil)-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(c) a partir do éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-5-(4-flúor-fenil)-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico e do éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético. O composto do título, ESI MS (m/z): 625 ($M+Na^+$).

e) Éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(d) a partir do éster etílico de ácido 4-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-5-(4-flúor-fenil)-1-fenil-

1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 454 ($M+H^+$).

f) Ácido {[3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 484 ($M+H^+$).

EXEMPLO 5

Ácido [(1-benzil-2,3-dibromo-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (6,05 g, 39,24 mmol), brometo de benzila (5,14 ml, 43,17 mmol) em DMF (50 ml) foi resfriada com um banho de água gelada, e depois os sólidos de NaH (1,89 g, 47,09 mmol) foram adicionados em uma porção, a mistura foi agitada a 0°C por 1,5 h, e depois extinta com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, diluída com EtOAc, a fase orgânica foi lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respectivamente, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, e o resíduo foi purificado com cromatografia em coluna, para gerar o produto do título desejado (5,537 g); ^1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,30 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,57 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 5,03 (s, 2H), 4,25 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 2,44 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

b) Éster etílico de ácido 1-benzil-4,5-dibromo-2-

bromometil-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-bromometil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (Exemplo 1(a)) a partir do éster etílico de ácido de 1-benzil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico; o produto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,30 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,35 (q, 2H, *J* = 6,8 Hz), 1,40 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz).

c) Éster etílico de ácido 1-benzil-4,5-dibromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(c) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-4,5-dibromo-2-bromometil-1H-pirrol-3-carboxílico e éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético. O composto do título, ESI MS (m/z): 623 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dibromo-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(d) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-4,5-dibromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 453 ($M+H^+$).

e) Ácido [(1-benzil-2,3-dibromo-4-hidróxi-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dibromo-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 482 ($M+H^+$).

EXEMPLO 6

Ácido {[2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino} acético

a) Éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (515 mg, 1,13 mmol), Pd/C 10% (116 mg) e formato de amônio (1,43 g, 22,62 mmol) em EtOAc foi refluída de um dia para o outro; a seguir, foi filtrada, o filtrado foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, para gerar um produto do título puro (476 mg); ESI MS (m/z): 377 ($M+H^+$).

b) Ácido {[2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 406 ($M+H^+$).

EXEMPLO 7

Ácido [(1-benzil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dibromo-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 297 ($M+H^+$).

b) Ácido [(1-benzil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 326 ($M+H^+$).

EXEMPLO 8

Ácido {[3-bromo-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 1,5-bis-(4-flúor-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 5-(4-flúor-fenil)-2-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 2-[2-(4-flúor-fenil)-2-oxo-etil]-3-oxo-butírico e 4-fluoranilina. O composto do título, ESI MS (m/z): 342 ($M+H^+$).

b) Éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-1,5-bis-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-5-(4-flúor-fenil)-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 1,5-bis-(4-flúor-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 418 ($M-HBr+H^+$).

c) Éster etílico de ácido 4-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1,5-bis-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(c) a partir do éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-1,5-bis-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico e do éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético. O composto do

título, ESI MS (m/z): 643 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 3-bromo-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(d) a partir do éster etílico de ácido 4-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1,5-bis-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 473 ($M+H^+$).

e) Ácido {[3-bromo-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-bromo-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 502 ($M+H^+$).

EXEMPLO 9

Ácido {[1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 3-bromo-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 395 ($M+H^+$).

b) Ácido {[1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto

do título, ESI MS (m/z): 424 ($M+H^+$).

EXEMPLO 10

Ácido {[3-cloro-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 3-cloro-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

A mistura de éster etílico de ácido 1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (80 mg, 0,203 mmol), N-clorossuccinimida (NCS) (28 mg, 0,203 mmol) e BzOOBz (2,5 mg) em tetraclorometano (6 ml) foi refluída de um dia para o outro; a seguir, os solventes foram removidos, o resíduo foi purificado em coluna, para gerar o composto do título desejado (65 mg); ESI MS (m/z): 429 ($M+H^+$).

b) Ácido {[3-cloro-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-cloro-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 458 ($M+H^+$).

EXEMPLO 11

Ácido {[3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina 5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 5-(4-flúor-fenil)-1-(4-metóxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 5-(4-flúor-fenil)-2-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 2-[2-(4-flúor-fenil)-2-oxo-etil]-3-oxo-butírico e 4-metoxianilina. O composto do título, ESI MS (m/z): 354 ($M+H^+$).

b) Éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-5-(4-flúor-fenil)-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrol-3 carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-5-(4-flúor-fenil)-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 5-(4-flúor-fenil)-1-(4-metóxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 430 ($M-HBr+H^+$).

c) Éster etílico de ácido 4-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-5-(4-flúor-fenil)-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(c) a partir do éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-5-(4-fluorfenil)-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico e *terc*-butoxicarbonilamino-acético. O composto do título, ESI MS (m/z): 655 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(d) a partir do éster etílico de ácido 4-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-5-(4-flúor-fenil)-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 485 ($M+H^+$).

e) Ácido {[3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina 5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidroxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 514

$(M+H^+)$.

EXEMPLO 12

Ácido {[2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 407 $(M+H^+)$.

b) Ácido {[2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, 15 ESI MS (m/z): 436 $(M+H^+)$.

EXEMPLO 13

Ácido {[2-bromo-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-acetil-4-nitro-3-fenil-butírico

A uma solução de (2-nitro-vinil)-benzeno (2,135 g, 14 3 mmol) em éter (30 ml) a 0°C, foi adicionado sal de sódio de acetoacetato de etila (2,29 g, 14,3 mmol) em porções em meio minuto; após a adição, a mistura foi agitada naquela temperatura por 1 hora; a seguir, ela foi diluída com EtOAc, lavada com solução aquosa diluída de cloridrato e solução aquosa saturada de cloreto de sódio,

respectivamente, a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, bombeada com óleo até seca, para gerar um óleo marrom, o produto do título (4,266 g); ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,4-7,2 (m, 5H), 4,73 (d, 1H, *J* = 5,9 Hz), 4,2-3,9 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,01 (m, 3H).

b) Éster etílico de ácido 1-(4-flúor-fenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-acetil-4-nitro-3-fenil-butírico (4,26 g, 14,3 mmol), 4-fluoranilina (1,75 g, 15,73 mmol) e monoidrato de TsOH (136 mg, 0,72 mmol) em tolueno (40 ml) foi refluída de um dia para o outro, enquanto a água gerada foi coletada com uma cabeça de destilação de Dean-Stark; a seguir, a reação foi resfriada, diluída com EtOAc, lavada com solução aquosa diluída de hidrogênio carbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respectivamente, a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, o resíduo foi purificado em coluna, para gerar o composto do título desejado (2,422 g); ESI MS (m/z): 324 ($M+H^+$).

c) Éster etílico de ácido 5-bromo-2-bromometil-1-(4-flúor-fenil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-(4-flúor-fenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (2,42 g, 7,48 mmol), NBS (2,76 g, 15,34 mmol) e BzOOBz (54 mg, 0,22 mmol) em tetraclorometano (30 ml) foi refluída por 1 h; a seguir, a mistura foi resfriada em um banho de água gelada, os sólidos foram retirados por filtração, o filtrado foi concentrado, para gerar um óleo marrom, o produto do

título; ESI MS (m/z): 400 ($M-HBr+H^+$).

d) Éster etílico de ácido 5-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-(4-flúor-fenil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(c) a partir do éster etílico de ácido 5-bromo-2-bromometil-1-(4-fluorfenil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico e éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético. O composto do título, ESI MS (m/z): 625 ($M+Na^+$).

e) Éster etílico de ácido 2-bromo-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(d) a partir do éster etílico de ácido 5-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-(4-flúor-fenil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ^1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 11,66 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,6-7,2 (m, 9H), 4,50 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 1,46 (q, 3H, J = 6,8 Hz).

f) Ácido {[2-bromo-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 484 ($M+H^+$).

EXEMPLO 14

Ácido {[1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-1-(4-

flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (514 mg, 1,13 mmol), Pd-C 10% (80 mg) e formato de amônio (1,42 g, 22,6 mmol) em EtOAc (15 ml) foi refluída por dois dias; a seguir, os catalisadores foram removidos por filtração, o filtrado foi concentrado, o resíduo restante foi purificado em coluna, para gerar o produto do título desejado, ESI MS (m/z): 377 ($M+H^+$).

b) Ácido {[1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 406 ($M+H^+$).

EXEMPLO 15

Ácido {[7-cloro-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil] amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 7-cloro-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 3-cloro-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ^1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 11,82 (s, 1H), 7,7-7,1 (m, 10H), 4,51 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 1,46 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

b) Ácido {[7-cloro-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 7-cloro-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O

composto do título, ESI MS (m/z): 440 ($M+H^+$).

EXEMPLO 16

Ácido {[1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-7-metil-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-7-metil-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-cloro-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (60 mg, 0,146 mmol), tetrametil-estanho (104 mg, 0,584 mmol) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ em DMF (1 ml) foi agitada a 135°C por 2 h; a seguir, a reação foi resfriada, diluída com EtOAc, lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respectivamente, a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, o resíduo foi purificado em coluna, para gerar o produto do título desejado (30 mg); ESI MS (m/z): 391 ($M+H^+$).

b) Ácido {[1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-7-metil-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-7-metil-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 420 ($M+H^+$).

EXEMPLO 17

Ácido {[3-bromo-2-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-acetil-5,5-dimetil-4-oxo-hexanóico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 2-[2-(4-flúor-fenil)-2-oxo-etil]-3-oxo-butírico a partir de 1-cloro-3,3-dimetil-butan-2-ona. O composto do título, ^1H

RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4,19 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 4,02 (m, 1H), 3,23 (dd, 1H, *J* = 8,2 Hz, 18,4 Hz), 3,00 (dd, *J* = 6,0 Hz, *J* = 18,4 Hz), 2,37 (s, 3H), 1,8 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,17 (s, 9H).

b) Éster etílico de ácido 5-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 5-(4-flúor-fenil)-2-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 2-acetil-5,5-dimetil-4-oxo-hexanóico e 4-fluoranilina. O composto do título, ESI MS (m/z): 304 ($M+H^+$).

c) Éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-5-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-5-(4-flúor-fenil)-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 5-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ^1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,4-7,0 (m, 4H), 4,40-4,30 (m, 4H), 1,41 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,24 (s, 9H).

d) Éster etílico de ácido 4-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-5-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(c) a partir do éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-5-*terc*-butil-1(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico e do éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético. O composto do título, ESI MS (m/z): 605 ($M+Na^+$).

e) Éster etílico de ácido 3-bromo-2-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-

carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(d) a partir do éster etílico de ácido 4-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-5-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 435 ($M+H^+$).

f) Ácido {[3-bromo-2-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-bromo-2-*terc*-butil-1-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, 10 ESI MS (m/z): 464 ($M+H^+$).

EXEMPLO 18

Ácido {[2-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 3-bromo-2-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 357 ($M+H^+$).

b) Ácido {[2-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto

do título, ESI MS (m/z): 386 ($M+H^+$).

EXEMPLO 19

Ácido [(1-benzil-4-hidróxi-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dibromo-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

A uma mistura em agitação de éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dibromo-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (492 mg, 1,08 mmol), trietilamina (300 µl, 2,16 mmol) e DMAP (13 mg, 0,11 mmol) em diclorometano anidro (5 ml), foi adicionado cloreto de pivaloíla (160 µl, 1,30 mmol); a mistura foi agitada por 1 h em temperatura ambiente, antes de diluída com EtOAc, e depois lavada com solução aquosa diluída de HCl, solução aquosa saturada de NaCl, respectivamente; a fase de EtOAc foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada, o resíduo foi purificado por coluna, para gerar um sólido marrom espumoso, o composto do título desejado (495 mg, 85%). O composto do título, ESI MS (m/z): 537 ($M+H^+$).

b) Éster etílico de ácido 1-benzil-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dibromo-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carboxílico (124 mg, 0,23 mmol), tetrametil-estanho (255 µl, 1,84 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,3 mmol) em DMF (2 ml) foi aquecida até 130°C por 2 h; a seguir, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água e solução aquosa saturada de NaCl, respectivamente; a fase de EtOAc

foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada, o resíduo foi purificado por coluna, para gerar um sólido marrom espumoso, o composto do título desejado (74 mg, 79%). O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,49 (s, 1H), 7,3-7,2 (m, 3H), 7,0-6,9 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,39 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,41 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz).

c) Ácido [(1-benzil-4-hidróxi-2,3-dimetil-1H-pirrolo [2,3-c] piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-benzil-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carboxílico (70 mg, 0,171 mmol), NaOMe em MeOH (1,02 ml, 0,51 mmol, 0,5 M) e metanol (3 ml) foi agitada de um dia para o outro a 60°C; a seguir, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e acidificada até o pH = 6 com 2 M de solução aquosa de HCl. Os solventes foram então removidos, e o resíduo foi bombeado com óleo até seco. O resíduo restante foi então refluído com glicina (257 mg, 3,42 mmol), NaOMe em MeOH (5,13 ml, 2,57 mmol, 0,5 M) de um dia para o outro; o solvente foi removido, o resíduo foi dissolvido em água e depois extraído uma vez com MTBE, a camada aquosa foi acidificada com solução aquosa de HCl (2 M) até o pH = 1-2; os sólidos precipitados foram coletados por filtração, lavados brevemente com água e liofilizados para gerar um pó, o composto do título desejado (53 mg, 88%); ESI MS (m/z): 354 ($M+H^+$).

EXEMPLO 20

Ácido [(2,3-dibromo-4-hidróxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1,2-dimetil-1H-pirrol-3-

carboxílico

A uma mistura de éster etílico de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (7,1 g, 46,05 mmol), iodometano (5,73 ml, 92,1 mmol) em DMF (50 ml) a 0°C, foi adicionado hidreto de sódio (NaH) (2,39 g, 59,9 mmol, 60% em óleo mineral) em uma porção, a mistura foi agitada a 0°C por 1 h, e depois a mistura foi derramada em água gelada (300 ml), extraída com EtOAc, a fase orgânica foi lavada com solução aquosa diluída de HCl, água e solução aquosa saturada de NaCl, respectivamente; a camada de EtOAc foi então seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, o resíduo foi purificado com coluna para gerar um óleo incolor, o composto do título desejado (3,25 g);, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6,5-6,4 (m, 2H), 4,24 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 3,52 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,33 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz).

b) Éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-bromometil-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-bromometil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; o produto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4,93 (s, 2H), 4,34 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 3,69 (s, 3H), 1,40 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz).

c) Éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(c) a partir do éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-bromometil-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico e éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético. O composto do título, ESI MS

(m/z): 549 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 377 ($M+H^+$).

e) Ácido [(2,3-dibromo-4-hidróxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 406 ($M+H^+$).

EXEMPLO 21

Ácido [(4-hidróxi-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 1-benzil-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O produto do título, ^1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,62 (s, 1H), 4,42 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,94 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,42 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz).

b) Éster etílico de ácido 4-(2,2-dimetil-

propioniloxi)-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 1-benzil-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O produto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,53 (s, 3H), 4,42 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,76 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,41 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz).

c) Ácido [(4-hidróxi-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 19(c) a partir do éster etílico de ácido 4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 278 ($M+H^+$).

EXEMPLO 22

Ácido {[2-bromo-3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) 3,3-dimetil-1-nitro-butan-2-ol

Uma mistura de nitrometano (5,87 g, 68,1 mmol), 2,2-dimetil-propionaldeído (5,4 g, 88,6 mmol) e trietilamina (689 mg, 6,8 mmol) foi agitada em temperatura ambiente por dois dias; a seguir, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com solução aquosa diluída de HCl e solução aquosa saturada de NaCl, respectivamente; a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, para gerar um óleo transparente, o produto do título (7,35 g); o produto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4,52 (dd, 1H, *J* = 2,4 Hz, 12,6 Hz), 4,36

(dd, 1H, J = 10,0 Hz, 12,6 Hz), 4,01 (m, 1H), 2,42 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 0,98 (s, 9H).

b) 3,3-dimetil-1-nitro-but-1-eno

A uma mistura gelada de 3,3-dimetil-1-nitro-butan-2-ol (7,35 g, 50,0 mmol) e trietilamina (17,4 ml, 125 mmol) em diclorometano (70 ml) a -78°C, foi adicionado MsCl (4,64 ml, 60 mmol) gota a gota; a mistura foi agitada por 2 horas a -78°C até a temperatura ambiente. A seguir, os solventes foram removidos, o resíduo foi dividido entre EtOAc e solução aquosa diluída de HCl, a fase de EtOAc foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl, e depois seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, para gerar um óleo, o composto do título (6,2 g); o produto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,25 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 1,16 (s, 9H).

c) Éster etílico de ácido 4-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura de 3,3-dimetil-1-nitro-but-1-eno (6,2 g, 36 mmol) e acetoacetato de etila, sal de sódio (5,76 g, 36 mmol) em éter (50 ml), foi agitada a 0°C por 30 min; a seguir, a reação foi extinta com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, a camada de éter foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, para gerar uma mistura, que foi então usada na reação seguinte, sem purificação e caracterização adicionais. A mistura acima foi refluída com 4-fluoranilina (4,09 ml, 43,2 mmol) e monoidrato de TsOH (343 mg, 1,8 mmol) em tolueno (100 ml), foi refluída de um dia para o outro, a água gerada foi coletada com um aparelho de destilação de Dean-Stark; a seguir, a reação

foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc, lavada com solução aquosa diluída de HCl, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e solução aquosa saturada de NaCl, respectivamente, e depois seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, o resíduo foi purificado com coluna para gerar um óleo ligeiramente marrom, o produto do título (1,904 g); o composto do título, ESI MS (m/z): 304 ($M+H^+$).

c) Éster etílico de ácido 5-bromo-2-bromometil-4-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,90 g, 6,28 mmol), NBS (2,29 g, 12,87 mmol) e BzOOBz (31 mg, 0,12 mmol) em tetraclorometano (40 ml) foi refluída por 1 h; a seguir, a mistura foi resfriada em um banho de água gelada, os sólidos foram retirados por filtração, o filtrado foi concentrado, para gerar um óleo marrom, o produto do título; ESI MS (m/z): 380 ($M-HBr+H^+$).

d) Éster etílico de ácido 5-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-4-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(c) a partir do éster etílico de ácido 5-bromo-2-bromometil-4-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico e éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético. O composto do título, ESI MS (m/z): 605 ($M+Na^+$).

e) Éster 5-etílico de éster 6-*terc*-butílico de ácido 2-bromo-3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-oxo-1,4,5,7-tetrahidro-pirrolo[2,3-c]piridina-5,6-dicarboxílico

A uma solução de éster etílico de ácido 5-bromo-2-

[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-4-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (4,0 g, ~6,28 mmol) em THF (15 ml) a -78°C, foi adicionada uma solução de KOtBu em THF (9,42 ml, 9,42 mmol, 1 M); a reação foi agitada por 30 min a -78°C e por 30 em temperatura ambiente. A reação foi subseqüentemente extinta com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, extraída com EtOAc, lavada com água e solução aquosa saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, para gerar um óleo, o produto do título (3,24 g, bruto), que não foi adicionalmente purificado. O produto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4,4-7,0 (m, 4H), 4,5-4,1 (m, 5H), 1,6-1,2 (m, 21H).

f) Éster etílico de ácido 2-bromo-3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e éster etílico de ácido 3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster 5-etílico de éster 6-*terc*-butílico de ácido 2-bromo-3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-oxo-1,4,5,7-tetrahidropirrolo[2,3-c]piridina-5,6-dicarboxílico (3,24 g, 6,02 mmol), $SOCl_2$ (0,88 ml, 12,06 mmol) em diclorometano (15 ml) foi agitada por 72 horas em temperatura ambiente; a seguir, a reação foi diluída com EtOAc, lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de NaCl, a fase de EtOAc foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, o resíduo foi purificado com coluna para gerar duas frações puras, os produtos do título. Éster etílico de ácido 2-bromo-3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-

pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (269 mg), ESI MS (m/z): 435 $(M+H)^+$; éster etílico de ácido 3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (238 mg), ESI MS (m/z): 357 $(M+H)^+$.

g) Ácido {[2-bromo-3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 464 $(M+H^+)$.

EXEMPLO 23

Ácido {[3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Ácido {[3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 386 $(M+H^+)$.

EXEMPLO 24

Ácido [(1-benzil-4-hidróxi-2,3-dipropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido [(1-benzil-4-hidróxi-2,3-dipropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dibromo-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (990 mg, 1,84 mmol), aliltributil-estanho (1,71 ml, 5,52 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (258 mg, 0,368

mmol) em DMF (7 ml) foi aquecida até 130°C por 1 h; a seguir, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água e solução aquosa saturada de NaCl, respectivamente; a fase de EtOAc foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada, o resíduo foi purificado por coluna para gerar um sólido branco, o composto do título desejado (716 mg, 85%). O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,49 (s, 1H), 7,3-7,2 (m, 3H), 7,0-6,9 (m, 2H), 6,1-5,7 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,1-4,8 (m, 4H), 4,39 (q, 2H, *J* = 6,9 Hz), 3,6-3,4 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz).

b) Éster etílico de ácido 1-benzil-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-2,3-dipropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2,3-dialil-1-benzil-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (710 mg, 1,54 mmol), Pd-C 10% (100 mg) em EtOAc (20 ml) foi agitada a 1 atm de atmosfera de hidrogênio por dois dias em temperatura ambiente. A seguir, os catalisadores foram removidos por filtração através de celite, o filtrado foi concentrado, para gerar um óleo, o produto bruto (628 mg), que é puro e usado diretamente na etapa seguinte. O composto do título: ESI MS (m/z): 465 ($M+H^+$).

c) Ácido [(1-benzil-4-hidróxi-2,3-dipropil-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado de forma análoga àquela do Exemplo 19(c). O composto do título: ESI MS (m/z): 410 ($M+H^+$).

EXEMPLO 25

Ácido [(1-benzil-3,7-dicloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-

c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzil-3,7-dicloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-benzil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (60 mg, 0,202 mmol), NCS (57 mg, 0,424 mmol) e BzOOBz (2,4 mg, 0,01 mmol) em tetracloreto de carbono foi refluída por 1 hora. A seguir, a reação foi resfriada, o solvente foi removido e o resíduo resultante foi purificado em coluna, para gerar o composto do título (48 mg). O composto do título: ESI MS (m/z): 410 ($M+H^+$).

b) Ácido [(1-benzil-3,7-dicloro-4-hidróxi-1H-pirrolo [2,3-c] piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-3,7-dicloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 394 ($M+H^+$).

EXEMPLO 26

Ácido [(4-hidróxi-9-fenil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-metil-1H-indol-3-carboxílico

Uma mistura de 2-iodo-fenilamina (44,30 g, 202 mmol), sal de sódio de acetoacetato de etila (42,1 g, 263 mmol), e Cu(I)I (50,1 g, 263 mmol) em DMF (200 ml) foi agitada a 120°C de um dia para o outro. A seguir, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e depois diluída com *terc*-butil éter de metila (MTBE) e água, e amônia concentrada foi adicionada para dissolver o sólido, as duas camadas foram separadas, a camada de água foi re-extraída

com MTBE; todos os MTBEs foram combinados e lavados com solução aquosa saturada de NaCl, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados seqüencialmente. O resíduo foi cristalizado em hexanos/EtOAc, gerando o produto desejado (10,84 g), o líquor-mãe foi concentrado e purificado em coluna, para gerar um lote adicional de produto (4,76 g). O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,32 (1 H), 8,09 (m, 1H), 7,31-7,13 (m, 3H), 4,39 (q, 2 H, *J* = 6,8 Hz), 2,74 (s, 3H), 1,45 (t, 3 H, *J* = 6,8 Hz).

b) Éster etílico de ácido 2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 2-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 2-metil-1H-indol-3-carboxílico. O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,15 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,6-6,9 (m, 8 H), 4,43 (q, 2 H, *J* = 7,4 Hz), 2,59 (s, 3H), 1,47 (t, 3 H, *J* = 7,4 Hz).

c) Éster etílico de ácido 2-bromometil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-5-(4-flúor-fenil)-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico a partir do éster etílico de ácido 2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico. O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,21 (d, 1H), 7,6-6,9 (m, 8 H), 4,89 (s, 2H), 4,47 (q, 2 H, *J* = 7,4 Hz), 1,50 (q, 3 H, *J* = 7,4 Hz).

d) Éster etílico de ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(c) a partir do éster etílico de ácido 2-bromometil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico e éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético. O composto do título, ESI MS (m/z): 503 ($M+Na^+$).

e) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-9-fenil-9H-b-carbolina-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(d) a partir do éster etílico de ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 333 ($M+Na^+$).

f) Ácido [(4-hidróxi-9-fenil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-9-fenil-9H-b-carbolina-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 362 ($M+H^+$).

EXEMPLO 27

Ácido [(4-hidróxi-1-metil-9-fenil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-bromo-4-hidróxi-9-fenil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-hidróxi-9-fenil-9H-b-carbolina-3-carboxílico (399 mg, 1,20 mmol), NBS (227 mg, 1,26 mmol) e BzOOBz (15 mg, 0,06 mmol) em tetracloreto de carbono (10 ml) foi refluída por 90 min. A seguir, a reação foi resfriada, a mistura foi então filtrada através de um bloco de Celite, seguido pela concentração de filtrado para gerar o produto desejado (397

mg). O composto do título: ESI MS (m/z): 411 ($M+H^+$).

b) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-metil-9-fenil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-bromo-4-hidróxi-9-fenil-9H-b-carbolina-3-carboxílico (78 mg, 0,19 mmol), tetrametil-estanho (37 mg, 0,21 mmol) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6,7 mg, 0,0095 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada a 120°C por 50 min. A mistura foi então diluída com EtOAc, lavada com água e solução aquosa saturada de NaCl, respectivamente; a fase de EtOAc foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada, e o resíduo foi purificado por coluna para gerar um sólido branco, o composto do título desejado. O composto do título, ESI MS (m/z): 347 ($M+H^+$).

c) Ácido [(4-hidróxi-1-metil-9-fenil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-metil-9-fenil-9H-b-carbolina-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 376 ($M+H^+$).

EXEMPLO 28

Ácido [(4-hidróxi-1,9-difenil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-1,9-difenil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-bromo-4-hidróxi-9-fenil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico (91 mg, 0,221 mmol), feniltributil-estanho (98 mg, 0,265 mmol) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (8 mg, 0,011 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada a 130°C por 40 min. A mistura foi então diluída com EtOAc, lavada com água e solução aquosa saturada de NaCl,

respectivamente; a fase de EtOAc foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada, e o resíduo foi purificado por coluna para gerar um sólido branco, o composto do título desejado. O composto do título, ESI MS (m/z): 409 ($M+H^+$).

b) Ácido [(4-hidróxi-1,9-difenil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do Éster etílico de ácido 4-hidróxi-1,9-difenil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 438 ($M+H^+$).

EXEMPLO 29

Ácido [(1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-7-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzil-3,7-dicloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-benzil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (1,814 g, 6,12 mmol), NCS (1,72 g, 12,85 mmol) e BzOOBz (75 mg, 0,31 mmol) em tetracloreto de carbono (30 ml) foi refluída por 60 min. A seguir, a reação foi resfriada e concentrada, a mistura resultante foi purificado por coluna para gerar o composto do título (1,469 mg) ESI MS (m/z) 365 $(M+H)^+$; e um subproduto, éster etílico de ácido 1-benzil-2,3,7-tricloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico como subproduto (90 mg) ESI MS (m/z): 399 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-7-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 27(b) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-3,7-dicloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do

título, ESI MS (m/z): 345 ($M+H^+$).

c) Ácido [(1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-7-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-7-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 374 ($M+H^+$).

EXEMPLO 30

Ácido [(1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-7-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-7-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 28(a) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-3,7-dicloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 407 ($M+H^+$).

b) Ácido [(1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-7-fenil-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-7-fenil-1H-pirrolo[2,3-]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 436 5 ($M+H^+$).

EXEMPLO 31

Ácido [(1-benzil-3-cloro-7-etil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzil-3-cloro-7-etil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-benzil-3,7-dicloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (126,1 mg, 0,19 mmol), tetraetil-estanho (50 mg, 0,21 mmol)

e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6,7 mg, 0,0095 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada a 120°C por 2,5 h. A mistura foi então diluída x=com EtOAc, lavada com água e solução aquosa saturada de NaCl, respectivamente; a fase de EtOAc foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada, e o resíduo foi purificado por coluna para gerar um sólido branco, o composto do título desejado. O composto do título, ESI MS (m/z): 359 ($M+H^+$).

b) Ácido [(1-benzil-3-cloro-7-etil-4-hidróxi-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido de 1-benzil-3-cloro-7-etil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 388 ($M+H^+$).

EXEMPLO 32

Ácido {[2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1,3-difenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1,3-difenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (180 mg, 0,395 mmol), feniltributil-estanho (149 µl, 0,454 mmol) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14 mg, 0,020 mmol) em DMF (2 ml) foi agitada a 130°C de um dia para o outro. A seguir, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água e solução aquosa saturada de NaCl, respectivamente; a fase de EtOAc foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada, o resíduo foi purificado por coluna e TLC preparatória para gerar um sólido branco, o composto do título desejado (59 mg). O composto do título, ESI MS (m/z): 453 ($M+H^+$).

b) Ácido {[2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1,3-difenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1,3-difenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 13,3 (s, 1H), 12,7 (s, 1H), 9,09 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,4-6,9 (m, 14 H), 3,99 (d, 2 H, *J* = 6,0 Hz).

EXEMPLO 33

Ácido [(3-cloro-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 3-cloro-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (223 mg, 0,789 mmol), NCS (117 mg, 0,869 mmol) e BzOOBz (10 mg, 0,039 mmol) em tetracloreto de carbono (4 ml) foi refluída por 30 min. A seguir, a reação foi resfriada e concentrada, a mistura resultante foi purificada por coluna para gerar o produto desejado (100 mg). O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 11,8 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 5 H), 7,35 (s, 1H), 4,53 (q, 2 H, *J* = 7,4 Hz), 1,49 (t, 3 H, *J* = 7,4 Hz).

b) Ácido [(3-cloro-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-cloro-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 13,3 (s, 1H), 12,7 (s, 1H), 9,09 (t, 1 H, *J* = 6,2 Hz), 8,36 (s, 1H), 8,09 (s, 1H),

7,8-7,4 (m, 5 H), 3,99 (d, 2 H, J = 6,2 Hz).

EXEMPLO 34

Ácido [(3-cloro-4-hidróxi-7-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 3,7-dicloro-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (270 mg, 0,956 mmol), NCS (269 mg, 2,01 mmol) e BzOOBz (12 mg, 0,048 mmol) em tetracloreto de carbono (4 ml) foi refluída por 30 min. A seguir, a reação foi resfriada e concentrada, a mistura resultante foi purificada por coluna para gerar o produto desejado (173 mg). O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 11,8 (s, 1H), 7,6-7,3 (m, 6 H), 4,52 (q, 2 H, J = 6,8 Hz), 1,47 (t, 3 H, J = 6,8 Hz).

b) Éster etílico de ácido 3-cloro-4-hidróxi-7-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 27(b) a partir do éster etílico de ácido 3,7-dicloro-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 11,67 (s, 1H), 7,6-7,3 (m, 5 H), 7,17 (s, 1H), 4,52 (q, 2 H, J = 6,8 Hz), 2,11 (s, 3H), 1,48 (t, 3 H, J = 6,8 Hz).

c) Ácido [(3-cloro-4-hidróxi-7-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-cloro-4-hidróxi-7-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 13,0 (s, 1H), 12,7 (s, 1H), 8,90 (t, 1 H, J = 6,4 Hz), 7,83 (1 H),

7,56 (s, 5 H), 4,99 (d, 2 H, J = 6,4 Hz), 2,01 (s, 3H).

EXEMPLO 35

Ácido {[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-3-oxo-butírico

Uma mistura de 2-cloro-1-(4-cloro-fenil)-etanona (10,0 g, 52 9 mmol), sal de sódio de acetoacetato de etila (8,85 g, 58,1 mmol) e iodeto de sódio (794 mg, 5,29 mmol) em acetona (100 ml) foi aquecida até o refluxo por 3 h. Após resfriada, a mistura de reação foi concentrada e dividida entre água e cloreto de metileno (CH_2Cl_2). A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio (Na_2SO_4), filtrada e concentrada, para gerar 14,78 g do produto. ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,27-4,16 (m, 3H), 3,74-3,68 (dd, J = 18,4, 8,2 Hz, 1H), 3,51-3,42 (dd, J = 14,8, 5,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

b) Éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-5-(4-cloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura do éster acima (2,0 g, 7,07 mmol), piperonilamina (1,18 g, 7,78 mmol) e monoidrato de ácido toluenossulfônico (67 mg, 0,35 mmol) em tolueno (17 ml) foi refluída por meio de um receptor de Dean-Stark de um dia para o outro (18 h). Após resfriada, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$), solução aquosa de ácido clorídrico (HCl) 0,5 N e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$),

filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluindo com EtOAc 10% - 40% em hexanos) para gerar 2,09 g do produto. MS-(+)-íon: M+1 = 398,0.

c) Éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-bromo-2-bromometil-5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

A uma mistura do éster acima (1,7 g, 4,28 mmol) em tetracloreto de carbono (CCl_4), foram adicionados N-bromossuccinimida (NBS) (1,67 g, 9,42 mmol) e peróxido de benzoíla (52 mg, 0,21 mmol). A mistura resultante foi refluída por 2,5 h. Após resfriada, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado para gerar 2,60 g do produto. ^1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d = 8,6 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,30 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,37 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

d) Éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

A uma mistura gelada do éster acima (2,60 g, 4,68 mmol) e éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético (0,95 g, 4,68 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (14 ml) a 0°C, foi adicionado hidreto de sódio (NaH) (60%, 281 mg, 7,02 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0°C por 1 h. A mistura foi extinta com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl) e extraída com acetato de etila (EtOAc). A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada, para gerar 3,04 g do produto, que foram usados diretamente para

a reação seguinte. MS-(+)-íon: M+Na = 700,90, 698,94.

e) Éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

A uma mistura do éster acima (3,04 g, 4,49 mmol) em tetrahidrofurano (THF) a -78°C, foi adicionada gota a gota uma solução de *terc*-butóxido de potássio (KOtBu) em THF (1 M, 6,55 ml, 6,55 mmol). A mistura resultante foi agitada a -78°C por 10 min e depois em temperatura ambiente por 1 h. Ela foi extinta com ácido acético (1 ml) e concentrada. O resíduo foi tratado com (1/2) (ácido trifluoracético / CH_2Cl_2) (30 ml) e agitado em temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi concentrada e seca *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (150 ml) e neutralizado com trietilamina (NEt_3) (3,9 ml). Ele foi borbulhado com ar por 2 dias, e concentrado. O resíduo foi dividido entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluindo com EtOAc 30% - 90% / hexanos) para gerar 810 mg do produto. MS-(+)-íon: M+1 = 530,92, 528,88.

f) Ácido {[1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura do éster acima (72 mg, 0,14 mmol) e glicina (152 mg, 2,04 mmol) em uma solução de metóxido de sódio (NaOMe) (0,5 M em metanol) foi aquecida em um reator de microondas a 120°C por 30 min. Ela foi concentrada e dissolvida em água (80 ml), extraída com (2/1) EtOAc / hexanos. A camada aquosa foi acidificada por HCl 1 N até o

pH = 3-4, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada, para gerar 71 mg do produto. MS-(+)-íon: M+1 = 560,97, 559,94, 557,91.

EXEMPLO 36

Ácido {[3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 2-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-3-oxo-butírico (do Exemplo 35(a)) e anilina, sob condições análogas às do Exemplo 35(b). MS-(+)-íon: M+1 = 340,0.

b) Éster etílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto do título foi preparado sob condições análogas às do Exemplo 35(c). ^1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,05 (m, 9 H), 4,67 (s, 2H), 4,42 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H).

c) Éster etílico de ácido 4-bromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-5-(4cloro-fenil)-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto do título foi preparado sob condições análogas às do Exemplo 35(d). MS-(+)-íon: M+Na = 642,88, 640,90.

d) Éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

O composto do título foi preparado sob condições análogas às do Exemplo 35(e). MS-(+)-íon: M+1 = 472,92, 470,93.

e) Ácido {[3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

O composto do título foi preparado sob condições análogas às do Exemplo 35(f). MS-(+)-íon: M+1 = 501,95, 499,92.

EXEMPLO 37

Ácido [(1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-hidróxi-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-hidróxi-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

A uma mistura de éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (200 mg, 0,38 mmol) (do Exemplo 35(e)) em EtOAc (4 ml), foram adicionados paládio/carvão (Pd/C) (10% de umidade, contendo 50% de água) (95 mg) e formato de amônio (HCO_2NH_4) (495 mg, 7,86 mmol). A mistura foi refluída por 2 h. Após resfriada, ela foi diluída com EtOAc e depois filtrada através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluindo com EtOAc 30% - 60% / hexanos) para gerar o composto do título 125 mg. MS-(+)-íon: M+1 = 417,13.

b) Ácido [(1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-hidróxi-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado sob condições análogas às do Exemplo 35(f). MS-(+)-íon: M+1 = 446,1.

EXEMPLO 38

Ácido {[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-

acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

A uma mistura de suspensão de éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (320 mg, 0,60 mmol) (do Exemplo 35(e)) em CH_2Cl_2 (3 ml) a 0°C, foram adicionados cloreto de 2,2-dimetil-propionila (87,34 mg, 0,73 mmol) e trietilamina (122 mg, 1,20 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 h. Ela foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com solução aquosa de HCl 0,1 N, água e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluindo com EtOAc 5% - 20% em CH_2Cl_2) para gerar 361 mg do composto do título. MS-(+)-íon: M+1 = 614,98, 613,02.

b) Éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

A uma mistura do éster acima (160 mg, 0,26 mmol) em DMF (2,6 ml), foram adicionados tetrabutil-estanho (93%, 388 mg, 1,04 mmol) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27 mg, 0,04 mmol). A mistura resultante foi agitada a 130°C por 2 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e filtrada. O filtrado foi lavado com água e salmoura, seco sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrado, para gerar 125 mg do produto do título. MS-(+)-íon: M+1 = 535,13.

c) Éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-

c]piridina-5-carboxílico

A uma mistura do éster acima (120 mg, 0,22 mmol) em MeOH (3 ml), foi adicionada uma solução de metóxido de sódio (NaOMe) (0,5 N em MeOH) (2,64 ml, 1,32 mmol). A mistura resultante foi refluída por 2 h e concentrada. O resíduo foi re-suspenso em água e acidificado até o pH = 4-5 com o uso de uma solução aquosa de HCl 1N, e depois extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada, para gerar 91 mg do composto do título. MS-(+)-íon: M+1 = 437,04.

d) Ácido {[1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

O composto do título foi preparado sob condições análogas às do Exemplo 35(f). MS-(+)-íon: M+1 = 479,99.

EXEMPLO 39

Ácido {[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

A uma mistura de éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (do Exemplo 35 38(a)) (180 mg, 0,29 mmol) em DMF (2,5 ml), foram adicionados tetrametil-estanho (207 mg, 1,16 mmol) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (30 mg, 0,044 mmol). A mistura resultante foi agitada a 130°C por 2 h. A mistura de reação

foi diluída com EtOAc e filtrada. O filtrado foi lavado com água e salmoura, seco sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrado, para gerar 161 mg do produto do título. MS-(+)-íon: M+1 = 549,14.

b) Éster etílico de ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

O composto do título foi preparado sob condições análogas às do Exemplo 38(c). MS-(+)-íon: M+1 = 451,10.

c) Ácido {[1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

O composto do título foi preparado sob condições análogas às do Exemplo 35(f). MS-(+)-íon: M+1 = 494,0.

EXEMPLO 40

Ácido [(4-hidróxi-1,2-difenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-1,2-difenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

A uma mistura de éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (200 mg, 0,42 mmol) (do Exemplo 36(d)) em etanol (12 ml) e DMF (3 ml), foi adicionado Pd/C (10% de umidade, contendo 50% de água) (120 mg), e ela foi agitada sob atmosfera de hidrogênio (pressão de balão) por 30 h. A mistura de reação foi filtrada através de um bloco de celite, e enxaguada com EtOAc. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em gel de sílica (eluindo com EtOAc 25% - 50% / hexanos) para gerar o composto do título 42 mg. MS-(+)-íon: M+1 = 359,04.

b) Ácido [(4-hidróxi-1,2-difenil-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado sob condições análogas às do Exemplo 35(f). MS-(+)-íon: M+1 = 388,11.

EXEMPLO 41

Ácido {[2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-3-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (do Exemplo 36(d)), sob condições análogas às do Exemplo 38(a). MS-(+)-íon: M+1 = 557,01, 555,02.

b) Éster etílico de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-3-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

O composto do título foi preparado sob condições análogas às do Exemplo 39(a). MS-(+)-íon: M+1 = 491,07.

c) Éster etílico de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-3-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

O composto do título foi preparado sob condições análogas às do Exemplo 38(c). MS-(+)-íon: M+1 = 393,3.

d) Ácido {[2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-3-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

O composto do título foi preparado sob condições análogas às do Exemplo 35(f). MS-(+)-íon: M+1 = 463,03.

EXEMPLO 42

Ácido [(7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-

carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-bromometil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico (5,04 g, 0,02 mol), N-bromossuccinimida (3,8 g, 0,02 mol) e peróxido de benzoíla (247 mg, 1 mmol) em tetracloreto de carbono (60 ml) foi refluída por 17 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi lavado com água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (6,55 g): ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 7,94 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 4,98 (s, 3H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS: (+) m/z 326,0, 328,0 (M+1, ^{79}Br/^{81}Br).

b) Éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-fenil-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromometil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico (5,29 g, 16,3 mmol), éster etílico de ácido (2,4-dimetóxi-benzilamino)-acético (4,12 g, 16,3 mmol) e carbonato de potássio (3,37 g, 24,4 mmol) em dimetilformamida anidra (50 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 16 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o

composto do título como um óleo amarelo (5,72 g): MS: (+) m/z 499,0 ($M+H^+$), 521,2 ($M+Na^+$).

c) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-tiazolo [4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução amarela de éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-fenil-tiazol-5-carboxílico (5,60 g, 0,01 mol) em THF (45 ml), foi adicionado 1 M de *terc*-butóxido de potássio (KOtBu) em THF (24,7 ml, 0,02 mmol) a -78°C, e rapidamente surgiu uma suspensão vermelho escura. A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 2 h, antes de ser extinta com cloreto de amônio aquoso, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar éster etílico de ácido 5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico como um óleo amarelo (4,63 g). Ele foi dissolvido em diclorometano (40 ml) e foi adicionado cloreto de tionila (1,12 ml, 0,02 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3,5 h, antes de ser extinta com bicarbonato de sódio saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (2,74 g): ^1H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 11,52 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 4,58 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,53 (t, J =

7,0 Hz, 3H); MS: (+) m/z 301,0 (M+1).

d) Ácido [(7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (63 mg, 0,21 mmol) e glicina (317 mg, 4,22 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (8 ml) foi refluída por 3 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Foi adicionada água (20 ml), e a suspensão foi ajustada até o pH = 10 com HCl 1 N (3 ml). A mistura foi extraída duas vezes com diclorometano e a camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (1,5 ml). O precipitado branco foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (36 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,49 (br s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 4,03 (d, J = 5,8 Hz, 2H); MS: (+) m/z 329,9 (M+1).

EXEMPLO 43

Ácido [(7-hidróxi-2,4-difenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (81 mg, 0,27 mmol), N-bromossuccinimida (50 mg, 0,30 mmol) e peróxido de benzoíla (3,2 mg, 0,01 mmol) em tetracloreto de carbono (2 ml) foi refluída por 4 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio

anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica, com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido branco (73 mg): MS: (+) m/z 376,9, 378,9 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$), MS: (-) m/z 377,1, 379,1 (M-1, $^{79}Br/^{81}Br$).

b) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2,4-difenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (81 mg, 0,21 mmol), ácido fenilborônico (34 mg, 0,28 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (25 mg, 0,02 mmol) e carbonato de potássio (89 mg, 0,64 mmol) em dioxano (3 ml) e água (12 µl) foi refluída por 22 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido branco (29 mg): ^1H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 11,46 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,14 (m, 2H), 7,53 (m, 6H), 4,56 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

c) Ácido [(7-hidróxi-2,4-difenil-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2,4-difenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (45 mg, 0,12 mmol) e glicina (179 mg, 2,38 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (4,5 ml) foi refluída por quatro dias, antes

de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (20 ml) e extraído duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (3 ml). A suspensão foi extraída com acetato de etila (2 x 25 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (47 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,46 (t, 1H), 8,68 (m, 2H), 8,22 (m, 2H), 7,65 (m, 6H), 4,09 (m, 2H); MS: (+) m/z 406,0 (M+1).

EXEMPLO 44

Ácido [(7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (301 mg, 0,80 mmol), tetrametil-estanho (442 µl, 3,18 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (56 mg, 0,08 mmol) em dimetilformamida (5 ml) foi agitada a 130°C por 30 min, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água, filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido branco (218 mg): ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 11,39 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 4,57 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,52 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

b) Ácido [(7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (159 mg, 0,51 mmol) e glicina (760 mg, 1,01 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (19,2 ml) foi refluída por três dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (50 ml) e extraído duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (12 ml). O precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (127 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,01 (br s, 1H), 9,24 (br s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 4,03 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H); MS: (+) m/z 344,0 (M+1).

EXEMPLO 45

Ácido 2-(S)-[(7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-propiônico

a) Ácido 2-[(7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-propiônico

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) e L-alanina (146 mg, 1,63 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (2,6 ml) foi aquecida a 120°C em um vaso de micro-ondas por 3 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Foi adicionada água ao resíduo, e ele foi extraído quatro vezes com diclorometano, até não haver manchas de UV na camada de diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até

o pH = 3 com HCl 1 N (2 ml). A suspensão foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (22 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 12,98 (br s, 1H), 9,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,61 (m, 3H), 4,54 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,49(d, J = 7,4 Hz, 3H); MS: (+) m/z 358,04 (M+1).

EXEMPLO 46

Ácido {[7-hidróxi-2-(4-trifluormetil-fenil)-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(4-trifluormetil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-tiazol-5-carboxílico (1,00 g, 3,18 mmol), N-bromossuccinimida (594 mg, 3 34,mol) e peróxido de benzoíla (77 mg, 0,32 mmol) em tetracloreto de carbono (15 ml) foi refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um óleo amarelo (1,32 g, o produto é 80% puro por ^{1}H RMN, e as impurezas são material de partida e composto dibromado); MS: (+) m/z 393,9, 395,9 (M+1, ^{79}Br/^{81}Br).

b) Éster etílico de ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-2-(4-trifluormetil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(4-trifluormetil-fenil)-tiazol-5-carboxílico (1,05 g, 2,67

mmol), éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético (540 mg, 2,66 mmol) e hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 128 mg, 3,2 mmol) em dimetilformamida anidra (10 ml) foi agitada a 0°C por duas horas e em temperatura ambiente por meia hora, antes de ser extinta com salmoura. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (319 mg): MS: (+) m/z 538,39 ($M+Na^+$).

c) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(4-trifluormetil-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma mistura de éster etílico de ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-2-(4-trifluormetil-fenil)-tiazol-5-carboxílico (302 mg, 0,58 mol) em THF (5 ml), foi adicionada gota a gota uma solução de 1 M KOtBu em THF (702 µl, 0,70 mmol) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 15 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 1,5 h, antes de ser extinta com salmoura, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* até uma espuma amarela (469 mg). Ela foi dissolvida em diclorometano (10 ml), e foi adicionado TFA (2,5 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h, antes de ser concentrada *in vacuo*. Ela foi re-dissolvida em diclorometano, e trietilamina (923 µl) foi adicionada. A mistura foi agitada sob ar de um dia para o outro, antes de ser dividida entre

diclorometano e água; a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido branco (257 mg): MS: (+) m/z 330,0 (M+1).

d) Ácido {[7-hidróxi-2-(4-trifluormetil-fenil)-tiazolo [4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(4-trifluormetil-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (40 mg, 0,11 mmol) e glicina (162 mg, 2,16 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (4,1 ml) foi refluída por quatro dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Água (20 ml) e HCl 1 N (1,5 ml) foram adicionados, e a mistura foi extraída duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (1,5 ml). A suspensão foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (34 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,48 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 4,03 (d, J = 5,8 Hz, 2H); MS: (+) m/z 329,9 (M+1).

EXEMPLO 47

Ácido {[2-(4-cloro-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(4-cloro-

fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (2,50 g, 8,88 mmol), N-bromossuccinimida (2,13 g, 12,0 mmol) e peróxido de benzoíla (150 mg, 0,62 mmol) em tetracloreto de carbono (50 ml) foi refluída por 24 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (3,23 g, o produto é 69% puro por ^{1}H RMN; as impurezas são material de partida e composto dibromado): ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 7,90 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 4,96 (s, 3H), 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

b) Éster etílico de ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico (2,22 g, 6,18 mmol), éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético (1,32 g, 6,48 mmol) e hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 296 mg, 7,4 mmol) em dimetilformamida anidra (30 ml) foi agitada a 0°C por uma hora e em temperatura ambiente por quatro horas, antes de ser extinta com salmoura. A mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (964 mg): ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 7,87

(d, 2H), 7,39 (d, 2H), 4,99 (m, 2H), 4,21 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (t, 3H).

c) Éster etílico de ácido 2-(4-cloro-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma mistura de éster etílico de ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-2-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico (964 mg, 2,00 mol) em THF (7,2 ml), foi adicionada gota a gota uma solução de 1 M de KOtBu em THF (2,8 ml, 0,02 mmol) a -78°C. A solução vermelha foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por duas horas, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar um óleo amarelo. Ele foi dissolvido em diclorometano (4 ml), e foi adicionado TFA (1 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h, antes de ser concentrada *in vacuo*. Ela foi re-dissolvida em diclorometano, e trietilamina (1,4 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada sob ar de um dia para o outro, antes de ser dividida entre acetato de etila e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido branco (59 mg): MS: (+) m/z 335,0 (M+1).

d) Ácido {[2-(4-cloro-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(4-cloro-

fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (58 mg, 0,17 mmol) e glicina (259 mg, 3,45 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (6,6 ml) foi refluída por três dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Foi adicionada água (20 ml), e a mistura foi extraída com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 2 com HCl 1 N. A suspensão foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (11 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,44 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,02 (d, 2H); MS: (+) m/z 364,0 (M+1).

EXEMPLO 48

Ácido {[7-hidróxi-2-(4-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(4-metóxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (1,41 g, 5,09 mmol), N-bromossuccinimida (951 mg, 5,34 mmol) e peróxido de benzoíla (62 mg, 0,25 mmol) em tetracloreto de carbono (20 ml) foi refluída por 15 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água; a camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (1,71 g): MS: (+) m/z 355,96, 357,96 (M+1, ^{79}Br/^{81}Br).

b) Éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-

etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-(4-metoxifenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico (1,70 g, 4,78 mmol), éster etílico de ácido (2,4-dimetóxi-benzilamino)-acético (1,21 g, 4,78 mmol) e carbonato de potássio (992 mg, 7,18 mmol) em dimetilformamida anidra (15 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (5,72 g): MS: (+) m/z 529,10 ($M+H^+$), 551,20 ($M+Na^+$).

c) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(4-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução amarela de éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico (1,35 g, 2,56 mmol) em THF (10 ml), foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (5,6 ml, 5,63 mmol) a -78°C, e rapidamente surgiu uma suspensão vermelho escura. A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 2 h, antes de ser extinta com cloreto de amônio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar um óleo amarelo (1,16 g). Ele foi dissolvido em diclorometano (10 ml), e cloreto de tionila (348 µl) foi adicionado gota a

gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 h, antes de ser extinta com bicarbonato de sódio saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (479 mg): ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 11,50 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 4,58 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS: (+) m/z 331,01 (M+1).

d) Ácido {[7-hidróxi-2-(4-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(4-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (76 mg, 0,23 mmol) e glicina (345 mg, 4,59 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (8,7 ml) foi refluída por 3 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Foi adicionada água (20 ml), e a suspensão foi ajustada até o pH = 10 com HCl 1 N (3 ml). A mistura foi extraída com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (5 ml). A suspensão foi extraída com 2-isopropanol/clorofórmio (1:3, 50 ml). A camada orgânica foi concentrada e seca *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (25 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 12,28 (s, 1H), 9,42 (t, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H); MS: (+) m/z 359,94 (M+1), (-) m/z 357,92 (M-1).

EXEMPLO 49

Ácido {[2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de 4-flúor-tiobenzamida (1,25 g, 8,04 mmol) e éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (1,1 ml, 8,20 mmol) em etanol (18 ml) foi aquecida e refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (1,99 g): MS: (+) m/z 266,03 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (1,95 g, 7,35 mmol), N-bromossuccinimida (1,37 g, 7,71 mol) e peróxido de benzoíla (89 mg, 0,37 mmol) em tetracloreto de carbono (20 ml) foi refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um óleo amarelo (2,38 g); MS: (+) m/z 343,93, 345,96 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$).

c) Éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-(4-fluorfenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carboxílico (2,02 g, 5,89 mmol), éster etílico de ácido (2,4-dimetóxi-benzilamino)-acético (1,49 g, 5,89 mmol) e carbonato de potássio (1,22 g, 8,83 mmol) em dimetilformamida anidra (15 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (2,39 g): MS: (+) m/z 539,22 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução de éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-(4-flúor-fenil)-tiazol-5-carboxílico (2,31 g, 4,47 mmol) em THF (16 ml), foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (9,8 ml, 9,84 mmol) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 2 h, antes de ser extinta com cloreto de amônio aquoso, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar um óleo amarelo (2,00 g). Ele foi dissolvido em diclorometano (16 ml), e cloreto de tionila (617 µl) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 h, antes de ser extinta com bicarbonato de sódio saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água,

salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (947 mg): MS: (+) m/z 318,99 (M+1).

e) Ácido {[2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (81 mg, 0,25 mmol) e glicina (190 mg, 5,07 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (4,0 ml) foi aquecida a 120°C usando um reator de micro-ondas CEM por 1 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dissolvida em água (50 ml) e extraída duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (3 ml). O precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido marrom (66 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,28 (br s, 1H), 9,44 (br s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 4,03 (d, J = 6,2 Hz, 2H); MS: (+) m/z 348,00 (M+1).

EXEMPLO 50

Ácido [(4-etil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-etil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (100 mg, 0,26 mmol), tetraetil-estanho (106 µl, 0,52 mmol) e

dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (19 mg, 0,03 mmol) em dimetilformamida (2,5 ml) foi agitada a 130°C por 1H, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água e filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido branco (57 mg): MS: (+) m/z 328,99 (M+1).

b) Ácido [(4-etil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-etil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (57 mg, 0,17 mmol) e glicina (259 mg, 3,45 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (6,5 ml) foi refluída por 21 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (10 ml) e extraído duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (5 ml). O precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (50 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,04 (br s, 1H), 9,22 (br s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 4,05 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,28 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,8 Hz, 3H); MS: (+) m/z 357,97 (M+1), (-) m/z 355,95 (M-1).

EXEMPLO 51

Ácido [(7-hidróxi-2-fenóxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-metil-2-fenóxi-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico (1,89 g, 7,57 mmol), fenol (855 mg, 9,09 mmol) e carbonato de potássio (1,36 g, 9,84 mmol) em dimetilformamida (18 ml) foi aquecida a 95°C por 15 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e água; a camada orgânica foi lavada com água, hidróxido de sódio aquoso (2x), salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (1,32 g): MS: (+) m/z 264,0 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 4-bromometil-2-fenóxi-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-metil-2-fenóxi-tiazol-5-carboxílico (1,31 g, 4,99 mmol), N-bromossuccinimida (905 mg, 5,08 mmol) e peróxido de benzoíla (60 mg, 0,25 mmol) em tetracloreto de carbono (25 ml) foi refluída por 3 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água; a camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (1,74 g): MS: (+) m/z 342,0, 344,0 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$).

c) Éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-fenóxi-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromometil-2-fenóxi-tiazol-5-carboxílico (1,71 g, 5,01 mmol), éster etílico de ácido (2,4-dimetóxi-benzilamino)-acético (1,33 g, 5,24 mmol) e carbonato de potássio (1,04 g, 7,52 mmol) em dimetilformamida anidra (15 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 17 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (1,60 g): MS: (+) m/z 514,93 (M+1).

d) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenóxi-tiazolo [4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução amarela de éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-fenóxi-tiazol-5-carboxílico (1,58 g, 3,07 mmol) em THF (12 ml), foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (6,8 ml, 6,76 mmol) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 2 h, antes de ser extinta com cloreto de amônio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar um óleo vermelho (1,18 g). Ele foi dissolvido em diclorometano (8 ml), e cloreto de tionila (272 µl) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3,5 h, antes de ser extinta com bicarbonato de sódio saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada

com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (313,2 mg): MS: (+) m/z 317,00 (M+1).

e) Ácido [(7-hidróxi-2-fenóxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenóxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (81 mg, 0,26 mmol) e glicina (386 mg, 5,14 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (9,8 ml, 4,88 mmol) foi refluída por 3 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água e extraído com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (7,3 ml). A suspensão foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, concentrada *in vacuo* e purificada em uma coluna de C18 reversa com um gradiente de TFA 0,1% em água e TFA 0,1% em acetonitrila, para gerar o composto do título como um sólido marrom (49 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,16 (s, 1H), 9,39 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 4,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H); MS: (+) m/z 346,00 (M+1).

EXEMPLO 52

Ácido {[7-hidróxi-2-(metil-fenil-amino)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-metil-2-(metil-fenil-amino)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de 1-metil-1-fenil-tiouréia (5,03 g, 30,3

mmol) e éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (4,4 ml, 31,8 mmol) em etanol (18 ml) foi refluída por 20 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*, para gerar o composto do título como um sólido marrom (7,39 g): MS: (+) m/z 277,0 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(metil-fenil-amino)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-metil-2-(metil-fenil-amino)-tiazol-5-carboxílico (3,32 g, 12,0 mmol), N-bromossuccinimida (2,35 g, 13,2 mol) e peróxido de benzoíla (291 mg, 1,2 mmol) em tetracloreto de carbono (45 ml) foi refluída por 17 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo: MS: (+) m/z 354,9, 356,9 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$).

c) Éster etílico de ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-2-(metil-fenil-amino)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(metil-fenil-amino)-tiazol-5-carboxílico (974 mg, 2,75 mmol), éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético (559 mg, 2,75 mmol) e hidreto de sódio (60% em óleo

mineral, 132 mg, 3,30 mmol) em dimetilformamida anidra (10 ml) foi agitada a 0°C por duas horas e em temperatura ambiente por 18 h, antes de ser extinta com salmoura. Ela foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (652 mg): MS: (+) m/z 500,0 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(metil-fenil-amino)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-2-(metil-fenil-amino)-tiazol-5-carboxílico (632 mg, 1,32 mol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de 1 M de KOtBu em THF (1,85 ml, 1,85 mmol) a -78°C. A solução vermelha foi agitada a -78°C por 10 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 50 min, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar éster 6-etílico de éster 5-*terc*-butílico de ácido 7-oxo-2-(4-trifluormetil-fenil)-6,7-diidro-4H-tiazolo[4,5-c]piridina-5,6-dicarboxílico como um óleo amarelo (227 mg). Ele foi dissolvido em diclorometano (40 ml) e TFA (1,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h, antes de ser concentrada *in vacuo*. Ela foi re-dissolvida em diclorometano, trietilamina (336 µl) foi adicionado. A mistura foi agitada sob ar de um dia para

o outro, antes de ser dividida entre diclorometano e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido branco (31 mg): MS: (+) m/z 369,0 (M+1).

e) Ácido {[7-hidróxi-2-(metil-fenil-amino)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(metil-fenil-amino)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (87 mg, 0,26 mmol) e glicina (399 mg, 5,31 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (10,1 ml) foi refluída por três dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dissolvida em água (20 ml) e extraída duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (6,5 ml). O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco sob vacuo para gerar o composto do título como um sólido branco (77 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,18 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,57 (m, 5H), 3,95 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H); MS: (+) m/z 359,0 (M+1).

EXEMPLO 53

Ácido [(7-hidróxi-2-fenilamino-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-metil-2-fenilamino-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de feniltiouréia (5,04 g, 33,1 mmol) e éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (4,8 ml, 34,8 mmol) em etanol (50 ml) foi refluída por 19 h, antes de ser

resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (8,18 g): MS: (+) m/z 263,0 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil-fenil-amino)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-metil-2-fenilamino-tiazol-5-carboxílico (2,00 g, 7,65 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butila (1,84 g, 8,41 mmol), 4-dimetilaminopiridina (47 mg, 0,38 mmol) e trietilamina (1,6 ml, 11,5 mmol) em diclorometano (30 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, antes de ser dividida entre diclorometano e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (2,64 g): MS: (+) m/z 263,1 (M+1-Boc).

c) Éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(*terc*-butoxicarbonil-fenil-amino)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil-fenil-amino)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (1,61 g, 4,45 mmol), N-bromossuccinimida (833 mg, 4,68 mol) e peróxido de benzoíla (54 mg, 0,22 mmol) em tetracloreto de carbono (30 ml) foi refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com

solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (1,61 g); MS: (+) m/z 341,0, 343,0 (M+1-Boc, $^{79}Br/^{81}Br$).

d) Éster etílico de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil-fenil-amino)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(*terc*-butoxicarbonil-fenil-amino)-tiazol-5-carboxílico (451 mg, 1,02 mmol), éster etílico de ácido (2,4-dimetóxi-benzilamino)-acético (260 mg, 1,02 mmol) e carbonato de potássio (213 g, 1,54 mmol) em dimetilformamida anidra (4 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido branco (562 mg): MS: (+) m/z 614,13 (M+1).

e) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenilamino-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução de éster etílico de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil-fenil-amino)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico (398 mg, 0,65 mmol) em THF (4 ml) foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (1,4 ml, 1,43 mmol) a -78°C.

A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 2,5 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar um óleo amarelo (203 mg). Ela foi dissolvida em diclorometano (3 ml), e 2 M de cloreto de tionila em diclorometano (528 µl) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 h, antes de ser extinta com bicarbonato de sódio saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (8 ml), foi adicionado ácido trifluoracético (0,5 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por meia hora, antes de ser concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre diclorometano e bicarbonato de sódio saturado, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (48 mg): MS: (+) m/z 316,00 (M+1); MS: (-) m/z 314,00 (M-1).

f) Ácido [(7-hidróxi-2-fenilamino-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenilamino-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (39 mg, 0,12 mmol) e glicina (186 mg, 2,48 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (4,7 ml) foi refluída por 22 h,

antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dissolvida em água (20 ml) e extraída duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (3,5 ml). A suspensão foi extraída com acetato de etila (2 x 30 ml) e clorofórmio/isopropanol (3:1, 40 ml). A camada orgânica foi combinada e seca *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido marrom (35 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 12,99 (br s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,25 (t, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,09 (t, 1H), 4,00 (d, J = 6,3 Hz, 2H); MS: (+) m/z 345,07 (M+1).

EXEMPLO 54

Ácido [(7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 5-metil-2-fenil-tiazol-4-carboxílico

A uma solução de ácido 2-cetobutírico (25 g, 0,24 mol) em etanol, foi adicionado cloreto de tionila (89 ml, 1,22 mol). A mistura foi refluída por 7,5 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre diclorometano e água, a camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado; a seguir, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (80 ml), foram adicionados clorofórmio (40 ml) e brometo de cobre (II) (35 g), e a mistura foi refluída por 18 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e concentrada *in vacuo*, para gerar um líquido marrom (16,2 g) que foi refluído com tiobenzamida (8,5 g, 0,06 mol) em

etanol (80 ml) por 20 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (7,8 g): MS: (+) m/z 247,9 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 5-bromometil-2-fenil-tiazol-4-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 5-metil-2-fenil-tiazol-4-carboxílico (7,76 g, 0,03 mol), N-bromossuccinimida (5,87 g, 0,03 mol) e peróxido de benzoíla (761 mg, 3,30 mmol) em tetracloreto de carbono (130 ml) foi refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (10,66 g); MS: (+) m/z 325,93, 328,00 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$).

c) Éster etílico de ácido 5-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-fenil-tiazol-4-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 5-bromometil-2-fenil-tiazol-4-carboxílico (596 mg, 1,83 mmol), éster etílico de ácido (2,4-dimetóxi-benzilamino)-acético (511 mg, 2,02 mmol) e carbonato de potássio (380 mg, 2,75 mmol) em dimetilformamida anidra (7 ml) foi agitada em

temperatura ambiente por 20 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido branco (562 mg): MS: (+) m/z 521,1 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução de éster etílico de ácido 5-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-fenil-tiazol-4-carboxílico (200 mg, 0,40 mmol) em THF (3 ml), foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (882 µl, 0,88 mmol) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 1,5 h, antes de ser extinta com cloreto de amônio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar um óleo amarelo (117 mg). Ele foi dissolvido em diclorometano (1,5 ml), e foi adicionado cloreto de tionila (28 µl). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 h. O precipitado sólido foi filtrado e o sólido restante foi dividido entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um

sólido branco (32 mg): MS: (+) m/z 300,96 (M+1).

e) Ácido [(7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico (31 mg, 0,10 mmol) e glicina (78 mg, 1,04 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (1,7 ml) foi aquecida a 120°C usando um reator de micro-ondas CEM por 30 min, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (18 ml) e extraído duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (1,2 ml). O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (25 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,30 (br s, 1H), 9,42 (t, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,67 (m, 3H), 4,02 (d, J = 6,2 Hz, 2H); MS: (+) m/z 330,0 (M+1).

EXEMPLO 55

Ácido {[2-(5-bromo-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-metil-2-piridin-3-il-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de tionicotinamida (10 g, 0,07 mol) e éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (10 ml, 0,07 mol) em etanol (100 ml) foi aquecida no refluxo por 20 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por

cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (12,2 g): MS: (+) m/z 249,0 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(5-bromo-piridin-3-il)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-metil-2-piridin-3-il-tiazol-5-carboxílico (1,5 g, 6,05 mmol), N-bromossuccinimida (2,2 g, 12,40 mol) e peróxido de benzoíla (73 mg, 0,30 mmol) em tetracloreto de carbono (30 ml) foi refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título, que estava contaminado com éster etílico de ácido 2-(5-bromo-piridin-3-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico, como um sólido branco (330 mg); MS: (+) m/z 404,87, 406,93, 408,93 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$).

c) Éster etílico de ácido 2-(5-bromo-piridin-3-il)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(5-bromo-piridin-3-il)-tiazol-5-carboxílico (880 mg, 2,18 mmol), éster etílico de ácido (2,4-dimetóxi-benzilamino)-acético (552 mg, 2,18 mmol) e carbonato de potássio (452 mg, 3,27 mmol) em dimetilformamida anidra (8 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 24 h, antes de ser

extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (495 mg): MS: (+) m/z 600,40, 602,20 ($M+Na^+$, $^{79}Br/^{81}Br$).

d) Éster etílico de ácido 2-(5-bromo-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução de éster etílico de ácido 2-(5-bromo-piridin-3-il)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico (476 mg, 0,82 mmol) em THF (4 ml), foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (1,8 ml, 1,81 mmol) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 2,5 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar um óleo laranja (335 mg). Ele foi dissolvido em diclorometano (4 ml), e foi adicionado cloreto de tionila (918 µl). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 h, antes de ser extinta com bicarbonato de sódio saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de metanol e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (181 mg): MS: (+) m/z 379,93, 380,93 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$); (-) m/z 378,13, 380,13 (M-1, $^{79}Br/^{81}Br$).

e) Ácido {[2-(5-bromo-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(5-bromo-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (49 mg, 0,13 mmol) e glicina (193 mg, 2,57 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (4,9 ml) foi refluída por 36 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dissolvida em água (15 ml) e extraída duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (2 ml). O precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (13 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,34 (br s, 1H), 12,83 (br s, 1H), 9,46 (t, 1H), 9,30(d, 1H), 8,91 (m, 2H), 8,73 (m, 1H), 4,02 (d, J = 5,8 Hz, 2H); MS: (+) m/z 408,93, 410,87 (M+1, ^{79}Br/^{81}Br).

EXEMPLO 56

Ácido [(7-hidróxi-2-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(5-bromo-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (88 mg, 0,23 mmol), formato de amônio (296 mg, 4,63 mmol) e Pd/C 10% (114 mg) em acetato de etila (7 ml) foi refluída por 21 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi lavado com bicarbonato de sódio saturado, água, seco e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de

metanol e diclorometano, seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (27 mg): MS: (+) m/z 302,07 (M+1); (-) m/z 300,27 (M-1).

b) Ácido [(7-hidróxi-2-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (27 mg, 0,09 mmol) e glicina (169 mg, 1,80 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (4,5 ml) foi refluída por 3 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dissolvida em água (15 ml) e extraída duas vezes com éter metil *t*-butílico. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (3,3 ml). O precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (17 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,56 (br s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,66(m, 1H), 4,03 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H); MS: (+) m/z 331,00 (M+1).

EXEMPLO 57

Ácido [(4-butil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-butil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (106 mg, 0,28 mmol), tetrabutil-estanho (198 µl, 0,56 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (20 mg, 0,03 mmol) em dimetilformamida (2 ml) foi agitada a 130°C por 1 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente,

extinta com água e filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido branco (39 mg): MS: (+) m/z 357,07 (M+1).

b) Ácido [(4-butil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-butil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (41 mg, 0,12 mmol) e glicina (175 mg, 2,32 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (4,4 ml) foi refluída por 48 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (20 ml) e extraído duas vezes com éter metil *t*-butílico. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (3,5 ml). O precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (19 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,19 (br s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,63 (m, 3H), 4,05 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS: (+) m/z 386,13 (M+1), (-) m/z 384,13 (M-1).

EXEMPLO 58

Ácido [(7-hidróxi-2-piridin-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-bromo-4-bromometil-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-4-metil-

tiazol-5-carboxílico (5,67 g, 22,68 mmol), N-bromossuccinimida (4,44 g, 24,95 mmol) e peróxido de benzoíla (275 mg, 1,13 mmol) em tetracloreto de carbono (25 ml) foi refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água, a camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (4,46 g): MS: (+) m/z 337,80, 329,93, 331,93 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$).

b) Éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-4-bromometil-tiazol-5-carboxílico (3,57 g, 10,91 mmol), éster etílico de ácido (2,4-dimetóxi-benzilamino)-acético (2,76 g, 10,91 mmol) e carbonato de potássio (2,26 g, 16,36 mmol) em dimetilformamida anidra (25 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 17 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (5,27 g): MS: (+) m/z 523,11, 525,04 ($M+Na^+$, $^{79}Br/^{81}Br$).

c) Éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-4-

{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico (747 mg, 1,49 mmol), tetrabutil-estanho (717 µl, 2,24 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (105 mg, 0,15 mmol) em dimetilformamida (6 ml) foi agitada a 130°C por 5 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água, filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido branco (405 mg): *MS*: (+) m/z 522,27 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-piridin-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução amarela de éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico (506 mg, 1,01 mmol) em THF (6 ml), foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (2,2 ml, 2,22 mmol) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 2 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar um óleo amarelo (306,6 mg). Ela foi dissolvida em diclorometano (4 ml), e 2 M de cloreto de tionila em diclorometano (4 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, antes de ser concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e bicarbonato de sódio

aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (83 mg): MS: (-) m/z 300,20 (M-1).

e) Ácido [(7-hidróxi-2-piridin-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-piridin-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (43 mg, 0,14 mmol) e glicina (214 mg, 2,86 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (5,4 ml, 1,29 mmol) foi refluída por 2 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água e extraído com *terc*-butil éter de metila (2 x 25 ml). A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (4 ml). O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (35 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,16 (br s, 1H), 9,47 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,75 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,8, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 4,03 (d, J = 6,3 Hz, 2H); MS: (+) m/z 331,00 (M+1); (-) m/z 329,00 (M-1).

EXEMPLO 59

Ácido {[2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-4-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-bromo-2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (547

mg, 1,72 mmol), N-bromossuccinimida (321 mg, 1,80 mmol) e peróxido de benzoíla (21 mg, 0,08 mmol) em tetracloreto de carbono (10 ml) foi refluída por 5 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido branco (300 mg): MS: (-) m/z 395,07, 396,93 (M-1, $^{79}Br/^{81}Br$).

b) Éster etílico de ácido 2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-4-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (140 mg, 0,35 mmol), tetrametil-estanho (98 µl, 0,70 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (25 mg, 0,03 mmol) em dimetilformamida (2,5 ml) foi agitada a 130°C por 45 min, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água, filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido branco (66 mg): MS: (+) m/z 333,0 (M+1).

c) Ácido {[2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-4-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(4-flúor-

fenil)-7-hidróxi-4-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico(70 mg, 0,21 mmol) e glicina (317 mg, 4,23 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (8 ml) foi refluída por quatro dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (25 ml) e extraído duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (6 ml). O precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (62 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,01 (br s, 1H), 9,22 (br s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,03 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H); MS: (+) m/z 361,87 (M+1).

EXEMPLO 60

Ácido [(7-hidróxi-2-fenil-4-propil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-4-propil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (152 mg, 0,40 mmol), tetra-n-propiltin (211 µl, 0,80 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (28 mg, 0,04 mmol) em dimetilformamida (2,5 ml) foi agitada a 130°C por 1 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água, filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título

como um sólido branco (79 mg): MS: (+) m/z 343,00 (M+1), MS: (-) m/z 341,00 (M-1).

b) Ácido [(7-hidróxi-2-fenil-4-propil-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-4-propil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (78 mg, 0,23 mmol) e glicina (343 mg, 4,57 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (8,6 ml) foi refluída por três dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (30 ml) e extraído três vezes com éter metil *t*-butílico. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (6 ml). O precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (70 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,02 (br s, 1H), 9,21 (br s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 4,06 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS: (+) m/z 371,93 (M+1).

EXEMPLO 61

Ácido {[7-hidróxi-2-(4-fenóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-metil-2-(4-fenóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de 4-fenóxi-tiobenzamida (1,02 g, 4,43 mmol) e éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (625 µl, 4,52 mmol) em etanol (15 ml) foi refluída por 18 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado; a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro

e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (1,41 g). MS: (+) m/z 340,07 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(4-fenóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-metil-2-(4-fenóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico (1,40 g, 4,14 mmol), N-bromossuccinimida (760 mg, 4,27 mol) e peróxido de benzoíla (50 mg, 0,21 mmol) em tetracloreto de carbono (18 ml) foi refluída por 8 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um óleo amarelo (1,69 g). MS: (+) m/z 417,87, 419,87 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$).

c) Éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-(4-fenóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(4-fenóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico (1,12 g, 2,68 mmol), éster etílico de ácido (2,4-dimetóxi-benzilamino)-acético (737 mg, 2,90 mmol) e carbonato de potássio (555 mg, 4,03 mmol) em dimetilformamida anidra (8 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 20 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (1,20 g). MS: (+)

m/z 613,07 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(4-fenóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução de éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-(4-fenóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico (1,17 g, 1,99 mmol) em THF (8 ml), foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (4,4 ml, 4,38 mmol) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 2 h, antes de ser extinta com cloreto de amônio aquoso, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar um óleo amarelo (953 mg). Ele foi dissolvido em diclorometano (5 ml), e foi adicionado cloreto de tionila (255 µl). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 h, antes de ser extinta com bicarbonato de sódio saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (207 mg). MS: (+) m/z 392,87 (M+1).

e) Ácido {[7-hidróxi-2-(4-fenóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(4-fenóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (75 mg, 0,19 mmol) e glicina (286 mg, 3,81 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (7,2 ml) foi refluída por três

dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Foi adicionada água (75 ml), e o pH foi ajustado até 10 com HCl 1 N (2 ml). A mistura foi extraída com *terc*-butil éter de metila (2 x 30 ml) e diclorometano (30 ml). A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (3 ml). O precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (55 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,45 (br s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,17 (m, 5 H), 4,03 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); MS: (+) m/z 421,07 (M+1). (-) m/z 419,87 (M-1).

EXEMPLO 62

Ácido [(4-ciano-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-ciano-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (124 mg, 0,33 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (15 mg, 0,02 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (18 mg, 0,03 mmol), cianeto de zinco (23 mg, 0,20 mmol) e zinco (3 mg, 0,04 mmol) em dimetilacetamida (0,65 ml) foi agitada a 120°C por 4 h e vinte minutos, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água, filtrada. O filtrado foi dividido entre clorofórmio/isopropanol (3:1) e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de metanol e diclorometano,

para gerar o composto do título como um sólido branco (41 mg). MS: (+) m/z 325,87 (M+1), MS: (-) m/z 324,00 (M-1).

b) Ácido [(4-ciano-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-ciano-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (39 mg, 0,12 mmol) e glicina (182 mg, 2,41 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (4,6 ml) foi refluída por 28 horas, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (15 ml) e extraído duas vezes com éter metil *terc*-butílico. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (3,5 ml). O precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (34 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,73 (br s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,66 (m, 3H), 4,02 (d, J = 6,2 Hz, 2H); MS: (-) m/z 352,82 (M-1).

EXEMPLO 63

Ácido [(7-hidróxi-4-isobutil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-(2-metil-alil)-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (301,5 mg, 0,80 mmol), metaliltri-n-butil-estanho (529 µl, 1,60 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (56 mg, 0,08 mmol) em dimetilformamida (4 ml) foi agitada a 130°C por 45 min, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água, filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica

foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido branco (128 mg). MS: (+) m/z 355,02 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-isobutil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-(2-metil-alil)-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (128 mg, 0,36 mmol) e Pd/C 10% (100 mg) em acetato de etila (12 ml), etanol (3 ml) e ácido fórmico (15 µl) foi hidrogenada a 137,89 kPa por uma semana, antes de ser filtrada, concentrada e dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada de bicarbonato de sódio foi lavada com diclorometano. A camada orgânica foi combinada e lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido branco (35 mg). MS: (+) m/z 356,96 (M+1).

c) Ácido [(7-hidróxi-4-isobutil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-isobutil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (35 mg, 0,10 mmol) e glicina (146 mg, 1,95 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (3,7 ml) foi refluída por 4 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (12

ml) e extraído três vezes com éter metil *t*-butílico. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (2,5 ml). O precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (30 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,18 (br s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 4,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,12 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 2,41 (m, 1H), 0,93 (d, 2H, J = 6,6 Hz); MS: (+) m/z 385,98 (M+1); (-) m/z 383,99 (M-1).

EXEMPLO 64

Ácido {[7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-(3-metóxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de 3-metóxi-tiobenzamida (1,99 g, 11,88 mmol) e éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (1,7 ml, 12,11 mmol) em etanol (20 ml) foi refluída por 18 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado; a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (3,02 g). MS: (+) m/z 277,93 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(3-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(3-metóxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (3,01 g, 10,88 mmol), N-bromossuccinimida (2,03 g, 11,42 mol) e peróxido de benzoíla (132 mg, 0,54 mmol) em tetracloreto de carbono (40 ml) foi refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a

temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido amarelo (3,66 g). MS: (+) m/z 355,92, 357,92 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$).

c) Éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-(3-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(3-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico (2,03 g, 5,71 mmol), éster etílico de ácido (2,4-dimetóxi-benzilamino)-acético (1,45 g, 5,71 mmol) e carbonato de potássio (1,18 g, 8,56 mmol) em dimetilformamida anidra (18 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 16 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (2,31 g). MS: (+) m/z 551,13 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução de éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-(3-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico (2,23 g, 4,22 mmol) em THF (12,6 ml), foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (8,4 ml, 8,43 mmol) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela

temperatura por 2 h, antes de ser extinta com cloreto de amônio aquoso, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar um óleo amarelo (1,85 g). Ele foi dissolvido em diclorometano (8 ml), e foi adicionado cloreto de tionila (421 µl). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 h, antes de o precipitado ser filtrado, lavado com diclorometano gelado (2 ml) e acetato de etila gelado/hexanos (1:1, 20 ml) e seco, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (1,16 mg). MS: (+) m/z 331,48 (M+1).

e) Ácido {[7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (129 mg, 0,39 mmol) e glicina (588 mg, 7,83 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (14,8 ml) foi refluída por 3 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dissolvida em água (50 ml) e extraída duas vezes com éter metil *t*-butílico. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (9 ml). O precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (122 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,48 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,02 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,86(s, 3H); MS: (+) m/z 359,90 (M+1); (-) m/z 357,92 (M-1).

EXEMPLO 65

Ácido [(4-furan-2-il-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-furan-2-il-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (248 mg, 0,66 mmol), 2-(tributil-estanil)furano (414 µl, 1,31 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (46 mg, 0,06 mmol) em dimetilformamida (2,5 ml) foi agitada a 130°C por 25 min, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água, filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido branco (140 mg). MS: (+) m/z 367,00 (M+1).

b) Ácido [(4-furan-2-il-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-furan-2-il-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (78 mg, 0,21 mmol) e glicina (320 mg, 4,26 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (8,1 ml) foi refluída por 4 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Água (100 ml) e HCl 0,1 N (2,5 ml) foram adicionados ao resíduo, e a suspensão foi extraída com diclorometano (3 x 50 ml) e *terc*-butil éter de metila (1 x 50 ml). A solução aquosa amarelo-esverdeada resultante foi acidificada até o pH = 2 com HCl 0,1 N (3,5 ml). A suspensão resultante foi extraída com diclorometano, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in*

vacuo para gerar o composto do título como um sólido amarelo (44 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,17 (t, 1H), 8,25(m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 6,76(m, 1H), 4,08 (d, J = 6,2 Hz, 2H); MS: (+) m/z 395,94 (M+1), (-) m/z 393,94 (M-1).

EXEMPLO 66

Ácido [(7-hidróxi-2-fenil-4-tiazol-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-4-tiazol-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (246 mg, 0,65 mmol), 2-(tributil-estanil)tiazol (410 µl, 1,30 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (46 mg, 0,06 mmol) em dimetilformamida (3 ml) foi agitada a 130°C por uma hora, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água, filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos. Frações contendo o composto do título foram concentradas e re-purificadas por TLC preparatória com um gradiente de metanol, diclorometano e ácido acético, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (29 mg). MS: (+) m/z 383,87 (M+1), m/z 406,00 ($M+Na^+$).

b) Ácido [(7-hidróxi-2-fenil-4-tiazol-2-il-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-

fenil-4-tiazol-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (25 mg, 0,06 mmol) e glicina (96 mg, 1,28 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (2,4 ml) foi refluída por 3 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dissolvida em água (25 ml) e extraída com diclorometano (2 x 50 ml). A solução aquosa restante foi acidificada até o pH = 2 com HCl 0,1 N (1,8 ml). A suspensão resultante foi extraída com isopropanol/clorofórmio (50 ml, 1:3) diclorometano, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo*, para gerar um sólido amarelo, que foi posteriormente purificado por MPLC em uma coluna C18, com um gradiente de ácido fórmico, acetonitrila e água, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (8 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 8,21 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 6,51 (m, 1H), 4,10 (d, J = 5,4 Hz, 2H); MS: (+) m/z 413,22 (M+1).

EXEMPLO 67

Ácido {[7-hidróxi-2-(2-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-bromo-4-bromometil-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico (5,67 g, 22,68 mmol), N-bromossuccinimida (4,44 g, 24,95 mmol) e peróxido de benzoíla (275 mg, 1,13 mmol) em tetracloreto de carbono (25 ml) foi refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água; a camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio

anidro e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um sólido branco (4,46 g): MS: (+) m/z 337,80, 329,93, 331,93 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$).

b) Éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-4-bromometil-tiazol-5-carboxílico (3,57 g, 10,91 mmol), éster etílico de ácido (2,4-dimetóxi-benzilamino)-acético (2,76 g, 10,91 mmol) e carbonato de potássio (2,26 g, 16,36 mmol) em dimetilformamida anidra (25 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 17 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (5,27 g): MS: (+) m/z 523,11, 525,04 ($M+Na^+$, $^{79}Br/^{81}Br$).

c) Éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-(2-metoxifenil)-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico (747 mg, 1,49 mmol), ácido 2-metoxifenilborônico (663,3 mg, 4,36 mmol), carbonato de césio (2,13 g, 4,76 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina) paládio (252 mg, 0,16 mmol) em dioxano (7 ml) foi refluída por 5 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água e filtrada. O filtrado foi dividido entre

acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (1,07 g). MS: (+) m/z 551,20 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(2-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução amarela de éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-(2-metóxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico (1,07 g, 2,02 mmol) em THF (6 ml), foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (4 ml, 4,05 mmol) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 2 h, antes de ser extinta com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vácuo*, para gerar uma espuma amarela (790 mg). Ela foi dissolvida em diclorometano (4 ml), e foi adicionado cloreto de tionila (179 µl). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 h, antes de ser filtrada, lavada com diclorometano (1 ml), acetato de etila gelado/hexanos (1:1, 20 ml) e seca, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (83 mg). MS: (+) m/z 331,26 (M+1).

e) Ácido {[7-hidróxi-2-(2-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(2-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (120 mg, 0,36 mmol) e glicina (546 mg, 7,27 mmol) em 0,5 M de

metóxido de sódio/metanol (13,8 ml, 6,91 mmol) foi refluída por 3 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (25 ml) e extraído com *terc*-butil éter de metila (2 x 25 ml). A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (9 ml). A geléia resultante foi extraída com diclorometano e acetato de etila. A camada orgânica foi combinada, lavada com salmoura e seca *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (94 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,39 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,03 (d, 2H); MS: (+) m/z 360,25 (M+1).

EXEMPLO 68

Ácido [(7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico (2,10 g, 7,01 mmol), N-bromossuccinimida (1,31 g, 7,36 mmol) e peróxido de benzoíla (84,9 mg, 0,35 mmol) em tetracloreto de carbono (40 ml) foi refluída por 2 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido branco (1,89 g). MS: (+) m/z 379,18, 381,18 (M+1, ^{79}Br/^{81}Br).

b) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico (217 mg, 0,80 mmol), tetrametil-estanho (318 µl, 2,30 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (52 mg, 0,07 mmol) em dimetilformamida (3 ml) foi agitada a 130°C por 100 min, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água, filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (105 mg). MS: (+) m/z 315,29 (M+1).

c) Ácido [(7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[5,4-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico (105 mg, 0,33 mmol) e glicina (500 mg, 6,65 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (12,6 ml) foi refluída por 3 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (30 ml) e extraído duas vezes com éter metil *t*-butílico. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (9 ml). O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (25 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,08 (br s, 1H), 9,22 (t, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,61 (m, 3H), 4,02 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H); MS: (+) m/z

344,26 (M+1).

EXEMPLO 69

Ácido {[2-(4-ciano-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-(4-ciano-fenil)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico (1,19 g, 2,39 mmol), ácido 4-cianofenilborônico (702 mg, 4,77 mmol), carbonato de césio (2,33 g, 7,16 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (221 mg, 0,19 mmol) em dioxano (8 ml) foi refluída por 18 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água e filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (448 mg). MS: (+) m/z 524,30 ($M+H^+$).

b) Éster etílico de ácido 2-(4-ciano-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução amarela de éster etílico de ácido 2-(4-ciano-fenil)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico (448 mg, 0,86 mmol) em THF (2,6 ml), foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (1,7 ml, 1,71 mmol) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente, e agitada naquela temperatura por 80 min, antes de ser extinta com água e

extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar uma espuma amarela (326 mg). Ela foi dissolvida em diclorometano (2 ml), e foi adicionado cloreto de tionila (85 µl). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 h, antes de ser filtrada, lavada com acetato de etila/hexanos (1:1, 15 ml) e seca, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (200 mg). MS: (+) m/z 326,28 (M+1), MS: (-) m/z 324,24 (M-1).

c) Ácido {[2-(4-ciano-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(4-ciano-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (111 mg, 0,34 mmol) e glicina (512 mg, 6,82 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (13 ml, 6,48 mmol) foi refluída por 45 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (35 ml) e extraído com *terc*-butil éter de metila (2 x 25 ml). A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (9 ml). A suspensão foi extraída com clorofórmio/isopropanol (3:1, 35 ml). A suspensão orgânica foi concentrada, lavada com água e seca *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido marrom (52 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,52 (t, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,00 (d, 2H, J = 5,8 Hz); MS: (+) m/z 355,22 (M+1).

EXEMPLO 70

Ácido [(7-hidróxi-2,4-difenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2,4-difenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico (202 mg, 0,53 mmol), ácido fenilborônico (130 mg, 1,07 mmol), carbonato de césio (522 mg, 1,60 mmol) e tetrakis (trifenilfosfina)paládio (62 mg, 0,05 mmol) em dioxano (2,8 ml) foi refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água e filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (93 mg). MS: (+) m/z 377,27 ($M+H^+$).

b) Ácido [(7-hidróxi-2,4-difenil-tiazolo[5,4-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2,4-difenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico (93 mg, 0,25 mmol) e glicina (372 mg, 4,95 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (9,4 ml) foi refluída por 4 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (50 ml) e extraído duas vezes com éter metil *t*-butílico. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (7 ml). O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (79 mg). ^1H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,28 (br s, 1H), 9,42 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 8,16 (m, 4H), 7,62 (m,

6H), 4,07 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz); MS: (+) m/z 406,27 (M+1).

EXEMPLO 71

Ácido {[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]metil}-tiazol-5-carboxílico (1,04 g, 2,08 mmol), ácido 3-cloro-4-fluorfenilborônico (726 mg, 4,16 mmol), carbonato de césio (2,04 g, 6,25 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (241 mg, 0,21 mmol) em dioxano (7 ml) foi refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água e filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (649 mg). MS: (+) m/z 551,26 ($M+H^+$).

b) Éster etílico de ácido 2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução amarela de éster etílico de ácido 2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil) etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico (615 mg, 1,12 mmol) em THF (3,4 ml), foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (2,2 ml, 2,24 mmol) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 20 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 2 h, antes de ser extinta

com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar um óleo amarelo (523 mg). Ele foi dissolvido em diclorometano (3 ml), e foi adicionado cloreto de tionila (114 µl). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 h, antes de ser filtrada, lavada com diclorometano (1 ml), acetato de etila gelado/hexanos (1:1, 20 ml) e seca, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (140 mg). MS: (+) m/z 353,24 (M+1).

c) Ácido {[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (101 mg, 0,29 mmol) e glicina (429 mg, 5,72 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (10,9 ml, 5,43 mmol) foi refluída por 4 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (100 ml) e extraído com diclorometano (3 x 50 ml). A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (6,5 ml). O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido marrom (58 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,50 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 4,03 (d, 2H, J = 5,8 Hz); MS: (+) m/z 382,19 (M+1).

EXEMPLO 72

Ácido [(4-benzil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-benzil-7-hidróxi-2-fenil-

tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico (351 mg, 0,93 mmol), B-benzil-9-BBN (4,6 ml, 2,3 mmol, 0,5 M em THF), fosfato de potássio (592 mg, 2,79 mmol), (2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxibifenil) (76 mg, 0,18 mmol) e acetato de paládio (21 mg, 0,09 mmol) em dimetilformamida (1 ml) foi refluída por 20 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e água. A mistura foi filtrada, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (65 mg). MS: (+) m/z 391,29 ($M+H^+$).

b) Ácido [(4-benzil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-benzil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico (48 mg, 0,12 mmol) e glicina (185 mg, 2,46 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (4,7 ml) foi refluída por 45 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (15 ml) e extraído duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (3,5 ml). O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (38 mg). ^1H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,13 (br s, 1H), 9,34 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,08 (m, 2H),

7,58 (m, 3H), 7,33 (m, 5H), 4,36 (s, 2H), 4,06 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz); MS: (+) m/z 420,29 (M+1), MS: (-) m/z 418,29 (M-1).

EXEMPLO 73

Ácido {[7-hidróxi-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico (230 mg, 0,61 mmol), ácido 4-morfolinofenilborônico (252 mg, 1,22 mmol), carbonato de césio (596 mg, 1,83 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)-paládio (70 mg, 0,06 mmol) em dioxano (3 ml) foi refluída por 18 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água e filtrada. O filtrado foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido branco (57 mg). MS: (+) m/z 462,35 ($M+H^+$).

b) Ácido {[7-hidróxi-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico (56 mg, 0,12 mmol) e glicina (182 mg, 2,43 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (4,4 ml) foi refluída por 5 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi

dissolvido em água (120 ml) e extraído com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (5 ml). A suspensão resultante foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura e seca *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (44 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 13,1 (br s, 1H), 9,37 (t, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 4,06 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz), 3,77(m, 4H); MS: (+) m/z 491,22 (M+1).

EXEMPLO 74

Ácido {[4-(4-ciano-fenil)-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-(4-ciano-fenil)-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (300 mg, 0,79 mmol), ácido para-cianofenilborônico (233 mg, 1,59 mmol), carbonato de césio (776 mg, 2,38 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (92 mg, 0,08 mmol) em dioxano (4 ml) foi refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, extinta com água e filtrada. O filtrado foi dividido entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de diclorometano e hexanos para gerar o composto do título como um sólido branco (136 mg). MS: (+) m/z 402,32 ($M+H^+$).

b) Ácido {[4-(4-ciano-fenil)-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-(4-ciano-

fenil)-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (132 mg, 0,33 mmol) e glicina (2,46 g, 32,8 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (49 ml) foi refluída por 16 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Ela foi dissolvida em água (100 ml) e extraída com diclorometano (2 x 50 ml). A solução aquosa restante foi acidificada até o pH = 2 com HCl 0,1 N (28 ml). O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco para gerar o composto do título como um sólido branco (76 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ = 9,56 (t, 1H), 8,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,19 (m, 2H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,64 (m, 3H), 4,07 (d, J = 6,2 Hz, 2H); MS: (+) m/z 429,23 (M-1).

EXEMPLO 75

Ácido {[4-ciano-2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-ciano-2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (157 mg, 0,40 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (18 mg, 0,02 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (22 mg, 0,04 mmol), cianeto de zinco (28 mg, 0,24 mmol) e zinco (3 mg, 0,05 mmol) em dimetilacetamida (0,8 ml) foi agitada a 120°C por 4,5 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, dividida entre acetato de etila e água e filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura, seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de metanol e

diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (64 mg). MS: (+) m/z 344,26 (M+1), MS: (-) m/z 342,27 (M-1).

b) Ácido {[4-ciano-2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-ciano-2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (67 mg, 0,19 mmol) e glicina (875 mg, 11,66 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (9,7 ml) foi refluída por 22 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (50 ml) e extraído duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (12 ml). A suspensão foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e seca *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (59 mg). MS: (+) m/z 373,24 (M+1).

EXEMPLO 76

Ácido {[4-ciano-7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (643 mg, 1,95 mmol), N-bromossuccinimida (364 mg, 2,04 mmol) e peróxido de benzoíla (23 mg, 9,74 mmol) em tetracloreto de carbono (9,5 ml) foi refluída por 5 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura,

seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido branco (338 mg). MS: (+) m/z 409,11, 411,11(M+1, $^{79}Br/^{81}Br$).

b) Éster etílico de ácido 4-ciano-7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (197 mg, 0,48 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (22 mg, 0,02 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (27 mg, 0,04 mmol), cianeto de zinco (27 mg, 0,29 mmol) e zinco (4 mg, 0,06 mmol) em dimetilacetamida (968 µl) foi agitada a 120°C por 4,5 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, dividida entre acetato de etila e água, e filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura, seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de metanol e diclorometano, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (32 mg). MS: (+) m/z 356,24 (M+1), MS: (-) m/z 354,24 (M-1).

c) Ácido {[4-ciano-7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo [4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-ciano-7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (34 mg, 0,10 mmol) e glicina (538 mg, 7,16 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (9,5 ml) foi refluída por 21 h, antes de ser resfriada até a temperatura

ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (25 ml) e extraído duas vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (7 ml). A suspensão foi extraída com acetato de etila e diclorometano. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (34 mg). MS: (+) m/z 385,17 (M+1), MS: (-) m/z 383,13 (M-1).

EXEMPLO 77

Ácido [(4-ciano-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Ácido [(4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carboxílico (191 mg, 0,50 mmol) e glicina (1,33 g, 17,69 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (25,3 ml) foi refluída por 28 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (120 ml) e extraído com diclorometano (3 x 100 ml). A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 2 com HCl 1 N. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (137 mg). MS: (+) m/z 408,12, 410,09 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$), (-) m/z 406,08, 408,05 (M-1, $^{79}Br/^{81}Br$).

b) Ácido [(4-ciano-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de ácido [(4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético (130 mg,

0,32 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (15 mg, 0,02 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (18 mg, 0,04 mmol), cianeto de zinco (23 mg, 0,19 mmol) e zinco (3 mg, 0,04 mmol) em dimetilacetamida (640 µl) foi agitada a 120°C por 3 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, dividida entre acetato de etila e NaOH 1 N (50 ml). A camada aquosa foi acidificada com 5 N HCl (10 ml) até o pH = 2, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por coluna cromatografia em uma coluna C18 com um gradiente de água e acetonitrila em ácido fórmico para gerar o composto do título como um sólido amarelo (46 mg). MS: (+) m/z 355,22 (M+1), MS: (-) m/z 353,18 (M-1).

EXEMPLO 78

Ácido [(4-etinil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-4-trimetilsilaniletinil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (636 mg, 1,68 mmol), trimetilsililacetileno (309 µl, 2,19 mmol), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (35 mg, 0,05 mmol), iodeto de cobre(I) (19 mg, 0,10 mmol) e trietilamina (352 µl, 2,52 mmol) em tetrahidrofurano (3,4 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 3,5 h, antes de ser dividida entre acetato de etila e água, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com um gradiente de diclorometano e hexanos para gerar o

composto do título como um sólido amarelo (448 mg). MS: (+) m/z 397,28 (M+1), MS: (-) m/z 395,18 (M-1).

b) Ácido [(4-etinil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-4-trimetilsilaniletinil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (113 mg, 0,28 mmol) e glicina (750 mg, 9,99 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (20 ml) foi refluída por 3 dias, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (30 ml) e extraído com diclorometano (2 x 40 ml). A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 2 com HCl 1 N. A suspensão foi extraída com acetato de etila (2 x 40 ml), lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (96 mg). MS: (+) m/z 354,20 (M+1), (-) m/z 352,16 (M-1).

EXEMPLO 79

Ácido [(4-acetil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Ácido [(4-acetil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de ácido [(4-etinil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)amino]-acético (52 mg, 0,15 mmol), sulfato de mercúrio (44 mg, 0,15 mmol), ácido sulfúrico concentrado (19 mg, 0,19 mmol) em acetona aquosa 80% (1,6 ml) foi refluída por 2 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi lavado com água e filtrado. O sólido restante foi dissolvido em NaOH 0,5 N (15 ml), e extraído com

diclorometano (2 x 20 ml). A camada aquosa restante foi acidificada com HCl 1 N (8 ml) até o pH = 2. A suspensão foi extraída com acetato de etila (20 ml) e diclorometano (20 ml). A camada orgânica foi combinada, concentrada e purificada por coluna cromatografia em uma coluna C18 com um gradiente de água e acetonitrila em ácido fórmico, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (24 mg): MS: (+) m/z 372,24 (M+1), MS: (-) m/z 370,27 (M-1).

EXEMPLO 80

Ácido [(7-hidróxi-2-fenil-4-piperidin-1-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-iodo-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (1,02 g, 3,39 mmol) e hexafluorfosfato de bis(2,4,6-trimetilpiridina)iodeto(I) (2,61 g, 5,08 mmol) em diclorometano (30 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 16 h, antes de ser concentrada e purificada por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de diclorometano e hexanos para gerar o composto do título como um sólido amarelo (1,00 g). MS: (+) m/z 427,05(M+1), MS: (-) m/z 425,01(M-1).

b) Éster etílico de ácido 7-benziloxi-4-iodo-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-4-iodo-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (405 mg, 0,95 mmol), brometo de benzila (170 µl, 43 mmol), carbonato de potássio (329 mg, 2,38 mmol) em dimetilformamida (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente por quatro horas, antes

de ser dividida entre acetato de etila e água, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um sólido branco (451 mg). MS: (+) m/z 517,04 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 7-benziloxi-2-fenil-4-piperidin-1-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-benziloxi-4-iodo-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (165 mg, 0,32 mmol), piperidina (95 µl, 0,96 mmol) e trietilamina (89 µl, 0,64 mmol) em etanol (1,6 ml) foi aquecida a 130°C em um sintetizador de micro-ondas CEM por 30 min, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente, concentrada e purificada por cromatografia instantânea em coluna de gel de sílica com um gradiente de acetato de etila e hexanos, para gerar o composto do título como um óleo verde (24 mg). MS: (+) m/z 474,55 (M+1).

d) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-4-piperidin-1-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-benziloxi-2-fenil-4-piperidin-1-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (47 mg, 0,10 mmol) e Pd/C 10% (20 mg) em uma mistura de etanol e acetato de etila (3 ml, 1:5) foi hidrogenada em temperatura ambiente por 7 h, antes de ser filtrada, lavada com acetato de etila e concentrada *in vácuo*, para gerar o composto do título como um óleo amarelo (39 mg). MS: (+) m/z 384,34 (M+1), MS: (-) m/z 382,37 (M-1).

e) Ácido [(7-hidróxi-2-fenil-4-piperidin-1-il-tiazolo [4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-fenil-4-piperidin-1-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (39 mg, 0,10 mmol) e glicina (573 mg, 7,63 mmol) em 0,5 M de metóxido de sódio/metanol (10,2 ml) foi refluída por 25 h, antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (40 ml) e extraído três vezes com diclorometano. A camada aquosa restante foi acidificada até o pH = 3 com HCl 1 N (6 ml). A suspensão foi extraída com acetato de etila (2 x 40 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vácuo*, para gerar o composto do título como um sólido amarelo (40 mg). MS: (+) m/z 413,30 (M+1), MS: (-) m/z 411,33 (M-1).

EXEMPLO 81

Ácido {[2-(4-*terc*-butil-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-bromo-4-bromometil-tiazol-5-carboxílico

Éster etílico de ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico (17 g, 68,0 mmol, adquirido de Ryan Scientific), *N*-bromossuccinimida (12,7 g, 71,4 mmol) e peróxido de benzoíla (1,65 g, 6,8 mmol) foram suspensos em 222 ml de benzeno e aquecidos na temperatura de refluxo por 16 h. A mistura de reação foi resfriada e diluída com acetato de etila. A mistura de reação foi lavada sucessivamente com solução saturada de bicarbonato, salmoura, solução saturada de cloreto de amônio e salmoura. O solvente orgânico foi seco, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea

eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-20% em hexanos, para produzir 22,1 g de um sólido amarelo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 4,88 (s, 2H), 4,37 (q, 2H, J = 7,0 Hz) e 1,39 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

b) Éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Éster etílico de ácido 2-bromo-4-bromometil-tiazol-5-carboxílico (22,1 g, 67,3 mmol) foi dissolvido em 169 ml de *N,N*-dimetilformamida seca. Éster etílico de *N*-(2,4-dimetóxi-benzil)glicina (17,1 g, 67,3 mmol) e carbonato de potássio (10,2 g, 74,0 mmol) foram adicionados, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura. A fração orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-70% em hexanos, para produzir 19,5 g de um sólido amarelo claro. MS: (+) m/z 501,1 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 2-(4-*terc*-butil-fenil)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Sob uma atmosfera de nitrogênio, éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico (1,0 g, 2,0 mmol), ácido 4-*terc*-butilfenil borônico (0,71 mg, 4,0 mmol), carbonato de césio (1,43 g, 4,4 mmol), e tetrakis(trifenilfosfina) paládio(0) (347 mg, 0,3 mmol) foram suspensos em 10 ml de 1,4-dioxano. A reação foi aquecida na temperatura de

refluxo de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A mistura orgânica foi sucessivamente lavada com soluções saturadas de bicarbonato de sódio e salmoura. As frações orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas até um óleo resíduo, que foi então purificado por cromatografia em coluna, eluindo o composto do título do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila (0-70%) em hexanos, para gerar 1,11 g de um óleo amarelo. MS: (+) m/z 577,2 ($M+Na^+$).

d) Éster etílico de ácido 2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Éster etílico de ácido 2-(4-*terc*-butil-fenil)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico (1,11 g, 2,0 mmol) foi dissolvido em 21 ml de THF anidra e resfriado até -15°C em um banho de salmoura-gelo seco. Uma solução de 4,4 ml de 1,0 M de *terc*-butóxido de potássio em THF foi adicionada lentamente para resfriar a solução, e a reação foi agitada a -15°C por 30 min, e depois em temperatura ambiente por 2 h. A reação foi extinta com 4,4 ml de HCl 1 N e 150 ml de solução aquosa saturada de cloreto de amônio, e extraída duas vezes com 150 ml de clorofórmio. As frações orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-70% em hexanos, para produzir 0,5 g de uma espuma amarela. MS: (+) m/z 508,9 (M+1).

e) Éster etílico de ácido 2-(4-*terc*-butil-fenil)-7-

hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Éster etílico de ácido 2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (0,5 g, 0,98 mmol) foi dissolvido em 6,7 ml de diclorometano anidro. À solução foram adicionados 108 µl de cloreto de tionila, e a reação foi agitada por 5 h. A solução foi filtrada em um filtro de vidro fino para coletar um precipitado sólido branco. O sólido foi lavado duas vezes com diclorometano gelado, e depois dividido entre solução saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila. A fração orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada, para produzir 0,21 g de um sólido amarelo. MS: (+) m/z 357,0 (M+1).

f) Ácido {[2-(4-*terc*-butil-fenil)-7-hidróxi-tiazolo [4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Éster etílico de ácido 2-(4-*terc*-butil-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (100 mg, 0,28 mmol) e glicina (442 mg, 5,89 mmol) foram suspensos em 11,2 ml de metóxido de sódio 0,5 N em metanol. A reação foi aquecida na temperatura de refluxo de um dia para o outro, resfriada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em água (30 ml), e a solução foi acidificada até o pH 1~2 com HCl 2 N, extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas, para produzir 63 mg de um sólido amarelo. MS: (+) m/z 386,0 (M+1).

EXEMPLO 82

Ácido {[2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, exemplo 81(b) e ácido 2-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilborônico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(c). MS: (+) m/z 557,49 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino}-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(d). MS: (+) m/z 533,1 ($M+Na^+$).

c) Éster etílico de ácido 2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(e). MS: (+) m/z 359,2 (M+1).

d) Ácido {[2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (+) m/z 388,2 (M+1).

EXEMPLO 83

Ácido [(2-benzo [b]tiofen-3-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-benzo[b]tiofen-3-il-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, exemplo 81(b) e ácido 1-benzotiofen-3-il-borônico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(c). MS: (+) m/z 555,5 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-benzo[*b*]tiofen-3-il-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-benzo[*b*]tiofen-3-il-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(d). MS: (+) m/z 508,7 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 2-benzo[*b*]tiofen-3-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-benzo[*b*]tiofen-3-il-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(e). MS: (+) m/z 357,2 (M+1).

d) Ácido [(2-benzo[*b*]tiofen-3-il-7-hidróxi-tiazolo [4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-benzo[*b*]tiofen-3-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-

carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (+) m/z 385,9 (M+1).

EXEMPLO 84

Ácido [(2-bifenil-4-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-bifenil-4-il-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, exemplo 81(b) e ácido 1,1'-bifenil-4-il-borônico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(c). MS: (+) m/z 575,0 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-bifenil-4-il-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5c] piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bifenil-4-il-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil -amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(d). MS: (+) m/z 551,1 ($M+Na^+$).

c) Éster etílico de ácido 2-bifenil-4-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bifenil-4-il-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(e). MS: (+) m/z 377,0 (M+1).

d) Ácido [(2-bifenil-4-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bifenil-4-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (+) m/z 406,3 (M+1).

EXEMPLO 85

Ácido [(2-benzo [*b*]tiofen-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-benzo[*b*]tiofen-2-il-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, exemplo 81(b), e ácido 1-benzotiofen-2-il-borônico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(c). MS: (+) m/z 555,4 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-benzo[*b*]tiofen-2-il-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-benzo[*b*]tiofen-2-il-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(d). MS: (+) m/z 508,7 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 2-benzo[*b*]tiofen-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-benzo[*b*]tiofen-2-il-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(e). MS: (+) m/z 357,3 (M+1).

d) Ácido [(2-benzo[*b*]tiofen-2-il-7-hidróxi-tiazolo [4,5-*c*]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-benzo[*b*]tiofen-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (-) m/z 384,2 (M-1).

EXEMPLO 86

Ácido [(7-hidróxi-2-quinolin-3-il-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-quinolin-3-il-tiazol-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, exemplo 81(b), e ácido 3-quinolinilborônico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(c). MS: (+) m/z 550,4 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-2-quinolin-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-quinolin-3-il-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(d). MS: (+) m/z 504,3 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-quinolin-3-il-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-2-quinolin-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(e). MS: (+) m/z

352,3 (M+1).

d) Ácido [(7-hidróxi-2-quinolin-3-il-tiazolo[4,5-*c*] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-quinolin-3-il-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (-) m/z 379,3 (M-1).

EXEMPLO 87

Ácido [(2-benzofuran-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-benzofuran-2-il-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, exemplo 81(b), e ácido 1-benzofuran-2-il-borônico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(c). MS: (+) m/z 539,4 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-benzofuran-2-il-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-*c*] piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-benzofuran-2-il-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(d). MS: (+) m/z 493,3 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 2-benzofuran-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-benzofuran-2-il-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-

tetrahidrotiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(e). MS: (+) m/z 341,3 (M+1).

d) Ácido [(2-benzofuran-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-benzofuran-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (-) m/z 368,2 (M-1).

EXEMPLO 88

Ácido [(2-dibenzofuran-4-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-dibenzofuran-4-il-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, exemplo 81(b), e ácido dibenzo[*b,d*]furan-4-il-borônico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(c). MS: (+) m/z 589,4 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-dibenzofuran-4-il-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-*c*] piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-dibenzofuran-4-il-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(d). MS: (+) m/z 543,3 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 2-dibenzofuran-4-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-dibenzofuran-4-il-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(e). MS: (+) m/z 391,3 (M+1).

d) Ácido [(2-dibenzofuran-4-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-dibenzofuran-4-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (-) m/z 323,4 (M-1).

EXEMPLO 89

Ácido {[2-(2,3-diidro-benzofuran-5-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-(2,3-diidro-benzofuran-5-il)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, exemplo 81(b), e ácido 2,3-diidro-1-benzofuran-5-ilborônico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(c). MS: (+) m/z 541,4 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-(2,3-diidro-benzofuran-5-il)-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(2,3-diidro-benzofuran-5-il)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil) etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(d). MS: (+) m/z 495,3 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 2-(2,3-diidro-benzofuran-5-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(2,3-diidro-benzofuran-5-il)-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(e). MS: (+) m/z 343,3 (M+1).

d) Ácido {[2-(2,3-diidro-benzofuran-5-il)-7-hidróxi-tiazolo [4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(2,3-diidro-benzofuran-5-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (-) m/z 35 370,3 (M-1).

EXEMPLO 90

Ácido [(7-hidróxi-2-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-pirimidin-il-tiazol-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, exemplo 81(b), e ácido pirimidina-5-borônico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(c). MS: (+) m/z 501,4 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-2-pirimidin-5-il-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-*c*] piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-pirimidin-5-il-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas

às do exemplo experimental 81(d). MS: (+) m/z 455,3 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir éster etílico de ácido de 5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-2-pirimidin-5-il-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(e). MS: (+) m/z 303,3 (M+1).

d) Ácido [(7-hidróxi-2-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (-) m/z 330,2 (M-1).

EXEMPLO 91

Ácido {[2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, exemplo 81(b), e ácido 1-benzil-1*H*-pirazol-4-borônico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(c). MS: (+) m/z 579,4 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)

-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(d). MS: (+) m/z 533,4 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(e). MS: (+) m/z 381,3 (M+1).

d) Ácido {[2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (-) m/z 408,3 (M-1).

EXEMPLO 92

Ácido {[2-(6-cloro-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, exemplo 81(b), e ácido 2-cloropiridina-5-borônico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(c). MS: (+) m/z 534,3 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(d). MS: (+) m/z 488,2 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(e). MS: (+) m/z 336,3 (M+1).

d) Ácido {[2-(6-cloro-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (-) m/z 363,2 (M-1).

EXEMPLO 93

Ácido {[2-(6-butóxi-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster metílico de ácido {[2-(6-butóxi-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Éster etílico de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, exemplo 92(c) (0,15 g, 0,45 mmol), foi adicionado a uma solução de 1-butóxido de sódio em 1-butanol (preparado por dissolução de sódio (45,2 mg, 1,96 mmol) em 10 ml de 1-butanol anidro) em temperatura ambiente. Após a mistura de reação ter sido

refluída de um dia para o outro, o solvente foi retirado por evaporação. O resíduo resultante foi adicionado a uma suspensão de cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (94,3 mg, 0,49 mmol), cloridrato de éster metílico de glicina (61,8 mg, 0,49 mmol), ácido clorídrico (10 N, 98,3 µl, 0,983 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (5,46 mg, 0,045 mmol) em *N,N*-dimetilformamida em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, antes de serem adicionados 60 ml de clorofórmio. A solução orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio, salmoura, solução saturada de bicarbonato de sódio, e salmoura, seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-100% em hexanos, para produzir 10,6 mg de um sólido branco. MS: (+) m/z 417,3 (M+1).

b) Ácido {[2-(6-butóxi-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

A uma solução de éster metílico de ácido {[2-(6-butóxi-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético (10,6 mg, 0,026 mmol) em metanol (1 ml), foi adicionada solução aquosa de hidróxido de lítio (1 N, 0,51 ml) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a 50°C por 1,5 h. A seguir, o solvente foi retirado por evaporação, e foram adicionados 10 ml de água. A solução aquosa foi ajustada até o pH 2-3 por adição de ácido clorídrico 1 N, e extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas, para gerar 6,5 mg de um sólido

branco. MS: (+) m/z 403,3 (M+1).

EXEMPLO 94

Ácido {[7-hidróxi-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-tiazolo [4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Uma suspensão de éster etílico de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, exemplo 92(c) (0,25 g, 0,75 mmol) e trietilamina (0,21 ml, 1,49 mmol) em tiofenol, foi aquecida a 100°C de um dia para o outro. Foram adicionados 100 ml de clorofórmio. A solução orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-100% em hexanos, para produzir 49,0 mg de um sólido amarelo claro. MS: (+) m/z 410,3 (M+1).

b) Ácido {[7-hidróxi-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-tiazolo[4,5-*c*] piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (-) m/z 437,2 (M-1).

EXEMPLO 95

Ácido {[2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)4-ciano-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-4-bromo-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

Uma suspensão de éster etílico de ácido 2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, exemplo 91(c) (0,48 g, 1,26 mmol), *N*-bromossuccinimida (0,24 g, 1,32 mmol) e peróxido de benzoíla (30,5 mg, 0,126 mmol) em 4,2 ml de benzeno, foi aquecida na temperatura de refluxo por 5 h. A mistura de reação foi lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, solução saturada de cloreto de amônio, e salmoura. A solução orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-100% em hexanos, para produzir 0,44 g de um sólido branco. MS: (+) m/z 459,2 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-4-ciano-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

A uma mistura de éster etílico de ácido 2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-4-bromo-7-hidróxi-tiazolo[4,5c]piridina-6-carboxílico (0,25 mg, 0,54 mmol), 1,1'bis(difenilfosfino) ferroceno (30,7 mg, 0,055 mmol), poeira de zinco (4,2 mg, 0,065 mmol) e cianeto de zinco (38,3 mg, 0,33 mmol) em *N*,*N*-dimetilacetamida (1,1 ml), foi adicionado tris (dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (24,9 mg, 0,027 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 120°C por 5 h, antes de ser adicionado acetato de etila (70 ml). A solução orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-100% em

hexanos, para produzir 0,19 g do composto do título como um sólido amarelo claro. MS: (+) m/z 406,3 (M+1).

c) Ácido {[2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)4-ciano-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carbonil]-amino}-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-4-ciano-7-hidróxi-tiazolo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 81(f). MS: (-) m/z 433,2 (M-1).

EXEMPLO 96

Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Hidróxido de amônio (28 a 30% (titulação de HCl (como NH_3)), 290 ml, 4,3 mol) foi adicionado gota a gota a uma mistura de cloroacetaldeído (50% do peso de solução aquosa, 182 ml, 1,43 mol) e acetoacetato de etila (183 ml, 1,43 mol) a 0°C. O banho gelado foi removido, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com ácido clorídrico 2 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-50% em hexanos, para gerar 73,1 g do composto do título como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 6,55 (2H, d, J = 2,4 Hz), 4,26 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,52 (3H, s), e 1,34 (3H, t, J = 7,4 Hz).

b) Éster etílico de ácido 2-metil-1-(3-metil-butil)-

1*H*-pirrol-3-carboxílico

A uma solução de éster etílico de ácido 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (15 g, 97,3 mmol) em 124 ml de *N*,*N*'-dimetilformamida a 0°C, foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 4,66 g, 2,80 mmol). O banho gelado foi então removido, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 min. Após a mistura de reação ser resfriada a 0°C, foi adicionado 1-bromo-3-metilbutano. O banho gelado foi removido, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Foi adicionada solução aquosa saturada de cloreto de amônio (200 ml) e acetato de etila (600 ml) para extinguir a reação. A camada orgânica foi lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-30% em hexanos, para gerar 18,3 g do composto do título como um óleo incolor. MS: (+) m/z 224,4 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 4,5-dicloro-2-metil-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 2-metil-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico (16,5 g, 73,7 mmol) e *N*-clorossuccinimida (20,7 g, 154,7 mmol) em 247 ml de *N*,*N*'-dimetilformamida foi aquecida a 100°C por 4 horas. Foi adicionado acetato de etila (800 ml). A solução orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea do gel de sílica, com um gradiente de acetato de etila 0-20% em hexanos, para gerar

12,9 g do composto do título como um óleo incolor. ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 4,28 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 3,86 (2H, t, *J* = 7,8 Hz), 2,51 (s, 3H), 1,74-1,42 (m, 3H), 1,35 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), e 0,95 (6H, d, *J* = 6,6 Hz).

d) Éster etílico de ácido 2,3-dicloro-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Éster etílico de ácido 4,5-dicloro-2-metil-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico (14,3 g, 48,9 mmol), *N*-bromossuccinimida (8,93 g, 50,2 mmol) e peróxido de benzoíla (1,18 g, 4,89 mmol) foram suspensos em 123 ml de benzeno e aquecidos na temperatura de refluxo por 16 horas. A mistura de reação foi resfriada e diluída com acetato de etila. A mistura de reação foi lavada sucessivamente com solução saturada de bicarbonato, salmoura, solução saturada de cloreto de amônio e salmoura. O solvente orgânico foi seco, filtrado e concentrado, para gerar 18,1 g do éster etílico de ácido 4,5-dicloro-2-bromometil-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico bruto como um óleo marrom.

A uma solução de éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético (10,4 g, 51,3 mmol) em 90 ml de *N,N'*-dimetilformamida a 0°C, foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 2,35 g, 58,7 mmol). O banho gelado foi então removido, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 min. Após a mistura de reação ser resfriada a 0°C, o éster etílico de ácido 4,5-dicloro-2-bromometil-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico bruto (18,1 g, 48,9 mmol) em 20 ml de *N,N'*-dimetilformamida foi adicionado. O banho gelado foi removido, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Foi adicionada solução aquosa saturada

de cloreto de amônio (200 ml) e acetato de etila (350 ml) para extinguir a reação. A camada orgânica foi lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca, filtrada e concentrada, para gerar 24,1 g do éster etílico de ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-4,5-dicloro-1-(3-metil-butil)-1H-pirrol-3-carboxílico bruto como um óleo negro.

O éster etílico de ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-4,5-dicloro-1-(3-metil-butil)-1H-pirrol-3-carboxílico bruto (24,1 g, 48,9 mmol) foi dissolvido em 110 ml de THF anidra e resfriado até -78°C em um banho de acetona-gelo seco. Uma solução de 77,0 ml de 1,0 M de *terc*-butóxido de potássio em THF foi adicionada lentamente para resfriar a solução, e a reação foi agitada a -78°C por 30 min, e depois em temperatura ambiente por 10 min. A reação foi extinta com 9,2 ml de acético ácido. O solvente foi retirado por evaporação, e o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (184 ml). Foi adicionado ácido trifluoracético (184 ml), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. O solvente foi retirado por evaporação, e o resíduo foi dissolvido em 100 ml de cloreto de metileno. Foi adicionada trietilamina até que a solução estivesse alcalina. Após passagem de ar pela mistura de reação de um dia para o outro, o solvente foi retirado por evaporação. O resíduo foi dissolvido em 350 ml de acetato de etila, e a solução orgânica foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-100% em

hexanos, para produzir 2,23 g de uma espuma marrom. MS: (+) m/z 345,2 (M+1).

e) Éster etílico de ácido 7-bromo-2,3-dicloro-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma suspensão de éster etílico de ácido 2,3-dicloro-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (2,23 g, 6,46 mmol), *N*-bromossuccinimida (1,38 g, 7,75 mmol) e peróxido de benzoíla (156 mg, 0,646 mmol) em 50 ml de benzeno foi aquecida na temperatura de refluxo por 5 horas. A mistura de reação foi lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, solução saturada de cloreto de amônio, e salmoura. A solução orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea eluindo do gel de sílica, com um gradiente de 0-2% acetato de etila em hexanos, para produzir 1,36 g de um sólido branco. MS: (+) m/z 423,1 (M+1).

f) Éster etílico de ácido 7-ciano-2,3-dicloro-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

A uma mistura de éster etílico de ácido 7-bromo-2,3-dicloro-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*] piridina-5-carboxílico (1,16 g, 2,74 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (228 mg, 0,411 mmol), poeira de zinco (32,1 mg, 0,493 mmol) e cianeto de zinco (290 mg, 2,47 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (8,7 ml), foi adicionado tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (188 mg, 0,21 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 120°C por 1,5 hora, antes de ser adicionado acetato de etila (100 ml). A

solução orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-30% em hexanos, para produzir 0,65 g do composto do título como um sólido amarelo claro. MS: (+) m/z 370,2 (M+1).

g) Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Éster etílico de ácido 7-ciano-2,3-dicloro-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (80 mg, 0,22 mmol) e glicina (324 mg, 4,32 mmol) foram suspensos em 8,64 ml de metóxido de sódio 0,5 N em metanol. A reação foi aquecida na temperatura de refluxo de um dia para o outro, resfriada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em água (15 ml), e a solução foi acidificada até o pH 1~2 com ácido clorídrico 1 N. O composto do título (60 mg) foi coletado por filtração como um sólido amarelo claro. MS: (+) m/z 399,2 (M+1).

EXEMPLO 97

Ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

A uma suspensão de éster etílico de ácido 7-ciano-2,3-dicloro-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico (0,66 g, 1,78 mmol), exemplo 96(f), e formato de amônio (2,25 g, 35,7 mmol) em 62 ml de acetato de etila, foi adicionado 10% do peso de paládio sobre

carbono (312 mg). A mistura de reação foi refluída por 1 h. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado, para gerar 0,48 g de um sólido branco. MS: (+) m/z 302,3 (M+1).

b) Ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 96(g). MS: (+) m/z 331,3 (M+1).

EXEMPLO 98

Ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico

A uma solução de éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico (0,4 g, 1,33 mmol), exemplo 97(a), e anidrido acético (0,25 ml, 2,65 mmol) em cloreto de metileno (8 ml) em temperatura ambiente, foi adicionada trietilamina (0,37 ml, 2,65 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 h, antes de serem adicionados 100 ml de cloreto de metileno. A solução orgânica foi lavada com 80 ml de água, seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-50% em hexanos, para produzir 0,44 g de um óleo incolor. MS: (+) m/z 344,3 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico (0,44 g, 1,28 mmol) e *N*-clorossuccinimida (0,188 g, 1,41 mmol) em 8 ml de *N,N'*-dimetilformamida foi aquecida a 100°C por 1 h. Foi adicionado acetato de etila (100 ml). A solução orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea do gel de sílica, com um gradiente de acetato de etila 0-40% em hexanos, para gerar 0,27 g do composto do título como um sólido branco. MS: (+) m/z 378,3 (M+1).

c) Ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(3-metil-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 96(g). MS: (-) m/z 363,3 (M-1).

EXEMPLO 99

Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-ciclohexilmetil-4-hidróxi-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-metil-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico, exemplo 96(a), e (bromometil) ciclohexano, sob condições análogas às do exemplo experimental 96(b). ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 6,50 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 6,43 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 4,23 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 3,62 (2H, d, *J* = 6,6 Hz), 2,50 (3H, s), 1,78-0,88 (11 H, m), e 1,33 (3H, t, *J* = 7,0 Hz).

b) Éster etílico de ácido 4,5-dicloro-2-metil-1-

ciclohexilmetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2-metil-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 96(c). MS: (+) m/z 318,3 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 2,3-dicloro-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 4,5-dicloro-2-metil-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 96(d). MS: (+) m/z 371,3 (M+1).

d) Éster etílico de ácido 7-bromo-2,3-dicloro-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 2,3-dicloro-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*] piridina-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 96(e). MS: (+) m/z 449,0 (M+1).

e) Éster etílico de ácido 7-ciano-2,3-dicloro-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 7-bromo-2,3-dicloro-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*] piridina-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 96(f). MS: (+) m/z 396,1 (M+1).

f) Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-2,3-dicloro-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]

piridina-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 96(g). MS: (+) m/z 425,1 (M+1).

EXEMPLO 100

Ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico

Preparado a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-2,3-dicloro-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*] piridina-5-carboxílico, exemplo 99(e), sob condições análogas às do exemplo experimental 97(a). MS: (+) m/z 328,2 (M+1).

b) Ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico, sob condições análogas às do exemplo experimental 96(g). MS: (+) m/z 357,2 (M+1).

EXEMPLO 101

Ácido [(1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzil-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-benzil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (500 mg, 1,68 mmol), cloreto de pivaloíla (0,250 ml, 2,02 mmol), 4-dimetilaminopiridina (21 mg, 0,168 mmol) e trietilamina (0,468 ml, 3,36 mmol) em diclorometano (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 1 h; a seguir, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com solução saturada

de NaCl, e subseqüentemente a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, e o resíduo foi purificado com coluna, para gerar o produto desejado como um óleo transparente (599 mg, 93%). ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,62 (s, 1H), 7,31-7,20 (m, 6H), 6,53-6,51 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,41 (q, 2H, *J* = 7,3 Hz), 1,47 (s, 9H), 1,41 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz).

b) Éster etílico de ácido 1-benzil-3-cloro-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-benzil-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (67 mg, 0,176 mmol), NCS (28 mg), BzOOBz (2,3 mg) em tetracloreto de carbono (2 ml) foi refluída por 1 h; depois de resfriada, o solvente foi removido e o resíduo foi purificado com coluna para gerar o produto desejado (67 mg). ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,63 (s, 1H), 7,4-7,2 (m, 6H), 5,35 (s, 2H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz), 1,46 (s, 9H), 1,41 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz).

c) Ácido [(1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-benzil-3-cloro-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carboxílico (65 mg) e NaOMe/HOMe (0,94 ml, 0,5 M) foi refluída por 1 h; a seguir, resfriada, dividida entre EtOAc e solução diluída de HCl, e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio, e depois filtrada, concentrada, para gerar um resíduo, que foi refluído com glicina (236 mg) e NaOMe/HOMe (4,71 ml) de um dia para o outro; o solvente foi

subseqüentemente removido, o resíduo foi dividido entre MTBE (éter metil *terc*-butílico) e água, a fase aquosa foi então acidificada com 2 M de HCl até o pH = 12, os sólidos foram coletados com filtração após resfriados em um banho de gelo/água, os sólidos foram então liofilizados para gerar o composto do título (27 mg). ESI (m/z): 360 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 102

Ácido [(4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico

A uma solução resfriada em um banho de água gelada de éster etílico de ácido 2-metil-1H-indol-3-carboxílico (5,197 g, preparada de acordo com Suzuki *e cols.* (1984) *Synthesis* (Stuttgart) 7: 616-617), MeI (2,07 ml) em DMF (25 ml), foi adicionado NaH (1,33 g, 60% de pureza em óleo mineral) sob jato de gás nitrogênio. A reação foi agitada por 10 min a 0°C e 20 min em temperatura ambiente, e depois extinta com solução diluída de HCl, diluída com gelo/água até um volume de aproximadamente 200 ml; a mistura foi resfriada com um banho de gelo/água e os sólidos foram coletados com filtração, lavados com água, e secos sob alto vácuo para gerar o produto bruto desejado (5,87 g), um sólido de cor marrom-amarelada. ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,14-8,0 (m, 1H), 7,3-7,1 (m, 3H), 4,38 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 3,69 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz).

b) Éster etílico de ácido 5,7-dibromo-2-bromometil-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 3 (a) a partir

do éster etílico de ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico, NBS e BzOOBz. O composto do título: ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,35 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,41 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,75 (s, 3H), 1,46 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz).

c) Éster etílico de ácido 5,7-dibromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(c) a partir do éster etílico de ácido 5,7-dibromo-2-bromometil-1-metil-1H-indol-3-carboxílico e éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético. O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,36 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,4-3,79 (m, 8H), 1,6-1,0 (m, 15H).

d) Éster etílico de ácido 6,8-dibromo-4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(d) a partir do éster etílico de ácido 5,7-dibromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-metil-1H-indol-3-carboxílico. O composto do título: ^{1}H RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 11,6 (br, s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,43 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 4,01 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz).

e) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 6,8-dibromo-4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título: ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 11,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz),

7,647,24 (m, 3H), 4,56 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,97 (s, 3H), 1,52 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

f) Ácido [(4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 300 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 103

Ácido [(4-hidróxi-1,9-dimetil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-bromo-4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico (511 mg), NBS (354 mg) e BzOOBz (12,7 mg) em tetracloreto de carbono (20 ml) foi refluída por 25 min; a seguir, resfriada, os solventes foram removidos, o resíduo foi purificado com coluna para gerar o composto do título (773 mg). ESI MS (m/z): 349 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-1,9-dimetil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-bromo-4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico (197 mg), tetrametil-estanho (0,094 ml) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (20 mg) em DMF (2 ml) foi aquecida a 120°C por 45 min. A reação foi então dividida entre EtOAc e água, a fase orgânica foi subseqüentemente lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio anidro, e depois filtrada, concentrada; o resíduo foi purificado com coluna para gerar

o composto do título (118 mg). ESI MS (m/z): 285 $(M+H)^+$.

c) Ácido [(4-hidróxi-1,9-dimetil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-1,9-dimetil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 314 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 104

Ácido [(4-hidróxi-9-metil-1-fenil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-9-metil-1-fenil-9H-b-carbolina-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-bromo-4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico (150 mg), tributil-fenil-estanho (0,169 ml) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15 mg) em DMF (1,5 ml) foi aquecida a 120°C por 41 min. A reação foi então dividida entre EtOAc e água, a fase orgânica foi subseqüentemente lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio anidro, e depois filtrada, concentrada; o resíduo foi purificado com coluna para gerar o composto do título (94 mg). ESI MS (m/z): 347 $(M+H)^+$.

b) Ácido [(4-hidróxi-9-metil-1-fenil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-9-metil-1-fenil-9H-b-carbolina-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 376 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 105

Ácido [(1-ciano-4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-ciano-4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-bromo-4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico (256 mg), CuCN (132 mg) em NMP (N-metil 2-pirrolidinona, 2 ml) foi aquecida a 120°C por 67 min. A mistura foi derramada em uma mistura em agitação de EtOAc e solução diluída de hidróxido de amônio, e depois acidificada com HCl concentrado; a seguir, a fase orgânica foi separada da aquosa, e lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada; o resíduo foi purificado com coluna para gerar o produto desejado (84 mg). O composto do título, ESI MS (m/z): 296 $(M+H)^+$.

b) Ácido [(1-ciano-4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-ciano-4-hidróxi-9-metil-9H-beta-carbolina-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 325 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 106

Ácido {[3-bromo-7-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 3,7-dibromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 103(a) a partir do éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 533 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 3-bromo-7-ciano-2-(4-flúor-

fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 105(a) a partir do éster etílico de ácido 3,7-dibromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 480 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[3-bromo-7-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-bromo-7-ciano-2-(4-flúor-fenil)4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 509 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 107

Ácido {[7-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 7-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 3-bromo-7-ciano-2-(4-flúor-fenil)4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 402 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[7-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O

composto do título, ESI MS (m/z): 431 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 108

Ácido [(4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 3-metil-1H-indol-2-carboxílico

Uma mistura de fenil hidrazina (8,92 g), ácido 2-oxo-butírico (10,11 g), monoidrato de TsOH (47,1 g) em EtOH (200 ml) foi refluída de um dia para o outro, e depois resfriada; os sólidos foram retirados por filtração e brevemente lavados com EtOH, todos os líquidos foram combinados e concentrados, para gerar um resíduo, que foi subseqüentemente dividido entre EtOAc e água, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ e solução saturada de NaCl, respectivamente, e depois seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada e cristalizada, para gerar produto (15,6 g). ^1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,65 (br, s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,40-7,10 (m, 3H), 4,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,61 (s, 3H), 1,43 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

b) Éster etílico de ácido 3-metil-1-fenil-1H-indol-2-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(a) a partir do éster etílico de ácido 3-metil-1H-indol-2-carboxílico, iodobenzeno, CuI, *N,N'*-dimetiletilenodiamina e fosfato de potássio. ^1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,7-7,0 (m, 9H), 4,15 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,67 (s, 3H), 1,10 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

c) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido [4,3-b]indol-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 3-metil-1-fenil-1H-indol-2-carboxílico (1,708 g), NBS (2,17 g) e BzOOBz (60 mg) em tetracloreto de carbono (20 ml) foi refluída por 2 h; a seguir, a mistura foi resfriada, os sólidos foram retirados por filtração, o filtrado foi concentrado, para gerar intermediário brometo (1,263 g).

Deixou-se o brometo intermediário acima (1,263 g) reagir com éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético (586 mg) e NaH (150 mg, 60% de pureza em óleo mineral), em analogia com a reação no Exemplo 1(c), para gerar o intermediário (1,291 g).

Esse intermediário foi então submetido à ciclização (KOtBu), remoção de Boc (TFA) e condições de aromatização mediadas por ar similares àquelas no Exemplo 1(d), para gerar o produto do título. ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 11,37 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60-7,20 (m, 8H), 4,54 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 1,50 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz).

d) Ácido [(4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido[4,3b]indol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 362 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 109

Ácido [(1-ciano-4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-bromo-4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 103(a) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-5-fenil-5H-

piridо[4,3b]indol-3-carboxílico, NBS e BzOOBz. O composto do título, ESI MS (m/z): 411 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 1-ciano-4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 105(a) a partir do éster etílico de ácido 1-bromo-4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carboxílico e CuCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 358 $(M+H)^+$.

c) Ácido [(1-ciano-4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido[4,3-b] indol-3-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-ciano-4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 385 $(M-1)^-$.

EXEMPLO 110

Ácido [(4-hidróxi-1-metil-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-metil-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 103(b) a partir do éster etílico de ácido 1-bromo-4-hidróxi-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carboxílico, tetrametil-estanho e dicloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$). O composto do título, ESI MS (m/z): 347 $(M+H)^+$.

b) Ácido [(4-hidróxi-1-metil-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-metil-5-fenil-5H-pirido[4,3-b]indol-3-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O

composto do título, ESI MS (m/z): 376 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 111

Ácido [(1-benzil-3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzil-3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-benzil-3,7-dicloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (155 mg), $Zn(CN)_2$ (30 mg), poeira de Zn (3,3 mg), $Pd_2(dba)_3$ (19,4 mg), dppf (23,5 mg) em DMA (1,5 ml) foi aquecida até 120°C por 90 min; a seguir, a mistura foi dividida entre EtOAc e água; a fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada seqüencialmente para gerar um resíduo, que foi purificado com coluna, para gerar o composto do título desejado (100 mg). ^1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 12,16 (s, 1H), 7,4-7,1 (m, 6H), 5,71 (s, 2H), 4,53 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,49 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

b) Ácido [(1-benzil-3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 385 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 112

Ácido {[3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 3-bromo-2-(4-

flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (200 mg), $Zn(CN)_2$ (31 mg), poeira de Zn (3,5 mg), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg), dppf (24,4 mg) em DMA (1 ml) foi aquecida até 120°C por 145 min; a seguir, a mistura foi dividida entre EtOAc e água; a fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada seqüencialmente para gerar um resíduo, que foi purificado com coluna para gerar o composto do título desejado (83 mg). O composto do título, ESI MS (m/z): 402 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 431 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 113

Ácido {[3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-7-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 7-bromo-3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 103(a) a partir do éster etílico de ácido 3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, NBS e BzOOBz. O composto do título, ESI MS (m/z): 480 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-7-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-

carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 103(b) a partir do éster etílico de ácido 7-bromo-3-ciano-2-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, tetrametil-estanho e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$. O composto do título, ESI MS (m/z): 416 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-7-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-7-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 445 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 114

Ácido {[3,7-diciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 3,7-diciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 105(a) a partir do éster etílico de ácido 7-bromo-3-ciano-2-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e CuCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 427 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[3,7-diciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3,7-diciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico,

glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 454 $(M-1)^-$.

EXEMPLO 115

Ácido [(7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 103(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, NBS e BzOOBz. O composto do título, ESI MS (m/z): 517 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 105(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e CuCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 464 $(M+H)^+$.

c) Éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 308 $(M+H)^+$.

d) Ácido [(7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 337 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 116

Ácido [(3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 3,7-dicloro-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 25(a) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, NCS e BzOOBz. O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 11,76 (s, 1H), 7,6-7,2 (m, 6HHO, 4,51 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 1,47 (t, 3H, J =7,0 Hz).

b) Éster etílico de ácido 3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 111(a) a partir do éster etílico de ácido 3,7-dicloro-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, $Zn(CN)_2$, poeira de Zn, $Pd_2(dba)_3$ e dppf. O composto do título, ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 12,22 (s, 1H), 7,59-7,40 (m, 5H), 7,33 (s, 1H), 4,54 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 1,49 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz).

c) Ácido [(3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 369 $(M-1)^-$.

Exemplo 117

Ácido {[2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 1-(4-flúor-benzil)-2-metil-

1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 5(a) a partir do éster etílico de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 262 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-bromometil-1-(4-flúor-benzil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 5(b) a partir do éster etílico de ácido 1-(4-flúor-benzil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico, NBS e BzOOBz em CCl_4. O composto do título, ESI MS (m/z): 416 $(M-HBr+H)^+$.

c) Éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-(4-flúor-benzil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(c) a partir do éster etílico de ácido 1-4,5-dibromo-2-bromometil-1-(4-flúor-benzil)-1H-pirrol-3-carboxílico e éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético. O composto do título, ESI MS (m/z): 641 $(M+Na^+)$.

d) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(d) a partir do éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-(4-flúor-benzil)-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 573 $(M+H^+)$.

e) Ácido {[2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e

NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 500 ($M+H^+$).

EXEMPLO 118

Ácido [(4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-metil-1-fenetil-1H-pirrol-3-carboxílico

A uma solução resfriada em um banho de gelo/água de éster etílico de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (11,43 g) e (2-bromo-etil)-benzeno (20,20 ml) em DMF (100 ml), foi adicionado cuidadosamente NaH (3,88 g, suspensão de 60% em óleo mineral). A mistura foi subseqüentemente agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, e resfriada com um banho de gelo/água novamente, outros 20,20 ml de (2-bromo-etil)-benzeno e 3,88 de NaH foram adicionados à reação, que foi agitada por mais 5 h; a seguir, a mistura foi extinta por derramamento em uma mistura de cloreto de amônio e gelo/água, extraída com EtOAc; a fase de EtOAc foi lavada com água duas vezes, com solução saturada de NaCl (uma vez), e depois seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada; o resíduo foi purificado em uma coluna de sílica para gerar o produto do título desejado (3,30 g) com o pirrol de partidas recuperado (6,31 g). O composto do título, ESI MS (m/z): 258 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-metil-1-fenetil-1H-pirrol-3-carboxílico (3,30 g), NBS (6,99 g) e BzOOBz (157 mg) em tetracloreto de carbono (50 ml) foi refluída por 4 h; a seguir, a mistura foi resfriada, os

sólidos foram retirados por filtração, o filtrado foi concentrado e purificado com coluna para gerar intermediário brometo (6,44 g).

Deixou-se brometo intermediário acima (1,263 g) reagir com éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético (2,605 g) e NaH (667 mg, 60% de pureza em óleo mineral) em analogia com a reação no Exemplo 1(c), para gerar o intermediário (7,51 g).

Esse intermediário foi então submetido à ciclização (KOtBu), remoção de Boc (TFA) e condições de aromatização mediadas por ar similares àquelas do Exemplo 1(d), para gerar o intermediário (2,93 g).

O intermediário acima (2,93 g) foi então refluído com formato de amônio (7,89 g) e Pd sobre C (666 mg, Pd-C 10%, 50% de água) em EtOAc (50 ml) de um dia para o outro; a seguir, foi resfriado, e filtrado através de um bloco curto de Celite; o filtrado foi então lavado uma vez com água e seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrado, o resíduo resultante foi purificado com coluna para gerar o composto do título (1,625 g). O composto do título, ESI MS (m/z): 311 $(M+H)^+$.

c) Ácido [(4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 340 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 119

Ácido {[2,3-dibromo-7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 103(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, NBS e BzOOBz. O composto do título, ESI MS (m/z): 549 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 105(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-1-(4-flúor-benzil)4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e CuCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 496 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[2,3-dibromo-7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-1-(4-fluorbenzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 525 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 120

Ácido [(3-bromo-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (206 mg), anidrido acético (0,127 ml) e trietilamina (0,187

ml) em diclorometano (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 1 h; a seguir, a mistura foi concentrada, o resíduo foi purificado com coluna para gerar o composto do título (201 mg). O composto do título, ESI MS (m/z): 350 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-bromo-7-ciano-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (1317-67-A)

Preparado de forma análoga a um procedimento de bromação do Exemplo 103(a) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, NBS e 20 BzOOBz. O composto do título, ESI MS (m/z): 428 $(M+H)^+$.

c) Ácido [(3-bromo-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-bromo-7-ciano-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 428 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 121

Ácido {[7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-1-(4-fluorbenzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 340 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 369 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 122

Ácido [(3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 3,7-dicloro-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 25(a) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, NCS e BzOOBz. O composto do título, ESI MS (m/z): 379 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 111(a) a partir do éster etílico de ácido 3,7-dicloro-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, $Zn(CN)_2$, poeira de Zn, $Pd_2(dba)_3$ e dppf. O composto do título, ESI MS (m/z): 370 $(M+H)^+$.

c) Ácido [(3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)amino]--acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 399 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 123

Ácido {[2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(1(S)-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2-metil-1-(1S-fenil-etil)-

1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura pura de 1S-fenil-etilamina (28,05 g) e acetoacetato de etila (31 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 2 h; a seguir, trietilamina (64,4 ml) foi adicionada à mistura acima, seguida por resfriamento com um banho de gelo/água; cloroacetaldeído (88,2 ml, solução a 50% do peso em água) foi adicionado lentamente para manter a temperatura interna abaixo de 20°C; a mistura foi então agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Foi adicionada água (50 ml) para facilitar a agitação; a mistura foi novamente aquecida a 100°C de um dia para o outro. A mistura escura foi resfriada, dividida entre EtOAc e solução diluída de HCl, a fase de EtOAc foi lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio anidro e foi adicionado um volume igual de hexanos; a mistura foi então passada através de um bloco de sílica para remover parcialmente o material escuro; depois de concentrada, o resíduo foi purificado com coluna, para gerar o produto desejado (7,725 g). O composto do título, ESI MS (m/z): 258 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-metil-1-(1 5-fenil-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico (7,72 g), NBS (16,02 g) e BzOOBz (363 mg) em tetracloreto de carbono (80 ml) foi refluída por 1 h; a seguir, a mistura foi resfriada, os sólidos foram retirados por filtração, o filtrado foi concentrado e purificado com coluna, para gerar intermediário brometo (17,07 g) com ESI MS (m/z): 493 $(M+H)^+$.

Deixou-se o intermediário brometo acima (17,07 g) reagir com éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético (6,10 g) e NaH (1,56 g, 60% de pureza em óleo mineral), em analogia com a reação no Exemplo 1(c), para gerar o intermediário (17,36 g) com ESI MS (m/z): 637 $(M+Na)^+$.

Esse intermediário (17,36 g) foi então submetido à ciclização (KOtBu), remoção de Boc (TFA) e condições de aromatização mediadas por ar similares àquelas no Exemplo 1(d), para gerar o intermediário (7,375 g). O composto do título, ESI MS (m/z): 467 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(1(S)-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(1S-fenil25 etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 496 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 124

Ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 120(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, anidrido acético e trietilamina. O composto do título, ESI MS (m/z): 382 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura do éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (103 mg), NCS (38 mg) em MeCN (2 ml) em um frasco fechado foi aquecida a 90°C por 1 h. A seguir, o solvente foi removido, o resíduo foi purificado com coluna para gerar o produto desejado (67 mg). O composto do título, ESI MS (m/z): 416 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 403 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 125

Ácido [(1-benzil-2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 111(a) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-2,3,7-tricloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, $Zn(CN)_2$, poeira de Zn, $Pd_2(dba)_3$ e dppf. O composto do título, ESI MS (m/z): 390 $(M+H)^+$.

b) Ácido [(1-benzil-2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e

NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 419 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 126

Ácido {[4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(1S-feniletil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 311 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 340 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 127

Ácido [(2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3,7-Tricloro-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (112 mg), NCS (163 mg) em MeCN (2 ml) em um frasco fechado foi aquecida a ~95°C de um dia para o outro. A seguir, o solvente foi removido, o resíduo foi purificado com coluna para gerar o produto desejado (101 mg). O composto do título, ESI MS (m/z): 385 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-4-

hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 111(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3,7-tricloro-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, $Zn(CN)_2$, poeira de Zn, $Pd_2(dba)_3$ e dppf em DMA (N,N-dimetilacetamida). O composto do título, ESI MS (m/z): 376 $(M+H)^+$.

c) Ácido [(2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 405 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 128

Ácido [(2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3,7-Tricloro-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 127(a) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 413 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 111(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3,7-tricloro-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, $Zn(CN)_2$, poeira de Zn, $Pd_2(dba)_3$ e dppf em DMA. O composto do título, ESI MS (m/z): 404 $(M+H)^+$.

c) Ácido [(2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenetil-1H-

pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 433 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 129

Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3,7-Tricloro-4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 127(a) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 413 $(M+H)^+$.

b)Éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 111(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3,7-tricloro-4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, $Zn(CN)_2$, poeira de Zn, $Pd_2(dba)_3$ e dppf em DMA. O composto do título, ESI MS (m/z): 404 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 433 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 130

Ácido [(1-benzil-3-bromo-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 1-benzil-2,3,7-tribromo-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 103(a) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dibromo-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, NBS e BzOOBz. O composto do título, ESI MS (m/z): 531 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dibromo-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 105(a) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-2,3,7-tribromo-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e CuCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 478 $(M+H)^+$.

c) Éster etílico de ácido 1-benzil-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dibromo-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 322 $(M+H)^+$.

d) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-1-benzil-7-ciano-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 120(a) a partir do éster etílico de ácido 1-benzil-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, anidrido acético e trietilamina. O composto do título, ESI MS (m/z): 364 $(M+H)^+$.

e) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-1-benzil-3-bromo-7-ciano-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-acetóxi-1-benzil-7-ciano-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (225 mg), NBS (116 mg) em MeCN (3 ml) em um frasco fechado foi aquecida a 90°C de um dia para o outro. A seguir, o solvente foi removido, o resíduo foi purificado com coluna para gerar o produto desejado (232 mg). O composto do título, ESI MS (m/z): 442 $(M+H)^+$.

f) Ácido [(1-benzil-3-bromo-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-1-benzil-3-bromo-7-ciano-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 429 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 131

Ácido {[4-hidróxi-1-(1R-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(1R-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de acordo com a seqüência de reação no Exemplo 123, etapas (a) e (b), para a síntese de éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico partindo de 1R-fenil-etilamina, acetoacetato de etila, cloroacetaldeído e trietilamina. O composto do título, ESI MS (m/z): 467 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-(1R-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(1R-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico,

formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 311 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[4-hidróxi-1-(1R-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-(1R-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 340 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 132

Ácido {[4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado similarmente de acordo com a seqüência de reação no Exemplo 117, etapas (a), (b), (c) e (d), para a síntese de éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, partindo do éster etílico de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico, brometo de 4-metoxibenzila. O composto do título, ESI MS (m/z): 483 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 512 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir

do ácido {[2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 356 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 133

Ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (4,05 g) e NBS (1,61 g) em MeCN (30 ml) foi refluída por 10 min; a seguir, a mistura de reação foi resfriada com um banho de gelo/água, os precipitados foram coletados como o produto desejado (1,418 g). O composto do título, ESI MS (m/z): 583 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 105(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e CuCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 530 $(M+H)^+$.

c) Éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 352 $(M+H)^+$.

d) Ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 381 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 134

Ácido [(1-benzil-7-ciano-4-hidróxi-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-1-benzil-7-ciano-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga a uma etapa de metilação de Stille no Exemplo 103(b) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-1-benzil-3-bromo-7-ciano-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carboxílico, tetrametil-estanho e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$. O composto do título, ESI MS (m/z): 378 $(M+H)^+$.

b) Ácido [(1-benzil-7-ciano-4-hidróxi-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-1-benzil-7-ciano-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 365 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 135

Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 7-ciano-4-

hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (123 mg) e NCS (98 mg) em MeCN (3 ml) foi refluída por 1 h. A mistura de reação foi resfriada e o solvente removido; o resíduo foi purificado com coluna para gerar o produto desejado (105 mg). O composto do título, ESI MS (m/z): 420 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 449 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 136

Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(1R-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado similarmente de acordo com a seqüência de reação no Exemplo 129, etapas (a), (b) e (c), para a síntese do enantiômero: ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético partindo de éster etílico de ácido 4-hidróxi-1-(1R-feniletil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 433 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 137

Ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 120(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, anidrido acético e trietilamina. O composto do título, ESI MS (m/z): 394 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 124(b) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 428 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 415 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 138

Ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 1-(4-metóxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

2-Bromoacetaldeído (preparado a partir do aquecimento de 18,212 g de 2-bromoacetaldeído dietil acetal, e 25,63 g de diidrato ácido oxálico, veja Patente U.S. N° 4.087.539 para detalhes), foram adicionados a uma mistura resfriada em banho de gelo/água de sal de sódio de acetoacetato de etila (9,84 g) em etanol (100 ml) cuidadosamente; após a

adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h, e foi adicionada para-anisidina (9,56 g); a mistura resultante foi subseqüentemente refluída em um banho de óleo por 1 h. A seguir, a reação foi resfriada, os solventes foram removidos, o resíduo foi dividido entre EtOAc e solução aquosa de 1 M de HCl; a fase orgânica foi seqüencialmente lavada com água, solução saturada de NaCl e seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada; o resíduo resultante foi purificado em coluna, para gerar o produto desejado (8,08 g). O composto do título, ESI MS (m/z): 260 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado similarmente de acordo com a seqüência de reação no Exemplo 3 etapas, (a), (b) e (c), para a síntese de éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico partindo de éster etílico de ácido 1-(4-metóxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico. O composto do título, ESI MS (m/z): 469 $(M+H)^+$.

c) Éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 133(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NBS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 547 $(M+H)^+$.

d) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 105(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e CuCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 494 $(M+H)^+$.

e) Éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 338 $(M+H)^+$.

f) Ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 367 $(M+H)^+$.

Exemplo 139

Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 135(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 406 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 435 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 140

Ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 120(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, anidrido acético e trietilamina. O composto do título, ESI MS (m/z): 380 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 124(b) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(4-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 414 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 401 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 141

Ácido {[1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-2,3-dimetil-1H-

pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 120(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, anidrido acético e trietilamina. O composto do título, ESI MS (m/z): 513 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-1-(4-flúor-benzil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 19(b) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-2,3-dibromo-1-(4-fluorbenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, tetrametil-estanho e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$. O composto do título, ESI MS (m/z): 385 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-525 carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-1-(4-flúor-benzil)-2,3¬dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 372 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 142

Ácido {[7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado similarmente de acordo com a seqüência de reação no Exemplo 138, etapas (a) e (b), para a síntese de éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(4-metóxi-

fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, partindo de 4-fluoranilina. O composto do título, ESI MS (m/z): 457 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 133(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NBS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 535 $(M+H)^+$.

c) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 105(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e CuCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 482 $(M+H)^+$.

d) Éster etílico de ácido 7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 326 $(M+H)^+$.

e) Ácido {[7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 355 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 143

Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 135(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-(4-fluorbenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 394 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 423 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 144

Ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 120(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-4-hidróxi-1-(4-fluorbenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, anidrido acético e trietilamina. O composto do título, ESI MS (m/z): 368 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 124(b) a

partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(4-fluorfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 402 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 389 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 145

Ácido {[1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 315 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 344 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 146

Ácido [(2-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético

a) Ácido [(2-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]

piridina-5-carbonil)-amino]-acético

Uma mistura de ácido [(2-bromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético (50 mg), $Zn(CN)_2$ (9,0 mg), poeira de Zn (1,0 mg), $Pd_2(dba)_3$ (5,9 mg), dppf (7,1 mg) em DMA (1 ml) foi aquecida até 120°C por 60 min; a seguir, a mistura foi resfriada, diluída com DMSO e purificada por cromatografia C18 de fase reversa, para gerar o composto do título desejado (33 mg). O composto do título, ESI MS (m/z): 337 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 147

Ácido {[1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c] piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado similarmente de acordo com a seqüência de reação no Exemplo 117, etapas (a), (b), (c) e (d), para a síntese de éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, partindo do éster etílico de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico, 2-fluorbenzil brometo. O composto do título, ESI MS (m/z): 471 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi -1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 315 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 344 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 148

Ácido {[4-hidróxi-1-(2-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(2-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado similarmente de acordo com a seqüência de reação no Exemplo 117 etapas, (a), (b), (c) e (d), para a síntese de éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, partindo do éster etílico de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico, cloreto de 2-metoxibenzila. O composto do título, ESI MS (m/z): 483 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 1-(2-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(2-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 327 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[4-hidróxi-1-(2-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-(2-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 356 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 149

Ácido {[4-hidróxi-1-(3-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado similarmente de acordo com a seqüência de reação no Exemplo 117 etapas, (a), (b), (c) e (d), para a síntese de éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, partindo do éster etílico de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico, cloreto de 3-metoxibenzila. O composto do título, ESI MS (m/z): 483 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 327 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[4-hidróxi-1-(3-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 356 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 150

Ácido {[7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Ácido {[7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Uma mistura de ácido {[7-cloro-1-(4-flúor-fenil)-4-

hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético (30 mg), $Zn(CN)_2$ (4,0 mg), poeira de Zn (0,5 mg), $Pd_2(dba)_3$ (3,2 mg), dppf (3,8 mg) em DMA (1 ml) foi aquecida até 120°C por 90 min; a seguir, a mistura foi resfriada, diluída com DMSO e purificada por cromatografia C18 de fase reversa para gerar o composto do título desejado (11 mg). O composto do título, ESI MS (m/z): 431 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 151

Ácido {[7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 103(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, NBS e BzOOBz em tetracloreto de carbono. O composto do título, ESI MS (m/z): 549 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 105(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e CuCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 496 $(M+H)^+$.

c) Éster etílico de ácido 7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-1-(2-fluorbenzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-

carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 340 $(M+H)^+$.

d) Ácido {[7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 369 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 152

Ácido {[7-ciano-1-(2-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-1-(2-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 103(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(2-metóxi-benzil)4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, NBS e BzOOBz em tetracloreto de carbono. O composto do título, ESI MS (m/z): 561 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-1-(2-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 105(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-1-(2-metoxibenzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e CuCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 508 $(M+H)^+$.

c) Éster etílico de ácido 7-ciano-1-(2-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-1-(2-

metoxibenzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 352 $(M+H)^+$.

d) Ácido {[7-ciano-1-(2-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(2-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 381 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 153

Ácido {[7-ciano-1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 103(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, NBS e BzOOBz em tetracloreto de carbono. O composto do título, ESI MS (m/z): 561 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 105(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3,7-tribromo-1-(3-metoxibenzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e CuCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 508 $(M+H)^+$.

c) Éster etílico de ácido 7-ciano-1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir

do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-1-(3-metoxibenzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 352 $(M+H)^+$.

d) Ácido {[7-ciano-1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 381 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 154

Ácido {[2-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 1-(3-flúor-benzil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 5(a) a partir do éster etílico de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico e 3-fluorbenzil brometo. O composto do título, ESI MS (m/z): 262 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e éster etílico de ácido 2-bromo-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 1-(3-flúor-benzil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (9,75 g), NBS (20,33 g) e BzOOBz (452 mg) em tetracloreto de carbono (150 ml) foi refluída por 2 h; isso gerou uma mistura de produtos di- e tribrominados. A mistura foi resfriada, os sólidos foram retirados por filtração; o filtrado foi concentrado para gerar brometos intermediários (17,18 g).

Os brometos intermediários acima (17,18 g) foram misturados com éster etílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético (7,59 g) em THF (100 ml), e depois resfriados com um banho de gelo/água, seguido por adição lenta de KOBu-t (94 ml, 1,0 M de solução em THF). A reação foi agitada no banho gelado, antes de ser extinta com solução saturada de cloreto de amônio; a mistura foi então extraída com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de NaCl, respectivamente, e seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, para gerar o intermediário ciclizado (19,77 g).

Esse intermediário foi então submetido à remoção de Boc (TFA) e condições de aromatização mediadas por ar similares àquelas no Exemplo 1(d) para gerar os produtos do título após purificação em coluna. Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (3,019 g) com ESI MS (m/z): 471 $(M+H)^+$ e éster etílico de ácido 2-bromo-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (5,263 g) com ESI MS (m/z): 393 $(M+H)^+$.

c) Éster etílico de ácido 2-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-bromo-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (1.000 mg), $Zn(CN)_2$ (150 mg), poeira de Zn (17 mg), $Pd_2(dba)_3$ (59 mg), dppf (71 mg) em DMA (8 ml) foi aquecida até 120°C por 90 min; a seguir, a mistura foi dividida entre EtOAc e água; a fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre sulfato de

sódio anidro, filtrada e concentrada seqüencialmente para gerar um resíduo, que foi purificado com coluna para gerar o composto do título desejado (270 mg). O composto do título, ESI MS (m/z): 340 $(M+H)^+$.

d) Ácido {[2-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 369 $(M+H)^+$.

Exemplo 155

Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 135(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 408 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-1-(2-fluorbenzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 437 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 156

Ácido {[1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 315 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 344 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 157

Ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 120(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, anidrido acético e trietilamina. O composto do título, ESI MS (m/z): 382 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 124(b) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS

em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 416 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 403 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 158

Ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(3-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 120(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(3-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, anidrido acético e trietilamina. O composto do título, ESI MS (m/z): 394 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(3-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 124(b) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(3-metoxibenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 428 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(3-

metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 415 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 159

Ácido {[7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 133(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NBS em MeCN, para gerar um intermediário tribromo, o qual foi submetido a uma condição de cianação CuCN/NMP similar àquela do Exemplo 105(a), para gerar o intermediário C-7 CN, que foi ainda submetido a uma condição de desbromação redutiva (formato de amônio, Pd/C em EtOAc de refluxo), similar àquela do Exemplo 6(a), para gerar o composto do título desejado. O composto do título, ESI MS (m/z): 340 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 369 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 160

Ácido {[7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 1-(3,4-diflúor-benzil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 5(a) a partir do éster etílico de ácido 2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico e 3,4-difluorbenzil brometo. O composto do título, ESI MS (m/z): 280 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-(4-flúor-benzil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Éster etílico de ácido 1-(3,4-diflúor-benzil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (12,48 g) foi submetido a uma condição de tribromação (NBS e BzOOBz em CCl_4) similar àquela do Exemplo 5(b), para gerar o intermediário tribromo bruto (24,57 g), que foi submetido a uma condição de condensação similar àquela do Exemplo 1(c), para gerar o produto do título bruto (29,59 g). O composto do título, ESI MS (m/z): 637 $(M+H)^+$.

c) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Ao éster etílico de ácido 4,5-dibromo-2-[(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-metil]-1-(4-flúor-benzil)-1H-pirrol-3-carboxílico (29,49 g) em tolueno (100 ml) resfriado em um banho de gelo/água foi adicionada uma concentração de 25% (peso) de *terc*-pentóxido de potássio em tolueno (67,04 ml) durante um período de aproximadamente 5 min; após esse tempo, a reação foi agitada por 1 h no banho gelado, e depois derramada em uma mistura em agitação de cloreto de amônio em gelo/água; a fase orgânica foi separada e lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, para gerar o intermediário ciclizado. O intermediário foi então dissolvido em 50 ml de tolueno e 50

ml de TFA e agitado em temperatura ambiente por 1 h, a seguir concentrado; o resíduo foi dividido entre tolueno e água; a fase orgânica foi lavada uma vez com hidrogênio carbonato de sódio saturado, solução saturada de cloreto de sódio, respectivamente, e depois seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada, e ar foi borbulhado através do filtrado de um dia para o outro. Os precipitados foram coletados como o primeiro lote do produto do título (8,161 g). O filtrado foi concentrado e purificado com coluna diretamente, para gerar o segundo lote do produto do título (4,98 g). O composto do título, ESI MS (m/z): 489 $(M+H)^+$.

d) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (4,98 g) foi brominado de modo similar à síntese do Exemplo 103(a), para gerar o produto tribromo bruto, que foi submetido a uma condição de cianação CuCN/NMP similar àquela do Exemplo 105(a) para gerar o produto do título C-7 CN. O composto do título, ESI MS (m/z): 514 $(M+H)^+$.

e) Éster etílico de ácido 7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 6(a) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dibromo-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, formato de amônio e Pd/C. O composto do título, ESI MS (m/z): 358 $(M+H)^+$.

f) Ácido {[7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 387 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 161

Ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 120(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, anidrido acético e trietilamina. O composto do título, ESI MS (m/z): 400 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 124(b) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 434 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 421 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 162

Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 135(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 408 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-1-(3-fluorbenzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 437 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 163

Ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (1354-189-A)

Preparado de forma análoga à do Exemplo 120(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, anidrido acético, e trietilamina. O composto do título, ESI MS (m/z): 382 $(M+H)^+$.

b) Éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 124(a) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-7-ciano-1-(3-fluorbenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 416 $(M+H)^+$.

c) Ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir do éster etílico de ácido 4-acetóxi-3-cloro-7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 403 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 164

Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico

Preparado de forma análoga à do Exemplo 135(a) a partir do éster etílico de ácido 7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico e NCS em MeCN. O composto do título, ESI MS (m/z): 426 $(M+H)^+$.

b) Ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético

Preparado de forma análoga à do Exemplo 1(e) a partir

do éster etílico de ácido 2,3-dicloro-7-ciano-1-(3,4-difluorbenzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico, glicina e NaOMe/HOMe. O composto do título, ESI MS (m/z): 455 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 165

Ácido [(1-benzil-2,3-dicloro-7-hidróxi-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster metílico de ácido 1-benzil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

A uma solução resfriada em um banho de gelo/água de éster metílico de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,196 g, preparada de acordo com a literatura: W. G. Terry, G. W. Kenner, e G. Kornis *J. Chem. Soc.* 1965, 4.389-4.393) e brometo de benzila (1,15 ml) em *N,N*-dimetilformamida (17 ml), foi adicionado cuidadosamente NaH (413 mg, 60% de pureza em óleo mineral) sob nitrogênio. A mistura foi agitada no banho gelado por 25 min, e depois extinta com solução saturada de cloreto de amônio (5 ml). Ela foi extraída com EtOAc, e a fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado em coluna para gerar o composto do título (1,536 g) como um sólido branco. ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,32-6,98 (m, 5 H), 6,75 (d, 1H, *J* = 2,5 hz), 6,02 (d, 1H, *J* = 2,5 hz), 5,48 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

b) Éster metílico de ácido 1-benzil-4,5-dicloro-3-clorometil-1H-pirrol-2-carboxílico

A uma mistura do éster acima (200 mg, 0,87 mmol) em DMF (2,8 ml) em um banho gelado, foi adicionado ácido tricloroisocianúrico (TCIA) (135 mg, 0,67 mmol) em porções

ao longo de 5 min. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h, e depois foi adicionado TCIA adicional (45 mg, 0,29 mmol), e a reação continuou por mais 2 h. A mistura de reação foi derramada em gelo/água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluindo com acetato de etila 5% - 30%/ hexanos) para gerar 125 mg do composto do título. ^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,26 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

c) Éster metílico de ácido 1-benzil-4,5-dicloro-3-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-1H-pirrol-2-carboxílico

A uma mistura do éster acima (120 mg, 0,36 mmol) e éster etílico de ácido (2,4-dimetóxi-benzilamino)-acético (109 mg, 0,43 mmol) em acetonitrila (4 ml), foram adicionados iodeto de potássio (89,6 mg, 0,54 mmol) e carbonato de potássio (149 mg, 1,08 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, e depois diluída com acetato de etila. O sólido insolúvel foi retirado por filtração, e o filtrado foi lavado com água e solução saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluindo com acetato de etila 15% - 70%/ hexanos) para gerar 179 mg do composto do título. MS: (+) m/z 551,13; 549,09 (M+1).

d) Éster etílico de ácido 1-benzil-2,3-dicloro-7-

hidróxi-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxílico

A uma solução do éster acima (175 mg, 0,32 mmol) em THF (2,5 ml), foi adicionado 1 M de KOtBu em THF (0,64 ml, 0,64 mmol) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 30 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada naquela temperatura por 1,5 h. A mistura de reação foi extinta com cloreto de amônio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada *in vacuo* para gerar um óleo amarelo (149 mg). Ele foi dissolvido em diclorometano (1 ml), e foi adicionado cloreto de tionila (32 µl). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 h, e depois concentrada. O resíduo foi dividido entre solução saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluindo com acetato de etila 10% - 60%/ hexanos) para gerar o composto do título 51,3 mg. MS: (+) m/z 367,07; 365,10 (M+1).

e) Ácido [(1-benzil-2,3-dicloro-7-hidróxi-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

A uma mistura sólida do éster acima (50 mg, 0,14 mmol) e glicina (210 mg, 2,80 mmol) foi adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (0,5 M, 4,2 ml). A mistura resultante foi refluída por 20 h, e após resfriada foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em água (100 ml) e extraído com acetato de etila (agitação não vigorosa). A camada aquosa foi acidificada por solução de HCl 1 N até o pH = 3-4. O precipitado foi coletado, enxaguado com água e

seco *in vácuo*, para gerar o composto do título (30 mg) um sólido esbranquiçado. MS: (+) m/z 394,10; 396,07 (M+1).

EXEMPLO 166

Ácido [(2-*terc*-*butil*-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-*terc*-*butil*-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Uma solução de 2,2-dimetil-tiopropionamida (7,7 g, 65,8 mmol) e 2-cloroacetato de etila (9,26 ml, 67 mmol) em 150 ml de etanol foi aquecida na temperatura de refluxo por 24 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, suspensa em acetato de etila e lavada com soluções aquosa saturadas de bicarbonato de sódio e salmoura. A fração orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada até 14,1 g de um material viscoso laranja. MS (ESI +): 229,4 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-4-metil-tiazol-5-carboxílico (14,1 g, 62,1 mmol), *N*-bromossuccinamida (11,6 g, 65,2 mmol) e peróxido de benzoíla (1,4 g, 6,2 mmol) em 160 ml de tetracloreto de carbono foi aquecida na temperatura de refluxo por 16 h, e depois resfriada e filtrada através de um bloco de gel de sílica que foi lavado com diclorometano. A solução foi concentrada até 19,6 g de um líquido amarelo, e usada diretamente na etapa seguinte.

Uma porção do éster etílico de ácido 4-bromometil-2-*terc*-butil-tiazol-5-carboxílico (12,6 g, 41,0 mmol) bruto,

éster etílico de N-(2,4-dimetóxi-benzil)-glicina (11,6 g, 41,0 mmol) e carbonato de potássio (6,2 g, 45 mmol) em 100 ml de DMF anidra foi agitada por 18 h. A mistura foi dividida em uma mistura bifásica de água-acetato de etila, e a camada orgânica isolada foi então lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro, concentrada em um resíduo e purificada por cromatografia instantânea, eluindo o produto desejado do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 10-35% em hexanos. Foram isolados 13 g de um óleo amarelo. MS (ESI +): 479,4 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]metil}-tiazol-5-carboxílico (12,8 g, 26,7 mmol) em 350 ml de THF anidra foi resfriada até 0°C com um banho gelado externo, e 53 ml de *terc*-butóxido de potássio 1 N foram adicionados lentamente. A reação foi agitada a 0°C por 2 h, e depois deixou-se que se aquecesse a temperatura ambiente, e foi agitada por 2 h. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução de 200 ml de cloreto de amônio saturado e 50 ml de HCl 1 N. A fração orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada até 11,5 g de produto. MS (ESI +): m/z 433,4 (M+1).

d) Éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-

c]piridina-6-carboxílico (1 g, 2,3 mmol) em 23 ml de diclorometano foi resfriada até 0°C com um banho gelado externo, e foi adicionado cloreto de tionila (253 µl, 3,47 mmol). O banho gelado foi removido e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. Foi adicionada piridina (500 µl), e a mistura foi agitada por 5 min, antes da concentração em gel de sílica sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em coluna. O produto foi eluído do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 10-50% em hexanos, para gerar 363 mg de um sólido amarelo pálido. MS (ESI -): m/z 279,3 (M-1).

e) Ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma suspensão de éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (103 mg, 0,37 mmol) e glicina (247 mg, 3,3 mmol) em 5,9 ml de NaOMe 0,5 N em metanol foi aquecida até 120°C por 15 min com irradiação de microondas usando um reator de microondas CEM Discovery. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi suspenso em acetato de etila e extraído três vezes com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. As frações aquosas combinadas foram acidificadas com HCl concentrado e extraídas duas vezes com acetato de etila. As frações orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas até um resíduo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa em uma coluna C-18, eluindo o produto desejado com um gradiente de acetonitrila 5-80% em água + ácido fórmico 0,1%. As frações liofilizadas do material forneceram 10 mg de um sólido branco. MS (ESI -): m/z 308,1 (M-1).

EXEMPLO 167

Ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-bromo-2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (3,87 g, 13,8 mmol, Exemplo 166(d)), N-bromossuccinamida (2,67 g, 15 mmol) e peróxido de benzoíla (315 mg, 1,3 mmol) em 46 ml de tetracloreto de carbono foi aquecida na temperatura de refluxo por 4 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna, eluindo o produto desejado do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-30% em hexanos, para gerar 3,4 g do composto do título. MS (ESI -): 356,99, 358,98 e/z (M-1, $^{79}Br/^{81}Br$).

b) Éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 4-bromo-2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (145 mg, 0,40 mmol), tetrametil-estanho (220 µl, 1,6 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio II (30 mg, 0,04 mmol) em 2,5 ml DMF anidra foi aquecida até 130°C por 1 h. A mistura de reação foi resfriada, diluída com acetato de etila e lavada sucessivamente com água, bicarbonato de sódio saturado e salmoura. A fração orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada até um resíduo bruto e purificada por cromatografia em coluna (eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 10-50% em hexanos), para gerar 105 mg de um sólido branco. MS (ESI -

): m/z 293,4 (M-1).

c) Ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado a partir do etil de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-metil-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 166(e). MS (ESI +): m/z 266.9 (M+1).

EXEMPLO 168

Ácido [(2-*terc*-butil-4-ciano-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-terc-butil-4-ciano-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 4-bromo-2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (100 mg, 0,28 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (13 mg, 0,014 mmol), 1,1'-bis(difenilfofino) ferroceno (15 mg, 0,028 mmol), poeira de zinco (2 mg, 0,033 mmol) e cianeto de zinco (20 mg, 0,168 mmol) em 0,56 ml de dimetilacetamida foi aquecida a 115°C por 5 h sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi resfriada, diluída com acetato de etila e cloreto de amônio aquoso saturado, e filtrada através de um bloco de celite. A fração orgânica foi isolada e lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada até um resíduo bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo o produto desejado do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 10-60% em hexanos, para gerar 61 mg do composto do título. MS (ESI -): m/z 304,1 (M-1).

b) Ácido [(2-*terc-butil*-4-ciano-7-hidróxi-tiazolo[4,5-

c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

Uma suspensão de éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-4-ciano-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (85 mg, 0,28 mmol) e glicina (188 mg, 2,5 mmol) em 4,4 ml de NaOMe 0,5 N em metanol foi aquecida na temperatura de refluxo por 25 h. A mistura de reação foi diluída com água, acidificada com HCl 1 N, e extraída com acetato de etila. A fração orgânica foi concentrada até um resíduo e purificada por cromatografia de fase reversa em uma coluna C-18, eluindo o produto desejado com um gradiente de acetonitrila 10-90% em água + 0,1% ácido fórmico. As frações liofilizadas do material forneceram 50 mg de um sólido branco. MS (ESI -): m/z 333,0 (M-1).

EXEMPLO 169

Ácido [(4-butil-2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-butil-2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 4-bromo-2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (244 mg, 0,68 mmol), tetrabutil-estanho (573 µl, 1,74 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio II (49 mg, 0,07 mmol) em 4,6 ml DMF anidra foi aquecida até 130°C por 1 h. A mistura de reação foi resfriada, diluída com acetato de etila, e lavada sucessivamente com água e salmoura. A fração orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada até um resíduo bruto, para gerar 184 mg de um sólido branco. MS (ESI +): m/z 337,3 (M+1).

b) Ácido [(4-butil-2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 4-butil-2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 168(b). MS (ESI -): m/z 363,9 (M-1).

EXEMPLO 170

Ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-((E)-estiril)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-estiril-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Sob uma atmosfera de nitrogênio, éster etílico de ácido 4-bromo-2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (300 mg, 0,835 mmol), ácido estirenoborônico (185 mg, 1,25 mmol), carbonato de césio (675 mg, 2,08 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (143 mg, 0,12 mmol) foram suspensos em 4 ml de 1,4-dioxano anidro. A reação foi aquecida na temperatura de refluxo por 18 h, e depois resfriada até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A mistura orgânica foi sucessivamente lavada com água, soluções de bicarbonato de sódio saturado e salmoura. As frações orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e concentradas até um resíduo sólido bruto, que foi então purificado por cromatografia em coluna, eluindo o produto desejado do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 10-90% em hexanos: 180 mg de um óleo amarelo. MS: (+)m/z 382,9 (M+1).

b) Ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-estiril-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-estiril-

tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 168(b), sem purificação adicional. MS (ESI +): m/z 412,0 (M+1).

EXEMPLO 171

Ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 4-bromo-2-*terc*-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico e tributilfenil-estanho sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 169(a). MS (ESI +): m/z 412,0 (M+1).

b) Ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 168(b), sem purificação adicional. MS (ESI +): m/z 412,0 (M+1).

EXEMPLO 172

Ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-fenetil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-*terc-butil*-7-hidróxi-4-fenetil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma suspensão de éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (120 mg, 0,31 mmol) e 75 mg de paládio sobre carbono 10% em 6 ml

de etil acetato:etanol 1:10 foi colocada sob uma atmosfera de hidrogênio a 137,89 kPa, e agitada por 4 horas. A mistura resultante foi filtrada através de um bloco de celite e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo sólido bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo o produto desejado do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-30% em hexanos: 75 mg de um sólido branco. MS (ESI +): m/z 385,0(M+1).

b) Ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-fenetil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-fenetil-tiazolo[4,5c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 168(b), sem purificação adicional. MS (ESI +): m/z 412,0 (M+1).

EXEMPLO 173

Ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-isopropil-sulfanilmetil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)-4-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma solução de etil de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (200 mg, 0,68 mmol), cloreto de trimetilacetila (100 µl, 0,816 mmol), DMAP (7,3 mg, 0,06 mmol) e trietilamina (190 µl, 1,36 mmol) em 4,5 ml de diclorometano foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio por 4 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com HCl 0,10 N e salmoura. A fração orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida em 262 mg do composto do título. MS (ESI +): m/z 378,9 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)-4-isopropil-sulfanilmetil-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)-4-metil-tiazolo[4,5c]piridina-6-carboxílico (178 mg, 0,47 mmol), N-bromossuccinamida (92 mg, 0,52 mmol) e peróxido de benzoíla (12 mg, 0,05 mmol) em 1,2 ml de tetracloreto de carbono foi aquecida na temperatura de refluxo por 16 h. A mistura de reação foi filtrada através de um bloco de celite e concentrada sob pressão reduzida em 206 mg de um óleo amarelo, que foi usado diretamente na etapa seguinte.

Uma suspensão do éster etílico de ácido 4-bromometil-2-*terc*-butil-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico bruto (acima), 2-propanotiol (75 µl, 0,8 mmol), e carbonato de césio (130 mg, 0,4 mmol) em 0,8 ml de uma mistura 1:1 de THF:etanol foi agitada por 22 h. A mistura resultante de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura. As frações orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e concentradas sob pressão reduzida em 160 mg do composto do título. MS (ESI +): m/z 452,95 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-isopropil-sulfanilmetil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)-4-isopropil-sulfanilmetil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (150 mg, 0,33 mmol) e etóxido de sódio (215 mg de etóxido de sódio 21% em etanol) em 0,6 ml de etanol foi aquecida a 90°C por 2 h. A mistura

de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com HCl 1 N e salmoura. A fração orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo o produto desejado do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 0-40% em hexanos, para gerar 80 mg de um óleo transparente. MS (ESI +): m/z 368,9 (M+1).

d) Ácido [(2-*terc*-butil-7-hidróxi-4-isopropil-sulfanilmetil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 2-*terc*-butil-7-hidróxi-4isopropil-sulfanilmetil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 168(b), sem purificação adicional. MS (ESI +): m/z 397,9 (M+1).

EXEMPLO 174

Ácido [(7-hidróxi-2-metil-4-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-metil-tiazol-5-carboxílico

Uma solução de éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico (4 g, 8 mmol, Exemplo 81(b), tetrametil-estanho (3,3 ml, 24 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio II (460 mg, 0,66 mmol) em 50 ml DMF anidra foi aquecida até 130°C por 1 h. A mistura de reação foi resfriada, diluída com acetato de etila e lavada sucessivamente com água, bicarbonato de

sódio saturado e salmoura. A fração orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada até um resíduo bruto e purificada por cromatografia em coluna (eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 15-60% em hexanos), para gerar 3,13 mg do composto do título. MS (ESI +): m/z 436,8 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-metil-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado nos Exemplos 166(c)-(d). MS (ESI -): m/z 237,0 (M-1).

c) Éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 167(a). MS (ESI +): m/z 316,8, 318,8 (M+1, $^{79}Br/^{81}Br$).

d) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-metil-4-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 4-bromo-7-hidróxi-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico e tributilfenil-estanho, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 169(a). MS (ESI +): m/z 315,1 (M+1).

e) Ácido [(7-hidróxi-2-metil-4-fenil-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-metil-4-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 168(b), sem purificação adicional. MS (ESI +): m/z 343,96 (M+1).

EXEMPLO 175

Ácido [(7-hidróxi-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 168(b), sem purificação adicional. MS (ESI +): m/z 267,9 (M+1).

EXEMPLO 176

Ácido [(7-hidróxi-2-naftalen-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-naftalen-2-il-tiazol-5-carboxílico

Sob uma atmosfera de nitrogênio, éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico (1 g, 2 mmol, Exemplo 96(b), ácido 2-naftilenoborônico (688 mg, 4 mmol), carbonato de césio (1,43 g, 4,4 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (347 mg, 0,3 mmol) foram suspensos em 10 ml de 1,4-dioxano anidro. A reação foi aquecida na temperatura de refluxo por 18 h, e depois resfriada até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A mistura orgânica foi sucessivamente lavada com água, soluções de bicarbonato de sódio saturado e salmoura.

As frações orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas até um resíduo sólido bruto, que foi então purificado por cromatografia em coluna, eluindo o produto desejado do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 5-40% em hexanos: 876 mg do composto do título. MS: (+)m/z 548,9 (M+1).

b) Éster etílico de ácido 5-(2,4-dimetóxi-benzil)-2-naftalen-2-il-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-naftalen-2-il-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 166(c). MS (ESI +): m/z 525,1 (M+23).

c) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-naftalen-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 5-(2,4-dimetóxi-benzil)-2-naftalen-2-il-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 166(d). MS (ESI +): m/z 351,1(M+1).

d) Ácido [(7-hidróxi-2-naftalen-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-naftalen-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 168(b), sem purificação adicional. MS (ESI +): m/z 379,9 (M+1).

EXEMPLO 177

Ácido [(7-hidróxi-2-tiofen-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 3-(4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-tiofen2-il-tiazol-5-il)-3-oxo-propiônico

Uma solução de éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]metil}-tiazol-5-carboxílico (1 g, 2 mmol, exemplo 96(b), 2-(tributil-estanil)tiofeno (1,26 ml, 2 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio II (140 mg, 0,2 mmol) em 13 ml DMF anidra foi aquecida até 130°C por 20 min. A mistura de reação foi resfriada, diluída com acetato de etila e lavada sucessivamente com água, bicarbonato de sódio saturado e salmoura. A fração orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada até um resíduo bruto e purificada por cromatografia em coluna (eluindo do gel de sílica com um gradiente de acetato de etila 15-70% em hexanos), para gerar 867 mg de um óleo amarelo. MS (ESI +): m/z 527,2 (M+23).

b) Éster etílico de ácido 5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-2-tiofen-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5c]piridina-6-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 3-(4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-tiofen-2-il-tiazol-5-il)-3-oxo-propiônico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 166(c). MS (ESI +): m/z 458,7 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-tiofen-2-il-

tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 5-(2,4-dimetóxi-benzil)-7-oxo-2-tiofen-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 166(d). MS (ESI +): m/z 306,9 (M+1).

d) Ácido [(7-hidróxi-2-tiofen-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 7-hidróxi-2-tiofen-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 168(b), sem purificação adicional. MS (ESI +): m/z 335,9 (M+1).

EXEMPLO 178

Ácido [(2-furan-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético

a) Éster etílico de ácido 3-(4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-furan-2-il-tiazol-5-il)-3-oxo-propiônico

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 2-bromo-4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-tiazol-5-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 177(a). MS (ESI+): 511,1 m/z (M+23).

b) Éster etílico de ácido 5-(2,4-dimetóxi-benzil)-2-furan-2-il-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5c]piridina-6-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 3-(4-{[(2,4-dimetóxi-benzil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil}-2-furan-2-il-tiazol-5-

il)-3-oxo-propiônico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 166(c). MS (ESI +): m/z 442,8 (M+1).

c) Éster etílico de ácido 2-furan-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico.

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 5-(2,4-dimetóxi-benzil)-2-furan-2-il-7-oxo4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 166(d). MS (ESI +): m/z 290,9 (M+1).

d) Ácido [(2-furan-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c] piridina-6-carbonil)-amino]-acético

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico de ácido 2-furan-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carboxílico, sob condições análogas ao procedimento experimental encontrado no Exemplo 168(b), sem purificação adicional. MS (ESI +): m/z 319,9 (M+1).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em

ácido [(2-bromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2,3-dibromo-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[3-bromo-2-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[(1-benzil-2,3,-dibromo-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(1-benzil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[3-bromo-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-cloro-1,2-bis-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-bromo-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2-bromo-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-

1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-cloro-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-metil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-bromo-2-terc-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(1-benzil-4-hidróxi-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)amino]-acético,

ácido [(2,3-dibromo-4-hidróxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(4-hidróxi-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2-bromo-3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-*terc*-butil-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(1-benzil-4-hidróxi-2,3-dipropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(1-benzil-3,7-dicloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-7-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-7-fenil-1H-

pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(1-benzil-3-cloro-7-etil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1,3-difenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(3-cloro-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(3-cloro-4-hidróxi-7-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-bromo-2(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-bromo-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-hidróxi-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(4-hidróxi-1,2-difenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-3-metil-1-fenil-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(7-hidróxi-2,4-difenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido (S)-2-[(7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-propiônico,

ácido {[7-hidróxi-2-(4-trifluormetil-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2-(4-cloro-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-hidróxi-2-(4-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(4-etil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)amino]-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-fenóxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[7-hidróxi-2-(metil-fenil-amino)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-hidróxi-2-(fenilamino)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2-(5-bromo-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(4-butil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-piridin-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-4-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-fenil-4-propil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[7-hidróxi-2-(4-fenóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(4-ciano-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(7-hidróxi-4-isobutil-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(4-furan-2-il-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-fenil-4-tiazol-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[7-hidróxi-2-(2-metoxifenil)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(7-hidróxi-4-metil-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2-(4-ciano-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(7-hidróxi-2,4-difenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(4-benzil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[7-hidróxi-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[4-(4-ciano-fenil)-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[4-ciano-2-(4-flúor-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[4-ciano-7-hidróxi-2-(3-metóxi-fenil)-tiazolo[4,5c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(4-ciano-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(4-etinil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(4-acetil-7-hidróxi-2-fenil-tiazolo[4,5c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-fenil-4-piperidin-1-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2-(4-terc-butil-fenil)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(2-benzo[b]tiofen-3-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2-bifenil-4-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2-benzo[b]tiofen-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-quinolin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2-benzofuran-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2-dibenzofuran-4-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2-(2,3-diidro-benzofuran-5-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2-(6-cloro-piridin-3-il)-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2-(6-butóxi-piridin-3-il)-7-hidroxitiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-hidróxi-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)4-ciano-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético, ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metil-butil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metilbutil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-ciclohexilmetil-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-ciclohexilmetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(1-benzil-3-cloro-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[3-bromo-7-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-

1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(1-benzil-3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-ciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-7-metil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3,7-diciano-2-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(3-cloro7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2,3-dibromo-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2,3-dibromo-7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(3-bromo-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[7-ciano-1-(4-fluorbenzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2,3-dibromo-4-hidróxi-1-(1(S)-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(1-benzil-2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-fenetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)amino]-acético,

ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(1S-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(1-benzil-3-bromo-7-ciano-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[4-hidróxi-1-(1R-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[4-hidróxi-1(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(1-benzil-7-ciano-4-hidróxi-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(1R-fenil-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-

fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(4-flúor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[1-(4-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(2-ciano-4-hidróxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil)-amino]-acético,

ácido {[1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[4-hidróxi-1-(2-metoxibenzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[4-hidróxi-1-(3-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-ciano-1-(4-flúor-fenil)-4-hidróxi-3-fenil-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-ciano-1-(2-metóxi-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-ciano-1-(3-metóxi-benzil)4-hidróxi-1H-

pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(2-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-cloro-7-ciano-4-hidróxi-1-(3-metóxi-benzil)-1H-pirrolo[2, 3 -c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[3-cloro-7-ciano-1-(3-flúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido {[2,3-dicloro-7-ciano-1-(3,4-diflúor-benzil)-4-hidróxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carbonil]-amino}-acético,

ácido [(1-benzil-2,3-dicloro-7-hidróxi-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2-terc-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-

6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2-terc-butil-7-hidróxi-4-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2-*terc*-butil-4-ciano-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(4-butil-2-terc-butil-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2-terc-butil-7-hidróxi-4-((E)-estiril)-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2-terc-butil-7-hidróxi-4-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2-terc-butil-7-hidróxi-4-fenetil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(2-terc-butil-7-hidróxi-4-isopropil-sulfanilmetil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-metil-4-fenil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)amino]-acético,

ácido [(7-hidróxi-2-naftalen-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)-amino]-acético, ácido [(7-hidróxi-2-tiofen-2-il-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)amino]-acético e

ácido [(2-furan-2-il-7-hidróxi-tiazolo[4,5-c]piridina-6-carbonil)amino]-acético.

2. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 1 e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 2,

caracterizada pelo fato de que compreende ainda pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado do grupo que consiste em vitamina B_{12}, ácido fólico, sulfato ferroso, eritropoietina humana recombinante e um agente de estimulação da eritropoiese (ESA).