



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

(21) **PI0709286-5 A2**

(22) Data de Depósito: 14/03/2007
(43) Data da Publicação: 05/07/2011
(RPI 2113)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 209/40 2006.01

(54) Título: **PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA**

(57) Resumo: PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA constituída por compostos e processos de síntese de compostos que modulam uma ou mais atividades de trombopoietina e/ou se vinculam aos chamados receptores de trombopoietina.

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2006 US 60/782,426

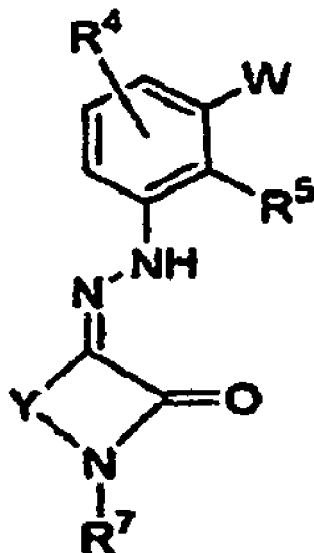
(73) Titular(es): LIGAND PHARMACEUTICALS, INC.,

(72) Inventor(es): Dalgard, Jackline E., Lin Zhi, Phillips, Dean P.

(74) Procurador(es): Pinheiro Neto - Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT US2007006547 de 14/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/106564 de 20/09/2007



“PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA”

Este pedido reivindica a prioridade da patente americana nº US 60/782.426, depositada em 15/03/2006, sendo todo o seu conteúdo considerado parte do conteúdo aqui publicado e incorporado por referência.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos e processos de síntese de compostos que modulam uma ou mais atividades de trombopoietina e/ou se vinculam aos receptores de trombopoietina.

Histórico da Invenção

A Trombopoietina (TPO), também denominada e-MPL ligante, MPL ligante, megapoiatina e fator de desenvolvimento e crescimento megacariócito, é uma glicoproteína que tem se mostrado envolvida na produção de plaquetas. Ver, por exemplo, Wendling, F. *et al.*, *Biotherapy* 10(4): 269-77 (1998); Kuter D.J. *et al.*, *The Oncologist*, 1:98-106 (1996); e Metcalf, *Nature* 369: 519-520 (1994). TPO tem sido clonada e sua sequência de aminoácidos, bem como a sequência cDNA que a codifica, têm sido descritas. Ver, por exemplo, U.S. 5.766.581; Kuter D.J. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91: 11104-11108 (1994); de Sauvage F.V., *et al.*, *Nature*, 369: 533-538 (1994); Lok, S. *et al.*, *Nature* 369: 565-568 (1994); and Wendling F. *et al.*, *Nature*, 369: 571-574 (1994).

Em certas circunstâncias, a atividade da TPO resulta da ligação da TPO ao receptor TPO (também denominado MPL). O receptor TPO tem sido clonado e sua sequência de aminoácidos tem sido descritas. Ver, por exemplo, Vigon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89: 5640-5644 (1992).

Em certas circunstâncias, moduladores TPO podem ser úteis no tratamento de uma variedade de condições hematopoiéticas, incluindo, mas não se limitando a este caso particular, a trombocitopenia. Ver, por exemplo, Baser *et al.*, *Blood* 89: 3118-3128 (1997); Fanucchi *et al.*, *New Engl. J. Med.*, 336: 404-409 (1997). Por exemplo, pacientes submetidos a determinadas quimioterapias, incluindo, mas não se limitando à quimioterapia

e/ou radioterapia para o tratamento de câncer podem sofrer redução em seu nível de plaquetas. Em certas circunstâncias, moduladores seletivos de TPO estimulam a produção de células da glia, também denominadas neuroglia, que pode resultar no reparo de células nervosas danificadas.

5 Certas imitações de TPO foram descritas anteriormente. Ver, por exemplo, Patente americana N.º 11/256.572, depositada em 21/10/2005 e intitulada "THROMBOPOIETIN ACTIVITY MODULATING COMPOUNDS AND METHODS;" WO 03/103686A1, depositada em 06/06/2003 e intitulada "THROMBOPOIETIN MIMETICS;" e WO 01/21180, 10 depositada em 22/09/2000 e intitulada "THROMBOPOIETIN MIMETICS;" cada qual aqui incorporada em sua totalidade.

Pode ser compreendido que tanto a descrição geral precedente como a descrição detalhada seguinte são apenas exemplificativas e explanatórias, não sendo restritivas com relação à invenção aqui 15 reivindicada. Aqui, o uso do singular inclui o plural a menos quando especificado o contrário. Aqui, o uso de "ou" significa "e / ou" salvo disposição em contrário. Além disso, o uso do termo "inclusão", bem como outras formas, tais como "contém", e "incluído", não deve ser interpretado como limitante.

Os cabeçalhos das seções a seguir são utilizados apenas 20 com propósitos organizacionais e não devem ser interpretados como limitantes do objeto descrito. Todos os documentos ou partes de documentos citados no pedido, incluindo, mas não se limitando a, patentes, pedidos de patentes, artigos, livros, manuais e tratados são expressamente incorporadas por referência na sua totalidade, para qualquer finalidade.

25

Definições

A menos que sejam fornecidas definições específicas, as nomenclaturas utilizadas em conjunto, os procedimentos e técnicas de laboratório, química analítica, química orgânica sintética, medicamentos e 30 insumos farmacêuticos ou químicos descritos neste documento são aqueles conhecidos no estado da técnica. Símbolos químicos padrão são utilizados alternadamente com os nomes completos representados pelos mesmos. Assim, por exemplo, os termos "hidrogênio" e "H" são interpretados aqui como

possuindo significado idêntico. Técnicas padrão podem ser utilizadas para sínteses químicas, análises químicas, preparação farmacêutica, formulação e entrega, e tratamento de pacientes. Técnicas padrão podem ser utilizadas para DNA recombinante, síntese oligonucleotídea e cultura ou transformação de tecidos (por exemplo, eletroporação e lipofecção). Reações e técnicas de depuração podem ser realizadas, por exemplo, utilizando-se kits, de acordo com as especificações do fabricante, na forma como são realizadas normalmente no estado da técnica ou como descrito a seguir.

As técnicas e procedimentos anteriormente descritos podem ser geralmente executados de acordo com os métodos convencionais bem conhecidos no estado da técnica e, como descrito em diversas referências, gerais ou mais específicas, que sejam citadas e discutidas ao longo da presente especificação. Ver, por exemplo, Sambrook *et al.* Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1989)), que está incorporado neste documento para qualquer finalidade.

Conforme utilizados aqui, os termos seguintes são definidos com os seguintes significados, salvo declaração expressa em contrário.

O termo "composto seletivo vinculante" refere-se a um composto que se liga a qualquer porção de um ou mais alvos.

O termo "composto seletivo vinculante a receptor de TPO" refere-se a um composto que se liga a qualquer porção de um receptor TPO.

O termo "vincular-se seletivamente" refere-se à capacidade de um composto seletivo vinculante em se vincular a um receptor alvo com maior afinidade do que se liga a um receptor não-alvo. Em certas configurações, vínculo específico refere-se ao vínculo com um alvo cuja afinidade seja, pelo menos, 10, 50, 100, 250, 500 ou 1000 vezes maior do que a afinidade com um receptor não-alvo.

O termo "receptor alvo" refere-se a um receptor, ou uma porção do mesmo, capaz de ser vinculado a um composto seletivo vinculante. Em certas configurações, um receptor-alvo é um receptor de TPO.

O termo "modulador" refere-se a um composto que altere ou elicite uma atividade. Por exemplo, a presença de um modulador pode resultar no aumento ou diminuição da amplitude de uma determinada atividade, em comparação com a magnitude da mesma atividade na ausência do referido modulador. Em certas configurações, um modulador é um inibidor que diminui a magnitude de uma ou mais atividades. Em certas configurações, um inibidor impede completamente uma ou mais atividades biológicas. Em certas configurações, um modulador é um ativador que aumenta a magnitude de pelo menos uma atividade. Em certas configurações, a presença de um modulador resulta em uma atividade que não ocorre na ausência do mesmo.

O termo "modulador seletivo" faz referência a um composto que modula seletivamente uma atividade alvo.

O termo "modulador seletivo de TPO" faz referência a um composto que modula seletivamente, pelo menos, uma atividade de TPO. O termo modulador seletivo de TPO inclui, mas não está limitado a "TPO mimetizador", que se refere a um composto cuja presença resulta em pelo menos uma atividade de TPO.

O termo "modular seletivamente" refere-se à capacidade de um modulador seletivo em modular uma atividade-alvo muito mais do que modula uma atividade não-alvo.

O termo "atividade-alvo" se refere a uma atividade biológica capaz de ser modulada por um modulador seletivo. Certos exemplos de atividades-alvo incluem, mas não estão limitados a, afinidade vinculante; transdução de sinal; atividade enzimática; transcrição de um ou mais genes; a proliferação e/ou diferenciação das células, incluindo mas não limitada a células progenitoras; geração de plaquetas; e alívio dos sintomas de uma doença ou condição.

O termo "atividade de TPO" refere-se a uma atividade biológica que resulta direta ou indiretamente da presença da TPO. Exemplos de atividades de TPO incluem, mas não estão limitados a, proliferação e diferenciação das células progenitoras ou para a produção de plaquetas; hematopoiese; e crescimento ou desenvolvimento de células glial; reparação de células nervosas e alívio da trombocitopenia.

O termo "trombocitopenia" refere-se a uma condição onde a concentração de plaquetas no sangue de um paciente está abaixo do que é considerado normal para um paciente saudável. Em certas configurações, trombocitopenia é uma contagem de plaquetas inferior a 450.000, 400.000, 350.000, 300.000, 250.000, 200.000, 150.000, 140.000, 130.000, 120.000, 110.000, 100.000, 75.000 ou 50.000 plaquetas por micro litro de sangue.

O termo "atividade mediada por receptor" se refere a qualquer atividade biológica que resulte direta ou indiretamente de um vínculo entre ligante e receptor.

O termo "agonista" se refere a um composto de cuja presença resulta uma atividade biológica de um receptor que é o mesmo que a atividade biológica resultante da existência de uma ocorrência de vínculo natural ao receptor.

O termo "agonista parcial" se refere a um composto de cuja presença resulta uma atividade biológica de um receptor que é o mesmo que a atividade biológica resultante da existência de uma ocorrência de vínculo natural ao receptor, mas de uma menor magnitude.

[0034] O termo "antagonista" se refere a um composto cuja presença resulte na diminuição da amplitude de uma atividade biológica de um receptor. Em certas configurações, a presença de um antagonista resulta na completa inibição de uma atividade biológica de um receptor.

O termo "alifático", isoladamente ou em combinação, refere-se a uma cadeia reta ou ramificada incluindo pelo menos um átomo de carbono. Alifáticos incluem alquilas, alquenilas e alquinilas. Em certas configurações, alifáticos são opcionalmente substituídos. Alifáticos incluem, mas não estão limitados a, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, butil terciário, pentil, hexil, etenil, propenil, butenil, etinil, butinil, propinil, e demais componentes semelhantes, cada um dos quais podendo ser opcionalmente substituído. Conforme utilizados aqui, alifáticos não se destinam a incluir grupos cíclicos.

O termo "alquila", isoladamente ou em combinação, refere-se a um alifático completamente saturado. Em certas configurações, alquilas são opcionalmente substituídos. Em certas configurações, um alquila

compreende cadeias de 1 a 20 átomos de carbono (quando ele aparece aqui, um intervalo numérico, tal como "1 a 20" ou "C₁-C₂₀", refere-se a cada inteiro no intervalo dado, por exemplo, "C₁-C₂₀ alquila" significa um grupo alquila compreendendo entre 1 e 20 átomos de carbono, inclusive). Exemplos de
5 alquilas incluem, mas não estão limitados a, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, terc-butil, terc-amil, pentil, hexil, heptil, octil e similares.

O termo "alquenila", isoladamente ou em combinação, refere-se a um alifático possuindo uma ou mais ligações duplas de carbono. Em certas configurações, alquenilas são opcionalmente substituídas. Exemplos de
10 de alquenilas incluem, mas não estão limitados a, etenil, propenil, 1,4-butadienil e similares.

O termo "alquinil", isoladamente ou em combinação, refere-se a um alifático possuindo uma ou mais ligações triplas de carbono. Em certas configurações, alquinilas são opcionalmente substituídas. Exemplos de
15 alquinilas incluem, mas não estão limitados a, etinil, propinil, butinil e similares.

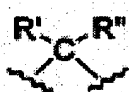
O termo "halo alifático", isoladamente ou em combinação, refere-se a um alifático no qual ao menos um átomo de hidrogênio é substituído por um átomo halogênio. Em certas configurações, na qual dois ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por halogênios, o halogênios são todos
20 iguais. Em algumas destas configurações, o halogênios não são todos iguais. Halo alifáticos incluem halo alquilas, halo alquenilas e halo alquinilas. Em certas configurações, halo alifáticos são opcionalmente substituídos, além das substituições de hidrogênio/halogênio. O termo "halo alifático" também inclui os *per halo* alifático, nos quais todos os átomos de hidrogênio dos hidrocarbonetos
25 alifáticos são substituídos por halogênios. Exemplos de *per halo* alifáticos incluem triclorometil, pentacloroetil, etc.

O termo "hetero alifático", isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo constituído por um alifático e um ou mais heteroátomos. Certos hetero alifáticos são acilalifáticos, nos quais um ou mais
30 heteroátomos não estão dentro de uma cadeia alifática. Hetero alifáticos incluem hetero alquilas, incluindo mas não limitados a acilalquilas; hetero alquenilas, incluindo mas não limitado a acilalquenilas; e hetero alquinilas, incluindo mas não limitado acilalquinilas. Exemplos de hetero alifáticos incluem,

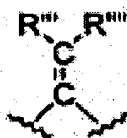
mas não estão limitados a, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$ -, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -, CH_3NHCH_2 - e similares. Em certas configurações, hetero alifáticos são opcionalmente substituídos.

5 O termo "hetero halo alifático", isoladamente ou em combinação, refere-se a um hetero alifático no qual ao menos um átomo de hidrogênio é substituído por um átomo halogênio. Hetero halo alifáticos incluem hetero halo alquilas, hetero halo alquenilas, e hetero halo alquinilas. Em certas configurações, hetero halo alifáticos são opcionalmente substituídos.

10 O termo "olefinas" refere-se a uma ligação $\text{C}=\text{C}$. A expressão "juntos formam uma olefina" refere-se a casos nos quais dois grupos estão vinculados ao mesmo átomo de carbono onde um desses dois grupos é $=\text{C}$ e o outro grupo é nulo. Por exemplo, se R' e R'' na estrutura abaixo formam juntos uma olefina:



15 a estrutura resultante é:

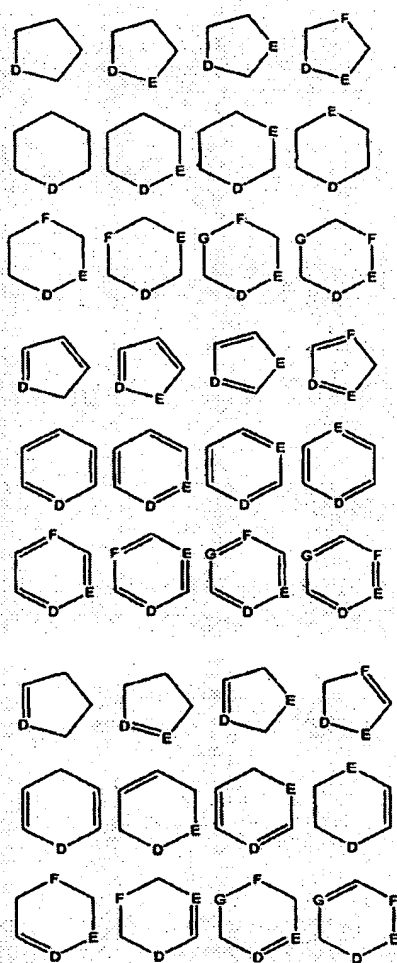


onde R'' e R''' representam hidrogênio. Olefinas podem ser substituídas opcionalmente, caso em que R'' e R''' acima são independentemente selecionados entre hidrogênio e um substituto opcional.

20 O termo "carboxílico" refere-se a um grupo composto por um anel covalentemente fechado, onde cada um dos átomos que formam o anel é um átomo de carbono. Anéis carboxílicos podem ser formados por três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais de nove átomos de carbono. Carboxílicos podem ser opcionalmente substituídos.

25 O termo "heterociclo" refere-se a um grupo composto por um anel covalente fechado, onde ao menos um dos átomos formando o anel é um átomo de carbono e ao menos um átomo do anel é um hetero átomo. Anéis heterocíclicos podem ser formados por três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais de nove átomos. Quaisquer números destes átomos podem ser hetero

- átomos (ou seja, um anel heterocíclico pode incluir um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais de nove hetero átomos). Aqui, sempre que o número de átomos de carbono está indicado num heterociclo (por exemplo, heterociclo C₁-C₆), ao menos outro átomo (o hetero átomo) deve estar presentes no anel. Denominações tais como "heterociclo C₁-C₆" se referem apenas ao número de átomos de carbono no anel e não se referem ao número total de átomos no anel. Entende-se que o anel heterocíclico terá hetero átomos adicionais no anel. Em heterociclos compreendendo dois ou mais hetero átomos, aqueles dois ou mais heteroátomos podem ser o mesmo ou diferentes entre si. Heterociclos podem ser opcionalmente substituídos. Quando ligados a um heterociclo, podem fazê-lo por meio de um hetero átomo ou através de um átomo de carbono. Exemplos de heterociclos incluem, mas não estão limitados aos seguintes:



onde D, E, F e G representam independentemente um hetero átomo. Cada um dos D, E, F, G e podem ser os mesmos ou diferentes entre si.

O termo "hetero átomo" refere-se a outro átomo que não carbono ou hidrogênio. Hetero átomos são normalmente selecionados independentemente entre oxigênio, enxofre, nitrogênio e fósforo, mas não se limitam a estes átomos. Em configurações nas quais dois ou mais hetero átomos estão presentes, os dois ou mais hetero átomos poderão ser todos iguais ou diferentes entre si.

O termo "aromático" refere-se a um grupo composto por um anel plano covalente fechado, possuindo um sistema de elétrons π em ligações covalentes alternantes compreendendo $4n+2$ elétrons π , onde n é um inteiro. Anéis aromáticos podem ser formados por cinco, seis, sete, oito, nove ou mais de nove átomos. Aromáticos podem ser opcionalmente substituídos. Exemplos de grupos aromáticos incluem, mas não estão limitados a fenil, naftalenil, fenantrenil, antracenil, tetralinil, fluorenil, indenil e indanil. A expressão aromático inclui, por exemplo, grupos benzênicos, conectados através de um anel formado por átomos de carbono e, opcionalmente, contendo um ou mais substitutos selecionados a partir de um arila, um heteroaril, um cicloalquila, um heterociclo não aromático, um halo, um hidróxi, um amino, um ciano, um nitro, um alquilamido, um acil, um alcoxi C_1-C_6 , um alquila C_1-C_6 , um hidroxialquila C_1-C_6 , um aminoalquila C_1-C_6 , um alquilamino C_1-C_6 , um alquilsulfenil, um alquilsulfenil, um alquilsulfonil, um sulfamoil ou um trifluorometil. Em certas configurações, um grupo aromático apresenta substituições nas posições *para*, *meta* e/ou *orto*. Exemplos de grupos aromáticos compreendendo substituições incluem, mas não estão limitados a, fenil, 3-halofenil, 4-halofenil, 3-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, 3-aminofenil, 4-aminofenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 4-trifluorometoxifenil, 3-cianofenil, 4-cianofenil, dimetilfenil, naftil, hidroxinaftil, hidroximetilfenil, (trifluorometil)fenil, alcoxifenil, 4-morfolina-4-ilfenil, 4-pirrolidina-1-ilfenil, 4-pirazolilfenil, 4-triazolilfenil, e 4-(2-oxopirrolidina-1-il)fenil.

O termo "arila" refere-se a um anel aromático em que cada um dos átomos que formam o anel é um átomo de carbono. Anéis "aril"

podem ser formados por cinco, seis, sete, oito, nove ou mais de nove átomos de carbono. Grupos “arila” podem ser opcionalmente substituídos.

O termo “heteroarila” refere-se a um heterociclo aromático. Anéis “heteroaril” podem ser formados por três, quatro, cinco, seis, 5 sete, oito, nove ou mais de nove átomos. Heteroarilas podem ser opcionalmente substituídos. Exemplos de grupos “heteroaril” incluem, mas não estão limitados a, grupos aromáticos hetero cíclicos C_3 - C_8 , compreendendo um átomo de oxigênio ou enxofre ou até quatro átomos de nitrogênio, ou uma combinação de um átomo de oxigênio ou enxofre e até dois átomos de 10 nitrogênio, e seus substitutos bem como derivações de benzo- e pirido-fundidos, por exemplo, ligados através de um dos átomos de formação do anel de carbono. Em certas configurações, grupos heteroaril são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, independentemente selecionados entre halo, hidróxi, amino, ciano, nitro, alquilamido, acil, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 - 15 hidroxialquila, C_1 - C_6 -aminoalquila, C_1 - C_6 -alquilamino, alquilsulfenil, alquilsulfinil, alquilsulfonil, sulfamoil ou trifluorometil. Exemplos de grupos heteroaril incluem, mas não estão limitados a, derivados não-substituídos e mono- ou di-substituídos do furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, indol, oxazol, benzoxazol, isoxazol, benzisoxazol, tiazol, benzotiazol, isotiazol, 20 imidazol, benzimidazol, pirazol, indazol, tetrazol, quinolina, isoquinolina, piridazina, pirimidina, purina e pirazina, furazano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, triazol, benzotriazol, pteridina, fenoxazol, oxadiazol, benzopirazol, quinolizina, cinolina, ftalazina, quinazolina e quinoxalinas. Em algumas configurações, os substituintes são halo, hidróxi, ciano, O- C_1 - C_6 - 25 alquila, C_1 - C_6 -alquila, hidróxi- C_1 - C_6 -alquila e amino- C_1 - C_6 -alquila.

O termo “anel não-aromático” refere-se a um grupo compreendendo um anel covalente fechado que não é aromático.

O termo “alícíclico” refere-se a um grupo constituído por um anel não-aromático onde cada um dos átomos que formam o anel é um 30 átomo de carbono. Anéis alícíclicos podem ser formado por três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais de nove átomos de carbono.

Em certas configurações, alícíclicos são opcionalmente substituídos. Em certas configurações, um alícíclico compreende uma ou mais

ligações insaturadas. Alicíclicos incluem cicloalquilas, cicloalquenilas e cicloalquinilas. Exemplos de alicíclicos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno, cicloheptano, e ciclohepteno. Em certas configurações, anéis alicíclicos são opcionalmente substituídos.

O termo "heterociclo não-aromático" refere-se a um grupo constituído por um anel não-aromático onde um ou mais átomos formando o anel é um heteroátomo. Anéis heterocíclicos não-aromáticos podem ser formados por três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais de nove átomos. Heterociclos não-aromáticos podem ser opcionalmente substituídos. Em certas configurações, heterociclos não-aromáticos compreendem um ou mais grupos carbonil ou tiocarbonil como, por exemplo, grupos contendo radicais oxo- e tio-. Exemplos de heterociclos não-aromáticos incluem, mas não estão limitados a, lactâmicos, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos, tetrahidrotiopirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-Dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiino, 1,4-oxatiano, tetrahydro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidrouracil, morfolina, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, e 1,3-oxatiolano.

O termo "arilalquila" refere-se a um grupo compreendendo um grupo aril ligado a um grupo alquila.

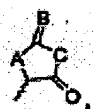
O termo "anel" refere-se a qualquer estrutura covalente fechada. Anéis incluem, por exemplo, carbociclos (por exemplo, arilas e alicíclicos), heterociclos (por exemplo, heteroarilas e heterociclos não-aromáticos), aromáticos (por exemplo, arilas e heteroarilas), e não aromáticos (por exemplo, alicíclicos e heterociclos não aromáticos). Anéis podem ser opcionalmente substituídos. Anéis podem fazer parte de um sistema de anel.

O termo "sistema de anel" refere-se a dois ou mais anéis, onde dois ou mais anéis são fundidos. O termo "fundido" refere-se a estruturas nas quais dois ou mais anéis compartilham uma ou mais ligações.

O termo "nulo" refere-se a um grupo estar ausente de

5 uma estrutura. Por exemplo, na estrutura , onde, em certas circunstâncias X é N, se X é N, R' ou R'' é nulo, o que significa que apenas três grupos estão ligados a N.

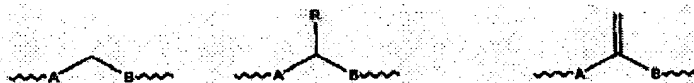
O termo "ácido carboxílico bioisótero" refere-se a um grupo que é biologicamente equivalente a um ácido carboxílico. Por exemplo, 10 ácidos carboxílicos bioisóteros incluem, mas não estão limitados a, tetrazol, $\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$, $\text{OC(S)NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{SC(O)NR}_{10}\text{R}_{11}$, tiazolidinadiona, oxazolidinadiona, e 1-oxa-2,4-diazolidina-3,5-diona. Em certas configurações, um ácido carboxílico bioisótero compreende a seguinte estrutura



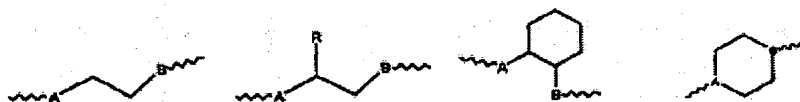
15 onde A, B e C são selecionados independentemente dentre O, S e N.

O termo "espaçador" refere-se a um átomo ou grupo de átomos que separam dois ou mais grupos entre si por um número desejado de átomos. Por exemplo, em certas configurações, pode ser desejável separar 20 dois ou mais grupos por um, dois, três, quatro, cinco, seis ou mais de seis átomos. Nestas configurações, qualquer átomo ou grupo de átomos pode ser utilizado para separar tais grupos pelo número desejado de átomos. Em certas configurações, espaçadores são opcionalmente substituídos. Em certas configurações, um espaçador compreende um alifático. Em certas 25 configurações, um espaçador compreende átomos que são parte de um anel.

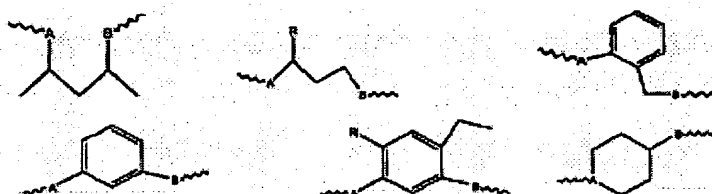
Exclusivamente para efeitos de ilustração e sem limitar-se às definições acima, alguns exemplos de espaçadores são fornecidos. Exemplos de um espaçador de 1-átomo incluem, mas não estão limitados a, os seguintes:



onde A e B representam grupos que são separados pelo número desejado de átomos. Exemplos de um espaçador de 2-átomos incluem, mas não estão limitados a, os seguintes:



5 onde A e B representam grupos que são separados pelo número desejado de átomos. Exemplos de um espaçador de 3-átomos incluem, mas não estão limitados a, os seguintes:



10 onde A e B representam grupos que são separados pelo número desejado de átomos.

Em certas configurações, um espaçador separa átomos em um anel. Por exemplo, na estrutura:

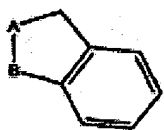


15 , onde Q é um espaçador de 1-átomo, o anel resultante é um anel de três membros compreendendo A, B e Q, onde Q pode ser opcionalmente substituído. Um exemplo deste tipo de estrutura inclui, mas não se limita a



20 Se Q é um espaçador de dois átomos, então resulta num anel de quatro membros; se Q é um espaçador de três átomos, então resulta num anel de cinco membros; se Q é um espaçador de quatro átomos, então resulta num anel de seis membros; se Q é um espaçador de cinco átomos, então resulta num anel de sete membros; se Q é um espaçador de seis átomos, então resulta num anel de oito membros, e assim por diante. Em certas configurações, um espaçador em um anel compreende um anel, tal que
25 o anel formado pelo espaçador e o anel compreendido pelo espaçador são fundidos. Por exemplo, referindo-se à estrutura acima onde Q é um espaçador

de 3 átomos compreendendo um anel fundido inclui, mas não está limitado a estruturas tais como:



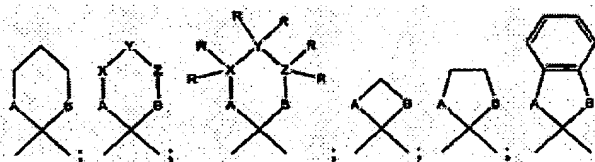
onde o anel fundido pode ser fundido com qualquer
5 ligação do espaçador. Tal anel fundido pode ser opcionalmente substituídos e pode ser heterocíclico ou carbocíclico.

Como é evidente a partir dos exemplos acima, os átomos de um espaçador que criam a separação desejada podem ser parte de um grupo. Esse grupo pode ser, por exemplo, um alifático, heteroalifático,
10 haloalifático, heterohaloalifático, alicíclico, arila, arilalquila, heteroarila, heterociclo não-aromático, ou alquila substituindo todos os que sejam opcionalmente substituídos. Desta forma, o termo “espaçador de 1,5 átomo” se refere a um espaçador que separa dois grupos por 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos e não indica o tamanho total do grupo que constitui o espaçador.

15 O termo “ligado para formar um anel” refere-se à circunstância em que dois átomos que estão ligados ambos a um único átomo ou a átomos que estejam, em última instância, ligados entre si, permanecendo vinculados a uma ligação entre cada grupo, de modo a que a estrutura resultante forme um anel. Este anel resultante compreende os dois átomos, o
20 átomo (ou átomos), que anteriormente conectou estes átomos, e o conector. Por exemplo, se A e B a seguir são “ligados para formar um anel”,

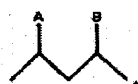


O anel resultante inclui A, B, o átomo de carbono ao qual A e B estão ligados e um grupo de ligação. Salvo indicação em contrário, esse
25 grupo de ligação pode ser de qualquer tamanho e pode ser opcionalmente substituído. Referindo-se ao exemplo acima, estruturas resultantes incluem, mas não estão limitadas a:

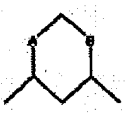


, e similares.

Em certas configurações, os dois átomos que se unem para formar um anel não estão ligados ao mesmo átomo. Por exemplo, se A e B abaixo, estão relacionados para formar um anel:



- o anel resultante compreende A, B, os três átomos de carbono que já conectam A e B, e um grupo de ligação. Exemplos de estruturas resultantes incluem, mas não estão limitadas a:



e similares.

- O substituinte "R" aparecendo sozinho e sem uma designação de número refere-se a um substituinte selecionado dentre alquila, cicloalquila, arilo, heteroarilo (ligado através de um anel de carbono) e heterociclo não-aromáticos (ligado através de um anel de carbono).

O termo "O-carboxi" refere-se a um grupo de fórmula $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$.

- O termo "C-carboxi" refere-se a um grupo de fórmula - $\text{C}(=\text{O})\text{OR}$.

O termo "acetil" refere-se a um grupo de fórmula - $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$.

O termo "trihalometanosulfonil" refere-se a um grupo de fórmula $\text{X}_3\text{CS}(=\text{O})_2$ onde X é um halogênio.

- O termo "Ciano" refere-se a um grupo de fórmula -CN.

O termo "isocianato" refere-se a um grupo de fórmula - NCO.

O termo "tiocianato" refere-se a um grupo de fórmula - CNS.

- O termo "isotiocianato" refere-se a um grupo de fórmula - NCS.

O termo "sulfonil" refere-se a um grupo de fórmula $-\text{S}(=\text{O})-$ R.

- O termo "S-sulfonamido" refere-se a um grupo de fórmula $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}$.

O termo "N-sulfonamido" refere-se a um grupo de fórmula $RS(=O)_2NH-$.

O termo "trihalometanosulfonamido" refere-se a um grupo de fórmula $X_3CS(=O)_2NR-$.

5 O termo "O-carbamil" refere-se a um grupo de fórmula -
 $OC(=O)-NR$.

O termo "N-carbamil" refere-se a um grupo de fórmula
 $ROC(=O)NH-$.

10 O termo "O-tiocarbamil" refere-se a um grupo de fórmula -
 $OC(=S)-NR$.

O termo "N-tiocarbamil" refere-se a um grupo de fórmula
 $ROC(=S)NH-$.

O termo "C-amido" refere-se a um grupo de fórmula -
 $C(=O)-NR_2$.

15 O termo "N-amido" refere-se a um grupo de fórmula
 $RC(=O)NH-$.

O termo "éster" refere-se a um agrupamento com a
 fórmula química $-(R)_n-COOR'$, onde R e R' são selecionados
 independentemente dentre alquila, cicloalquila, arilo, heteroarilo (ligado por
 20 meio de um anel de carbono) e heterociclo não-aromáticos (ligado por meio de
 um anel de carbono), onde n é 0 ou 1.

O termo "amida" refere-se a um agrupamento com a
 fórmula química $-(R)_n-C(O)NHR'$ ou $-(R)_n-NHC(O)R'$, onde R e R' são
 selecionados independentemente dentre alquila, cicloalquila, arilo, heteroarilo
 25 (ligado por meio de um anel de carbono) e heteroalíclico (ligado por meio de
 um anel de carbono), onde n é 0 ou 1. Em certas configurações, um amido
 pode ser um aminoácido ou um peptídeo.

Os termos "amina", "hidroxi" e "carboxila" incluir ditos
 grupos que foram esterificados ou amidificados. Procedimentos e grupos
 30 específicos utilizados para atingir esterificação e amidificação são conhecidos
 pelos especialistas no assunto e podem ser facilmente encontrados em fontes
 de referência, tais como Greene e Wuts, Grupos de proteção em Síntese

Orgânica, 3ª ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY, 1999, que está incorporado neste documento na sua total integridade.

Salvo indicação em contrário, o termo “opcionalmente substituído”, refere-se a um grupo no qual nenhum, um ou mais do que um dos átomos de hidrogênio foi substituído com um ou mais grupo(s) selecionados independentemente a partir de: alquila, heteroalquila, haloalquila, heterohaloalquila, cicloalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heterociclo não-aromático, hidróxi, alcoxi, ariloxi, mercaptana, alquiltio, ariltio, ciano, halogênio, carbonila, tiocarbonila, O-carbamil, N-carbamil, O-tiocarbamil, N-tiocarbamil, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, U-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, silil, trihalometanosulfinil, e aminoácidos, incluindo grupos amino mono e bi-substituídos, e os derivados protegidos de grupos amino. Tais derivados protegidos (e grupos de proteção que podem formar tais derivados protegidos) são conhecidos pelos especialistas no assunto e podem ser encontrados em fontes de referência, tais como Greene e Wuts, acima. Em configurações nas quais dois ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos, os grupos substituintes podem ser ligados para formar um anel.

O termo “substancialmente puro”, significa que uma espécie objeto (por exemplo, composto) é a espécie predominante atual (ou seja, numa base molar é mais abundante do que quaisquer outras espécies individuais na composição). Em certas configurações, uma fração substancial é uma composição onde o objeto espécie compreende pelo menos cerca de 50 por cento (numa base molar) de todas as espécies presentes. Em certas configurações, uma composição substancialmente pura compreenderá mais do que cerca de 80%, 85%, 90%, 95% ou 99% de todas as espécies presentes na composição. Em certas configurações, a espécie objeto é purificada para a homogeneidade essencial (espécies contaminantes não podem ser detectadas na composição por métodos de detecção convencionais) onde a composição consiste essencialmente de uma única espécie.

O termo “tecido-seletivo” refere-se à capacidade de um composto em modular uma atividade biológica em um tecido, em maior ou menor grau do que a que modula uma atividade biológica em outro tecido. As

atividades biológicas nos diferentes tecidos podem ser as mesmas, ou elas podem ser diferentes. As atividades biológicas nos diferentes tecidos podem ser mediadas pelo mesmo tipo de receptor-alvo. Por exemplo, em certas configurações, um composto tecido-seletivo pode modular o receptor mediado pela atividade biológica em um tecido e falhar ao modular, ou modular em menor grau, o receptor mediado pela atividade biológica em outro tipo de tecido.

O termo “monitoramento” refere-se a observar um efeito ou a ausência de qualquer efeito. Em certas configurações, pode-se monitorar células após o contato destas com um composto da presente invenção. Exemplos de efeitos que podem ser monitorados incluem, mas não estão limitados a, mudanças no fenótipo celular, a proliferação celular, atividade do receptor ou a interação entre um receptor e um composto conhecido por ligar-se ao receptor.

O termo “fenótipo celular” refere-se a características físicas ou biológicas de uma célula. Exemplos de características que constituem o fenótipo incluem, mas não estão limitados a, o tamanho das células, a proliferação celular, diferenciação celular, sobrevivência celular, apoptose (morte celular) ou a utilização de um nutriente metabólico (por exemplo, captação de glicose). Certas alterações ou a ausência de alterações no fenótipo celular são facilmente monitoradas através de técnicas conhecidas no estado da técnica.

A expressão “proliferação celular” refere-se à taxa na qual as células se dividem. Em certas configurações, as células estão *in situ* em um organismo. Em certas configurações, as células crescem *in vitro*. O número de células que crescem confinadas pode ser quantificado por um especialista competente no assunto (por exemplo, pela contagem de células de uma área definida usando um microscópio ou pelo uso de aparelhos de laboratório que medem a densidade de células em um suporte adequado). Um perito no assunto pode calcular a proliferação celular determinando-se o número de células em duas ou mais vezes.

O termo “contato” refere-se a trazer dois ou mais materiais em estreita proximidade, o suficiente para que eles possam interagir.

Em certas configurações, o contato pode ser realizado em um recipiente, como um tubo de ensaio, uma placa de Petri ou algo do gênero. Em certas configurações, o contato pode ser realizado na presença de materiais adicionais. Em certas configurações, o contato pode ser realizado na presença
5 de células. Em algumas destas configurações, um ou mais dos materiais que estão em contato podem estar dentro de uma célula. As células podem estar vivas ou não. As células podem estar intactas ou não.

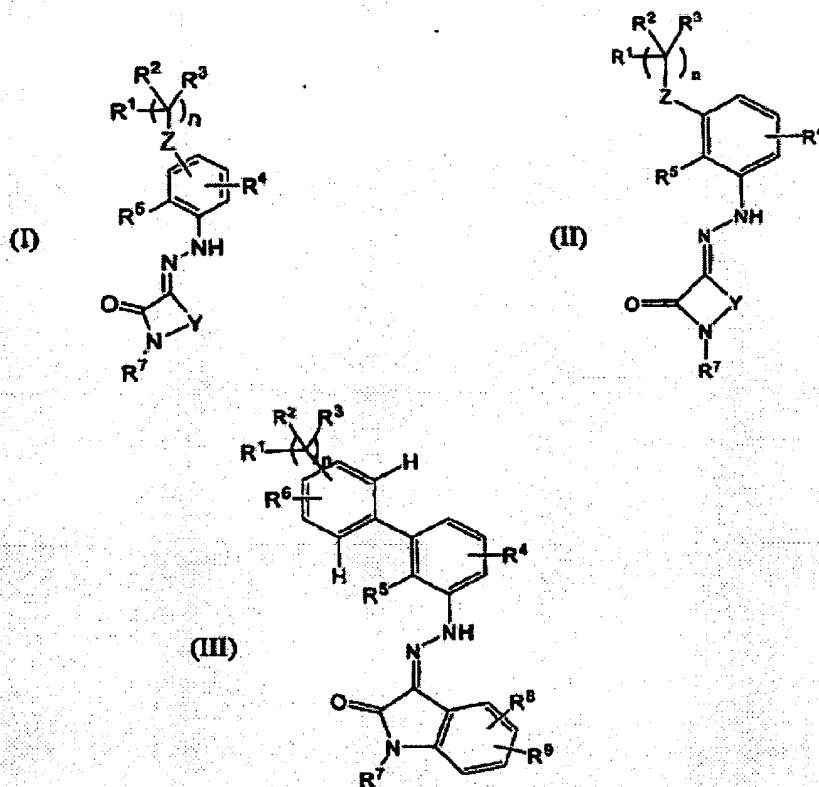
Certos Compostos TPO

10 Certos compostos que modulam uma ou mais atividades TPO e/ou se ligam a receptores TPO desempenham um papel na saúde. Alguns desses compostos são úteis para o tratamento de algumas variedades de doenças ou condições.

Em certas configurações, a presente invenção fornece
15 métodos de obtenção de moduladores seletivos de TPO e/ou agentes vinculantes de receptores TPO. Em certas configurações, moduladores seletivos de TPO são agonistas, agonistas parciais e / ou antagonistas para os receptores de TPO. Em algumas configurações, os compostos são descritos neste documento ou na Patente americana nº 11/256.572, depositada em 21
20 de outubro de 2005 e intitulado "MÉTODOS E COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA"; WO 03/103686^a1, depositada em 6 de junho de 2003 e intitulado "TROMBOPOIETINA MIMÉTICA", e WO 01/21180, depositada em 22 de setembro de 2000, e intitulada "TROMBOPOIETINA MIMÉTICA", cada um dos quais incorporado na
25 sua totalidade neste documento, para todos os efeitos.

Em certas configurações, a presente invenção fornece compostos importantes na obtenção de moduladores seletivos de TPO e/ou agentes vinculantes de receptores TPO. Em certas configurações, moduladores seletivos de TPO são agonistas, agonistas parciais e / ou
30 antagonistas para os receptores de TPO. Em certas configurações, importantes na obtenção de moduladores seletivos de TPO e/ou agentes vinculantes de receptores TPO são intermediários em alternativas sintéticas.

Em certas configurações, a presente invenção fornece métodos para a obtenção dos compostos de Fórmula I, II ou III:



ou um equivalente farmacêutico aceitável para sal, éster, amida ou outro fármaco. Em certas configurações, a presente invenção fornece compostos intermediários úteis na obtenção dos compostos de Fórmula I, II e/ou III.

Em certas configurações, R^1 é selecionado dentre hidrogênio, CO_2R^{10} , $CONR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10} ou um ácido carboxílico bioisostero.

Em certas configurações, em que R^1 é um ácido carboxílico bioisostero, R^1 é selecionado entre de tetrazol, $NHSO_2R^{15}$, $OC(S)NR^{10}R^{11}$, $SC(O)NR^{10}R^{11}$, tiazolidinadiona, oxazolidinadiona ou 1-oxa-2,4-diazolidina-3,5-diona.

Em certas configurações, R^2 e R^3 são selecionados cada qual independentemente dentre hidrogênio, OR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, um alifático C_1 - C_4 substituído opcionalmente, um haloalifático C_1 - C_4 substituído opcionalmente, um heteroalifático C_1 - C_4 substituído opcionalmente, $(CH_2)_mR^{14}$, um anel substituído opcionalmente ou um radical nulo. Em algumas destas configurações, R^2 e R^3 são selecionados cada qual independentemente dentre um alquila C_1 - C_4 substituído opcionalmente, um haloalquila C_1 - C_4 substituído

opcionalmente ou um heteroalquila C₁-C₄ substituído opcionalmente. Em certas configurações, R² e R³, em conjunto, formam uma olefina substituída opcionalmente. Em certas configurações, R² e R³ são ligados para formar um anel C₃-C₈ substituído opcionalmente. Em certas configurações, R² e R³ são ligados para formar um carboxílico substituído opcionalmente, um heterociclo substituído opcionalmente um aromático substituído opcionalmente ou um anel não aromático substituído opcionalmente. Em algumas destas configurações, R² e R³ são ligados para formar um arila substituído opcionalmente, um heteroarila substituído opcionalmente, um alicíclico substituído opcionalmente ou um heterocíclico não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R² e R³ são ligados para formar um arila substituído opcionalmente ou um heteroarila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R² e R³ são ligados para formar um arila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R² e R³ são ligados para formar um arila.

Em certas configurações, R⁴ é selecionado entre hidrogênio, F, Cl, Br, um alifático C₁-C₄ substituído opcionalmente, um haloalifático C₁-C₄ substituído opcionalmente, um heteroalifático C₁-C₄ substituído opcionalmente ou um anel substituído opcionalmente. Em algumas destas configurações, R⁴ é selecionado dentre um alquila C₁-C₄ substituído opcionalmente, um haloalquila C₁-C₄ substituído opcionalmente ou um heteroalquila C₁-C₄ substituído opcionalmente.

Em certas configurações, R⁵ é selecionado entre hidrogênio, OR¹⁰, SR¹⁰, NHR¹¹ ou CO₂H.

Em certas configurações, R⁶ é selecionado entre hidrogênio, OR¹², NR¹²R¹³, F, Cl, Br, um alifático C₁-C₄ substituído opcionalmente, um haloalifático C₁-C₄ substituído opcionalmente, um heteroalifático C₁-C₄ substituído opcionalmente ou um anel substituído opcionalmente. Em algumas destas configurações, R⁶ é selecionado dentre um alquila C₁-C₄ substituído opcionalmente, um haloalquila C₁-C₄ substituído opcionalmente ou um heteroalquila C₁-C₄ substituído opcionalmente. Em certas configurações, R⁶ é selecionado dentre um carboxílico substituído opcionalmente, um heterociclo substituído opcionalmente, um aromático

substituído opcionalmente ou um anel não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^6 é selecionado dentre um arila substituído opcionalmente, um heteroarila substituído opcionalmente, um alicíclico substituído opcionalmente ou um heterocíclico não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^6 é selecionado dentre um arila substituído opcionalmente ou um heteroarila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^6 é selecionado a partir de um arila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^6 é um arila.

Em certas configurações, R^7 é selecionado dentre hidrogênio, um alifático C_1-C_8 substituído opcionalmente, um haloalifático C_1-C_8 substituído opcionalmente, um heteroalifático C_1-C_8 substituído opcionalmente, um heterohaloalifático C_1-C_8 substituído opcionalmente, um anel substituído opcionalmente ou um $(CH_2)_m R^{14}$. Em algumas destas configurações, R^7 é selecionado dentre um alquila C_1-C_8 substituído opcionalmente, um haloalquila C_1-C_8 substituído opcionalmente, um heteroalquila C_1-C_8 substituído opcionalmente ou um heterohaloalquila C_1-C_8 substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^7 é selecionado dentre um carboxílico substituído opcionalmente, um heterociclo substituído opcionalmente, um aromático substituído opcionalmente ou um anel não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^7 é selecionado dentre um arila substituído opcionalmente, um heteroarila substituído opcionalmente, um alicíclico substituído opcionalmente ou um heterocíclico não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^7 é selecionado dentre um arila substituído opcionalmente ou um heteroarila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^7 é selecionado a partir de um arila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^7 é selecionado a partir de um anel arila fundido opcionalmente a um ou mais anéis adicionais. Em certas configurações, R^7 é um arila. Em certas configurações, R^7 é um anel fenil substituído opcionalmente.

Em certas configurações, R^8 e R^9 são selecionados cada qual independentemente dentre hidrogênio, Cl, F, Br, um alifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, um haloalifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, um heteroalifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, um heterohaloalifático C_1-

C₄ substituído opcionalmente ou um anel substituído opcionalmente. Em algumas destas configurações, R⁸ e/ou R⁹ são selecionados cada qual independentemente dentre um alquila C₁-C₄ substituído opcionalmente, um haloalquila C₁-C₄ substituído opcionalmente, um heteroalquila C₁-C₄ substituído
 5 opcionalmente ou um heterohaloalquila C₁-C₄ substituído opcionalmente. Em certas configurações, R⁸ e/ou R⁹ são selecionados dentre um carboxílico substituído opcionalmente, um heterociclo substituído opcionalmente um aromático substituído opcionalmente ou um anel não aromático substituído opcionalmente. Em algumas destas configurações, R⁸ e/ou R⁹ são
 10 selecionados dentre um arila substituído opcionalmente, um heteroarila substituído opcionalmente, um alicíclico substituído opcionalmente ou um heterocíclico não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R⁸ e/ou R⁹ são selecionados dentre um arila substituído opcionalmente ou um heteroarila substituído opcionalmente. Em certas
 15 configurações, R⁸ e/ou R⁹ são selecionados a partir de um arila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R⁸ e/ou R⁹ são um arila.

Em certas configurações, R¹⁰ é selecionado entre hidrogênio, um grupo de proteção, um alifático C₁-C₄ substituído opcionalmente (por exemplo, metil), um haloalifático C₁-C₄ substituído opcionalmente, um
 20 heteroalifático C₁-C₄ substituído opcionalmente (por exemplo, -CH₂OCH₃), um heterohaloalifático C₁-C₄ substituído opcionalmente ou um anel substituído opcionalmente. Em algumas destas configurações, R¹⁰ é selecionado dentre um alquila C₁-C₄ substituído opcionalmente, um haloalquila C₁-C₄ substituído opcionalmente, um heteroalquila C₁-C₄ substituído opcionalmente ou um
 25 heterohaloalquila C₁-C₄ substituído opcionalmente. Em certas configurações, R¹⁰ é selecionado a partir de um anel substituído opcionalmente. Em certas configurações, R¹⁰ é selecionado dentre um carboxílico substituído opcionalmente, um heterociclo substituído opcionalmente, um aromático substituído opcionalmente ou um anel não aromático substituído
 30 opcionalmente. Em certas configurações, R¹⁰ é selecionado dentre um arila substituído opcionalmente, um heteroarila substituído opcionalmente, um alicíclico substituído opcionalmente ou um heterocíclico não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R¹⁰ é selecionado dentre

um arila substituído opcionalmente ou um heteroarila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{10} é selecionado a partir de um arila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{10} é um arila.

Em certas configurações, R^{11} é selecionado entre

5 hidrogênio, SO_2R^{15} , um alifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, um haloalifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, um heteroalifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, um heterohaloalifático C_1-C_4 substituído opcionalmente ou um anel substituído opcionalmente. Em algumas destas configurações, R^{11} é selecionado dentre um alquila C_1-C_4 substituído

10 opcionalmente, um haloalquila C_1-C_4 substituído opcionalmente, um heteroalquila C_1-C_4 substituído opcionalmente ou um heterohaloalquila C_1-C_4 substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{11} é selecionado a partir de um anel substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{11} é selecionado dentre um carboxílico substituído opcionalmente, um heterociclo

15 substituído opcionalmente, um aromático substituído opcionalmente ou um anel não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{11} é selecionado dentre um arila substituído opcionalmente, um heteroarila substituído opcionalmente, um alicíclico substituído opcionalmente ou um heterocíclico não aromático substituído opcionalmente. Em certas

20 configurações, R^{11} é selecionado dentre um arila substituído opcionalmente ou um heteroarila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{11} é selecionado a partir de um arila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{11} é um arila.

Em certas configurações, R^{12} e R^{13} são selecionados

25 cada qual independentemente dentre hidrogênio, um alifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, um haloalifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, um heteroalifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, um heterohaloalifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, um anel substituído opcionalmente ou $(CH_2)_mR^{14}$. Em algumas destas configurações, R^{12} e/ou R^{13} são selecionados cada qual

30 independentemente dentre um alquila C_1-C_4 substituído opcionalmente, um haloalquila C_1-C_4 substituído opcionalmente, um heteroalquila C_1-C_4 substituído opcionalmente ou um heterohaloalquila C_1-C_4 substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{12} e/ou R^{13} são selecionados dentre um carboxílico

substituído opcionalmente, um heterociclo substituído opcionalmente um aromático substituído opcionalmente ou um anel não aromático substituído opcionalmente. Em algumas destas configurações, R^{12} e/ou R^{13} são selecionados dentre um arila substituído opcionalmente, um heteroarila substituído opcionalmente, um alicíclico substituído opcionalmente ou um heterocíclico não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{12} e/ou R^{13} são selecionados dentre um arila substituído opcionalmente ou um heteroarila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{12} e/ou R^{13} são selecionados a partir de um arila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{12} e/ou R^{13} são um arila. Em certas configurações, um dos dois, R^{12} e/ou R^{13} , é um anel e o outro é um hidrogênio.

Em certas configurações, R^{12} e R^{13} são ligados para formar um heterociclo C_2-C_8 substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{12} e R^{13} são ligados para formar um heteroarila C_2-C_8 substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{12} e R^{13} são ligados para formar um heterociclo não aromático C_2-C_8 substituído opcionalmente.

Em certas configurações, R^{14} é selecionado a partir de um anel substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{14} é selecionado dentre um carboxílico substituído opcionalmente, um heterociclo substituído opcionalmente, um aromático substituído opcionalmente ou um anel não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{14} é selecionado dentre um arila substituído opcionalmente, um heteroarila substituído opcionalmente, um alicíclico substituído opcionalmente ou um heterocíclico não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{14} é selecionado dentre um arila substituído opcionalmente ou um heteroarila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{14} é selecionado a partir de um arila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{14} é um arila.

Em certas configurações, R^{15} é selecionado entre hidrogênio, um alifático C_1-C_3 substituído opcionalmente, um haloalifático C_1-C_3 substituído opcionalmente ou um anel substituído opcionalmente. Em algumas destas configurações, R^{15} é selecionado dentre um alquila C_1-C_3 substituído opcionalmente ou um haloalquila C_1-C_3 substituído opcionalmente. Em certas

configurações, R^{15} é um arila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{15} é selecionado dentre um alquila, um haloalquila, um alicíclico ou um arila. Em certas configurações, R^{15} é selecionado a partir de um anel substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{15} é selecionado dentre um carboxílico substituído opcionalmente, um heterociclo substituído opcionalmente, um aromático substituído opcionalmente ou um anel não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{15} é selecionado dentre um arila substituído opcionalmente, um heteroarila substituído opcionalmente, um alicíclico substituído opcionalmente ou um heterocíclico não aromático substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{15} é selecionado dentre um arila substituído opcionalmente ou um heteroarila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{15} é selecionado a partir de um arila substituído opcionalmente. Em certas configurações, R^{15} é um arila.

Em certas configurações, Y é um átomo-espçador 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8. Em certas configurações, Y é um átomo-espçador 1-4 selecionado a partir de um alifático C_1-C_6 substituído opcionalmente ou um heteroalifático C_1-C_6 substituído opcionalmente. Em algumas destas configurações, Y é um átomo-espçador 1-4 selecionado a partir de um alquila C_1-C_6 substituído opcionalmente, um heteroalquila C_1-C_6 substituído opcionalmente, um alquenila C_2-C_6 substituído opcionalmente ou um heteroalquenila C_2-C_6 substituído opcionalmente.

Em certas configurações, Y é um átomo-espçador 1-4 compreendendo um anel. Em certas configurações, Y é selecionado a partir de fenil substituído opcionalmente, heteroarila monocíclico substituído opcionalmente, heterociclo C_3-C_5 substituído opcionalmente ou um alicíclico substituído opcionalmente, incluindo, mas não limitado a, cicloalquila substituída opcionalmente ou cicloalquenila substituída opcionalmente.

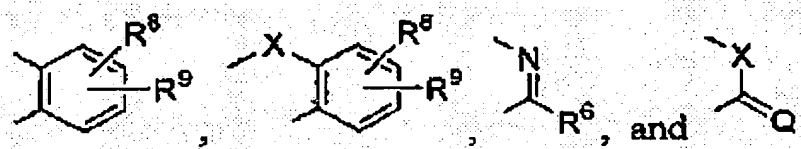
Em certas configurações, Y é um átomo-espçador 2-6 compreendendo ambos (1) um anel selecionado a partir de um fenil substituído opcionalmente, heteroarila monocíclico substituído opcionalmente, heterociclo C_3-C_5 substituído opcionalmente ou um alicíclico substituído opcionalmente e

(2) átomos 1-4 selecionados a partir de um alifático C₁-C₆ substituído opcionalmente ou um heteroalifático C₁-C₆ substituído opcionalmente.

Em certas configurações, Y não é -N=CR⁶ orientado a formas o diidropirazol. Assim, nesta configuração, o anel que inclui Y não pode ser:



Em certas configurações, Y é selecionado entre:



Em certas configurações, Q é selecionado entre O ou S.

Em certas configurações, X é selecionado entre O, S, NR¹⁰ ou CR¹⁰R¹⁰;

Em certas configurações, Z é um átomo-espaçador 1-5. Em certas configurações, Z é um átomo-espaçador 2-5 selecionado a partir de um arila C₆-C₁₀ substituído opcionalmente ou um heteroarila C₁-C₈ substituído opcionalmente. Em certas configurações, Z é um átomo-espaçador 1-5 selecionado a partir de um alquila C₁-C₆ substituído opcionalmente, um heteroalquila C₁-C₆ substituído opcionalmente, um haloalquila C₁-C₆ substituído opcionalmente, um alquenila C₂-C₆ substituído opcionalmente, um heteroalquenila C₂-C₆ substituído opcionalmente, um haloalquenila C₂-C₆ substituído opcionalmente, um alquinila C₂-C₆ substituído opcionalmente ou um heteroalquila C₂-C₆ substituído opcionalmente.

Em certas configurações, m é 0, 1 ou 2.

Em certas configurações, n é 0 ou 1. Em configurações nas quais n é 0, R¹ conecta-se diretamente a Z e R² e/ou R³ são nulos, conforme a conveniência. Por exemplo, se Z for um anel fenil e n é 0, então R¹ conecta-se diretamente ao anel fenil e ambos, R¹ e R², são nulos.

Em configurações nas quais dois ou mais de um grupo em particular estiverem presentes, as identidades destes dois ou mais grupos são selecionadas independentemente e, desta forma, podem ser iguais ou

diferentes uma da outra. Por exemplo, certos componentes da invenção compreendem dois ou mais grupos R^{14} . As identidades destes dois ou mais grupos R^{14} são selecionadas cada qual independentemente. Assim, em determinadas configurações, estes grupos R^{14} são iguais entre si; em certas configurações, estes grupos R^{14} são todos diferentes entre si; e, em certas configurações, alguns destes grupos R^{14} são iguais e alguns são diferentes entre si. Esta seleção independente se aplica a qualquer grupo presente em um composto mais do que uma vez.

Um especialista na área reconhecerá que a lista completa de possíveis identidades para cada grupo listado acima (todos os grupos R, Y, Q, Z, m e n) pode se restringir a prover as listas mais curtas de identidades possíveis. Por exemplo, dado que em certas configurações R^1 é selecionado entre hidrogênio, CO_2R^{10} , $CONR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10} ou um ácido carboxílico bioisostero, é compreensível que, em certas configurações, R^1 possa ser selecionado dentre CO_2R^{10} , $CONR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10} , porque cada uma destas possíveis identidades está incluída na maior lista de possíveis identidades. Um especialista no assunto também reconhecerá que terminologias mais amplas incluem combinações de termos específicos, os quais podem ser substituídos ou selecionados. Por exemplo, em certas configurações, R^2 é selecionado a partir de um alifático C_1-C_4 opcionalmente substituído. Pelo fato de os alifáticos incluírem, mas não se limitarem a, alquilas e alcenos, em certas configurações, R^2 pode ser selecionado a partir de um alquila C_1-C_4 opcionalmente substituído ou um alquenila C_1-C_4 opcionalmente substituído. De modo similar, em certas configurações, R^2 é selecionado a partir de um alquila C_2-C_3 opcionalmente substituído ou de um alquenila C_2-C_4 opcionalmente substituído, porque estes alquilas e alquenilas estão incluídos na definição de alifáticos C_1-C_4 .

Um especialista no assunto também compreenderá que os grupos listados acima podem ser selecionados em quaisquer combinações. Por exemplo, em certas configurações, R^1 é selecionado entre CO_2R^{10} , $CONR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10} ou um ácido carboxílico bioisostero; e R^2 é selecionado entre hidrogênio, OR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, um alifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, um haloalifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, um heteroalifático C_1-C_4 substituído opcionalmente, $(CH_2)_mR^{14}$, um anel substituído opcionalmente ou

um radical nulo. No entanto, em certas configurações, R¹ pode ser selecionado entre hidrogênio ou CO₂R¹⁰; e, ao mesmo tempo, R² pode ser selecionado entre hidrogênio, OR¹², NR¹²R¹³ ou um alifático C₁-C₄ substituído opcionalmente, porque estas listas de possíveis identidades estão contidas nas
5 listas anteriores de possíveis identidades. Tal seleção de combinações está incluída neste documento para todos os grupos.

Em certas configurações, um composto de fórmula I, II ou III é um modulador seletivo de TPO. Em certas configurações, um composto de fórmula I, II ou III é um receptor seletivo de TPO agonista. Em certas
10 configurações, um composto de fórmula I, II ou III é um receptor seletivo de TPO antagonista. Em certas configurações, um composto de fórmula I, II ou III é um receptor seletivo parcial de TPO agonista. Em certas configurações, um composto de fórmula I, II ou III é um modulador seletivo de TPO tecido-específico. Em certas configurações, um composto de fórmula I, II ou III é um
15 receptor seletivo de TPO vinculante de composto. Em certas configurações, um composto de fórmula I, II ou III é uma imitação de TPO.

Em certas configurações, a presente invenção provê métodos de produção de compostos químicos, incluindo, mas não se limitando a:

20 3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 101);

2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-(4-propil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 102);

25 2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-(4-etil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 103);

2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 104);

3'-{N'-[1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 105);

30 3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-4-ácido carboxílico (Composto 106);

2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-(4-propil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-4-ácido carboxílico (Composto 107);

2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-(4-etil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-4-ácido carboxílico (Composto 108);

3'-{N'-[1-(4-terc-butil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 109);

5 2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 110);

3'-{N'-(1-benzil-5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 111);

10 3'-{N'-(1-benzil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 112);

3'-{N'-(1-benzil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 113);

2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-4-ácido carboxílico (Composto 114);

15 3'-{N'-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 115);

2'-hidroxi-3'-{N'-[1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 116);

20 3'-{N'-[1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 117);

3'-{N'-[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 118);

3'-{N'-[3-(3,4-dimetil-fenil)-4-oxo-2-tioxi-tiazolidina-5-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 119);

25 2'-hidroxi-3'-{N'-[1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 120);

3'-{N'-[1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 121);

30 3'-{N'-[1-(2-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 122);

3'-{N'-[1-(4-cloro-4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 123);

3'-{N'-[1-(4-butil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-
hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 124);

3'-{N'-[1-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-
hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 125);

5 2'-hidroxi-3'-{N'-(2-oxo-1-m-tolil-1,2-dihidro-indol-3-
ilideno)-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 126);

3'-{N'-[1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-
hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 127);

10 3'-{N'-(1-benzil-5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-
hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 128);

2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-
indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 129);

3'-{N'-[5-cloro-1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-
3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 130);

15 3'-{N'-[6-cloro-1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-
3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 131);

3'-{N'-[5-fluoro-1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-
3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 132);

20 3'-{N'-[5-metoxi-1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-
indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 133);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-
3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 134);

25 3'-{N'-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-
dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 135);

3'-{N'-[1-(3,5-dicloro-fenil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-
3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 136);

3'-{N'-[1-(4-propil-fenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-
ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 137);

30 (±)-2'-hidroxi-3'-{N'-(2-oxo-1-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-
etil)-fenil]-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 138);

(±)-2'-hidroxi-3'-(N'-(2-oxo-1-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-
etil)-fenil]-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino)-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 139);

2'-hidroxi-3'-(N'-(2-oxo-1-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-1,2-
5 dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino)-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 140);

3'-(N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-4,5-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-
indol-3-ilideno]-hidrazino)-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 141);

3'-(N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-5-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-
10 dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino)-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 142);

3'-(N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-5-fluoro-6-metil-2-oxo-1,2-
dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino)-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 143);

5-(4-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-
15 dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona
(Composto 144);

5-(4-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-
ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (Composto 145);

3'-(N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-4-fluoro-2-oxo-6-trifluorometil-
20 1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino)-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 146);

3'-(N'-[4-cloro-1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-
1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino)-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 147);

5-(4-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-4-fluoro-2-oxo-6-trifluorometil-
25 1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-
diona (Composto 148);

5-(4-{N'-[4-cloro-1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-
1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-
30 diona (Composto 149);

3-(4-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-
dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-fenil)-ácido acrílico (Composto 150);

1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[[2-hidroxi-4-(4-oxo-2-tioxi-tiazolidina-5-ilidenemetil)-fenil]-hidrazono]-6-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona (Composto 151);

1-(3,4-dimetil-fenil)-4-fluoro-3-[[2-hidroxi-4-(4-oxo-2-tioxi-tiazolidina-5-ilidenemetil)-fenil]-hidrazono]-6-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona (Composto 152);

5-(3-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2-hidroxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (Composto 153);

3'-{N'-[5-cloro-2-oxo-1-(4-propil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 154);

2'-hidroxi-3'-{N'-[1-(4-metilsulfanil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 155);

2'-hidroxi-3'-{N'-[1-(4-metoximetil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 156);

(±)-2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 157);

3'-{N'-[5-cloro-1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 158);

2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 159);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 160);

3'-{N'-[6-fluoro-1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 161);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-5-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 162);

3'-{N'-[6-fluoro-2-oxo-1-(4-propil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 163);

2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-(4-propil-fenil)-5-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 164);

3'-{N'-[4,5-difluoro-1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 165);

5 2'-hidroxi-3'-[N'-(2-oxo-1-piperidina-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino]-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 166);

3'-{N'-[5-fluoro-1-(2-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 167);

10 2'-hidroxi-3'-[N'-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino]-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 168);

3'-[N'-(1-ciclopentil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino]-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 169);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 170);

15 2'-hidroxi-3'-[N'-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino]-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 171);

3'-[N'-(6-fluoro-2-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-hidrazino]-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 172);

20 3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-6-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 173);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-4-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 174);

25 3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-4-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 175);

5'-cloro-3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-4-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 176);

30 3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-6-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 177);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-4,5-difluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-4-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 178);

5 3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-3-metil-bifenil-4-ácido carboxílico
(Composto 179);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-hidrazino}-2-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-4-ácido carboxílico
(Composto 180);

10 3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-4-fluoro-2-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-hidrazino}-4-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 181);

15 5'-cloro-3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-4-fluoro-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-4-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 182);

3-[(3'-carboxi-2-hidroxi-bifenil-3-il)-hidrazono]-1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ácido carboxílico metil éster
(Composto 183);

20 3-[(3'-carboxi-4'-fluoro-2-hidroxi-bifenil-3-il)-hidrazono]-1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ácido carboxílico metil éster
(Composto 184);

3-[(3'-carboxi-4'-fluoro-2-hidroxi-bifenil-3-il)-hidrazono]-1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ácido carboxílico metil éster
(Composto 185);

25 3-[(3'-carboxi-5-cloro-4'-fluoro-2-hidroxi-bifenil-3-il)-hidrazono]-1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ácido carboxílico metil éster (Composto 186);

3'-{N'-[1-(2-ciano-tiofeno-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 187);

30 2'-hidroxi-3'-[N'-(2-oxo-1-tiofeno-3-il-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino]-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 188);

3-[(3'-carboxi-2-hidroxi-bifenil-3-il)-hidrazono]-1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ácido carboxílico metil éster (Composto 189);

5 3'-{N'-[1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-6-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 190);

5'-cloro-3'-{N'-[6-ciano-1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-4-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 191);

10 3'-{N'-[6-ciano-1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-4-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 192);

15 (±)-1-(3,4-dimetil-fenil)-3-{[2-hidroxi-3'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-bifenil-3-il]-hidrazono}-6-metanosulfonil-1,3-dihidro-indol-2-ona (Composto 193);

3'-{N'-[6-ciano-1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 194);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-5-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 195);

20 3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-6-metanosulfonil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 196);

3'-{N'-[6-ciano-1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 197);

25 3'-{N'-[1-(5-ciano-piridina-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 198);

3'-{N'-(1-furano-3-il-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 199);

30 3'-{N'-(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 200);

2'-hidroxi-3'-{N'-[1-(3-metil-tiofeno-2-il)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 201);

2'-hidroxi-3'-[N'-(2-oxo-1-tiofeno-2-il-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino]-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 202);

2'-hidroxi-3'-{N'-[1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 203);

2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-(4-propil-fenil)-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 204);

3'-{N'-[1-(4-etil-fenil)-5,7-difluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 205);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-5,7-difluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 206);

3'-{N'-[5,7-difluoro-2-oxo-1-(4-propil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 207);

3'-{N'-[5,7-difluoro-1-(4-propil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 208);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 209);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-6-etil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 210);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 211);

3'-{N'-[5-cloro-1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 212);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-6,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 213);

2-(3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-2-metil-ácido propiônico (Composto 214);

(-)-2-(3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-ácido propiônico (Composto 215) e (+)-2-(3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-

dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino)-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-ácido propiônico
(Composto 215a);

(±)-(3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-
dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino)-2'-hidroxi-5'-metil-bifenil-4-il)-ácido propiônico
5 (Composto 216);

(±)-2-(3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-
dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino)-5'-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-ácido
propiônico (Composto 217);

5-(4-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-5,7-difluoro-2-oxo-1,2-dihidro-
10 indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona
(Composto 218);

5-(4-{N'-[1-(4-etil-fenil)-5,7-difluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-
3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (Composto
219);

15 5-(4-{N'-[5,7-difluoro-2-oxo-1-(4-propil-fenil)-1,2-dihidro-
indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona
(Composto 220);

5-(3-hidroxi-4-{N'-[1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-
trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-benzilideno)-tiazolidina-2,4-
20 diona (Composto 221);

5-(3-hidroxi-4-{N'-[1-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-5,7-difluoro-
1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona
(Composto 222);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-
25 dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-5'-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 223);

5'-cloro-3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-
1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 224);

30 3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-
dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-5'-metil-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 225);

2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-6-trifluorometil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 226)

3'-{N'-[1-(4-etil-3-metil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 227);

3'-{N'-[1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 228);

10 3'-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-5'-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 229);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-4,5'-difluoro-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 230);

3'-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-4,5'-difluoro-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 231);

20 4,5'-difluoro-2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-6-trifluorometil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 232);

3'-{N'-[1-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 233);

25 2'-hidroxi-3'-{N'-[1-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 234);

3'-{N'-[1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 235);

30 3'-{N'-[1-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 236);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 237);

5 3'-{N'-[1-(3,5-difluoro-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 238);

5'-fluoro-3'-{N'-[1-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 239);

10 4,5'-difluoro-3'-{N'-[1-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 240);

2'-hidroxi-3'-{N'-[1-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico
15 (Composto 241);

2'-hidroxi-3'-{N'-[1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 242);

20 3'-{N'-[1-(4-ciclohexil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 243);

2'-hidroxi-3'-[N'-(2-oxo-1-piridina-2-il-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino]-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 244);

2'-hidroxi-3'-[N'-(2-oxo-1-piridina-3-il-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino]-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 245);

25 3'-{N'-[1-(4-etil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 246);

3'-{N'-[1-(4-etil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 246);

30 3'-{N'-[1-(4-etil-fenil)-4-fluoro-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 247);

3-[(3'-carboxi-2-hidroxi-bifenil-3-il)-hidrazono]-1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1-H-indol-5-ácido carboxílico metil éster (Composto 248);

5 3'-{N'-[1-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 249);

5-(4-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (Composto 250);

10 2'-hidroxi-3'-(N'-{2-oxo-1-[4-(4,4,4-trifluoro-butil)-fenil]-1,2-dihidro-indol-3-ilideno}-hidrazino)-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 251);

3'-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-4-fluoro-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 252);

15 3'-{N'-[1-(4-terc-butil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 253);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-4-ácido carboxílico (Composto 254);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-bromo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 255);

25 3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-4-ácido carboxílico (Composto 256);

3'-{N'-[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 257);

30 3'-{N'-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 258);

3'-{N'-[1-(3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 259);

5 3-(4-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-fenil-2-metil-ácido acrílico
(Composto 260);

3-(4-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-fenil-2-metil-ácido acrílico
(Composto 261);

10 2'-hidroxi-3'-[N'-(2-oxo-7-fenil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-hidrazino]-3-ácido carboxílico (Composto 262);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometoxi-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 263);

15 3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 264);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 265);

20 3'-{N'-[1-(4-isopropil-fenil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 266);

3'-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-6-fenil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 267);

25 3'-{N'-[1-(3-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 268);

3'-{N'-[1-(4-trifluorometoxi-fenil)-5-trifluorometoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 269);

30 3'-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-6-trifluorometil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 270);

3'-{N'-[1-(3-trifluorometil-fenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 271);

5 3'-{N'-[1-(3-trifluorometil-fenil)-5,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 272);

3'-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-6-trifluorometil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-5'-cloro-4-fluoro-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 273);

10 3'-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-6-trifluorometil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-4-fluoro-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 274);

3'-{N'-[6-cloro-1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 275);

15 3'-{N'-[5-fluoro-2-oxo-1-(4-propil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 276);

3'-{N'-[5-ciano-1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 277);

20 3'-{N'-[6-cloro-1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 278);

4-fluoro-3'-{N'-[1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 279);

25 3'-{N'-[1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 280);

3'-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-4-fluoro-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-4-fluoro-3-ácido carboxílico (Composto 281);

30 3'-{N'-[1-benzo[1,3]dioxo-5-il-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico
(Composto 282);

3'-{N'-[1-benzo[1,3]dioxo-5-il-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-2-fluoro-3-ácido carboxílico (Composto 283);

5 3'-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-2-hidroxi-3-ácido carboxílico (Composto 284);

3'-{N'-[1-(3-metoxi-carbonil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 285);

10 3'-{N'-[3-metoxi-carbonil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 286);

3'-{N'-[7-aza-1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 287);

15 3'-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-6-trifluorometil-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-(2-metil-2-ácido propiônico) (Composto 288);

3'-{N'-[1,3-N,N-dimetil-barbitur-5-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 289);

20 3'-{N'-1-(4-trifluorometilbenzil)-2,8-dioxo-1,2,7,8-tetrahidriisoquinolim-7-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 290);

3'-{N'-[1-N-(4-metil-benzil)-2,8-dioxo-1,2,7,8-tetrahidroisoquinolim-7-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 291);

3'-{N'-[1-N-benzil-2,8-dioxo-1,2,6,8,-tetrahidroisoquinolim-7-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 292);

3'-{N'-[1-N-(4-trifluorometil-fenil)-2,8-dioxo-1,2,7,8-terahidroisoquinolim-7-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 293);

30 3'-{N'-[1-N-(3,5-dimetil-fenil)-2,8-dioxo-1,2,7,8-terahidroisoquinolim-7-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 294);

3'-{N'-[1-N-(3,5-dimetil-fenil)-2,8-dioxo-1,2,7,8-terahidroisoquinolim-7-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 295);

5 3'-{N'-[1-N-fenil-2,8-dioxo-1,2,7,8-terahidroisoquinolim-7-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 296);

3'-{N'-[1-N-(3,4-dimetil-fenil)-2,8-dioxo-1,2,7,8-terahidroisoquinolim-7-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico (Composto 297);

10 3-(3-{N'-[1-N-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-fenil)-2(Z)-ácido propenóico (Composto 299);

3-(3-{N'-[1-N-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-4-fluoro-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-fenil)-2(Z)-ácido propenóico (Composto 300);

15 5-(3-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-4-fluoro-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (Composto 301);

20 2-cloro-3-(4-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-fenil)-2-ácido propenóico (Composto 302);

2-etil-3-(4-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-fenil)-2-ácido propenóico (Composto 303);

25 1-N-metil-5-(4-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-benzilideno)-1,3-diazolidina-2,4-diona (Composto 304);

5-(4-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-benzilideno)-1,3-diazolidina-2,4-diona (Composto 305);

30 2-fluoro-3-(4-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-fenil)-2-ácido propenóico (Composto 306);

(±)-2-metoxi-3-(4-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-fenil)-ácido propanóico (Composto 307);

5 4-(3-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2-hidroxi-fenil)-ácido butanóico (Composto 308);

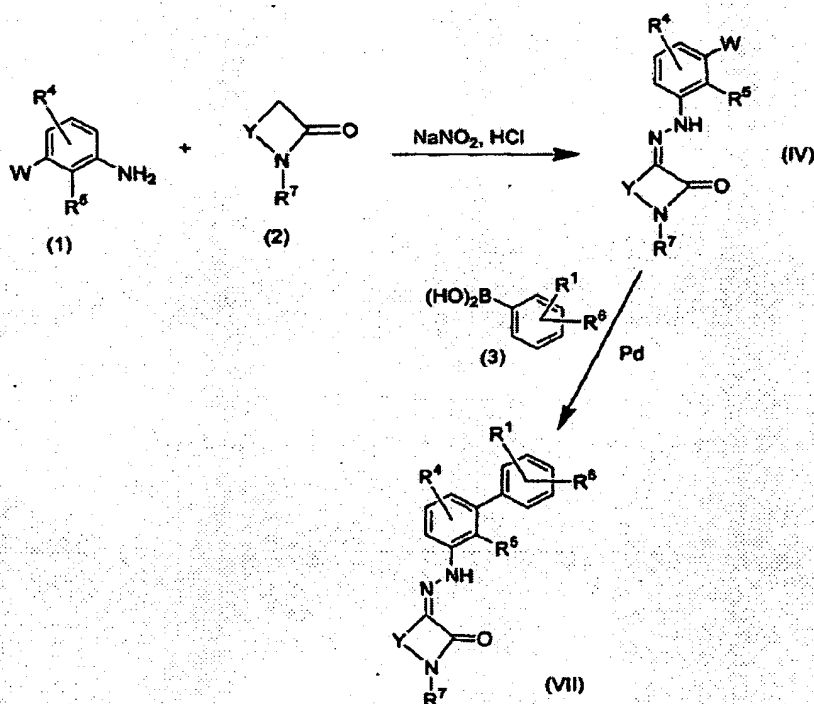
3-(2-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-fenoxi)-ácido propanóico (Composto 309);

10 4-(4-{N'-[1-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-3-hidroxi-fenil)-ácido butanóico (Composto 310); e um farmaceuticamente aceitável sal, éster, amido ou outro fármaco decorrente destes compostos. Estruturas e dados NMR destes compostos podem ser encontrados em USSN 11/256.572.

15 Certos compostos da presente invenção podem existir como estereoisômeros, incluindo isômeros ópticos. A presente divulgação destina-se a incluir todos os estereoisômeros e ambas as misturas racêmicas de tais estereoisômeros, bem como os enantiômeros individuais, que podem ser separados por meio de métodos que são conhecidos no estado da técnica
20 ou podem ser excluídos por processos de síntese, também conhecidos no estado da técnica, desenvolvidos com a finalidade de produzir predominantemente um enantiômero com relação a outro.

Alguns Métodos de Síntese

Processo 1



Em certas configuração do processo I, W é um halogênio.

- 5 Em algumas destas configurações, o processo do diagrama I inicia pelo tratamento de um halo substituído aminofenil (1), por exemplo, 6-bromo-4-aminofenol, com nitrito de sódio em HCl, seguido de tratamento com um nitróxido contendo heterociclo tais como um oxindol (2) (por exemplo, 6-(trifluorometil)-1-(3,5-dimetilfenil)-oxindol). O composto resultante (IV) pode
- 10 então ser tratado com um derivado do ácido borônico carboxifenil (3) sob a condição de um metal catalisado, por exemplo 3-ácido borônico carboxifenil, para gerar o produto final (VII).

- Em certas configurações, W é um metal, por exemplo, um ácido borônico ou Trialkylstannane. Quando W é um metal, o composto (I) pode
- 15 ser tratado com um agente oxidante tal como o nitrito de sódio em HCl seguido por um tratamento com um nitróxido contendo heterociclo (2) tal como um oxindol. O composto resultante (IV) pode então ser tratado com um 3-ácido halobenzóico derivativo (3) sob uma condição de metal catalisado, por exemplo, 3-ácido bromobenzóico, a fim de gerar o produto final (VII).

- 20 Em certas configurações do Processo 1, R⁵ é um hidróxido protegido por um grupo de proteção tal como metil, acetato ou um

grupo $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$. O grupo de proteção pode ser opcionalmente introduzido sobre os compostos da estrutura (I). Como alternativa, o grupo de proteção pode ser introduzido sobre os compostos da estrutura (IV) antes da conversão para uma versão protegida da (VII), após a qual a versão desprotegida da estrutura (VII) pode ser formada pela desproteção do hidróxido. A proteção de R^5 quando o mesmo é um hidróxido pode ser realizada por métodos conhecidos no estado da técnica (por exemplo, pela reação com $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$).

Um especialista no assunto reconhecerá que processos de síntese análogos podem ser utilizados para sintetizar compostos semelhantes. Em certas configurações, a invenção provê um sal correspondente a qualquer dos compostos aqui fornecidos.

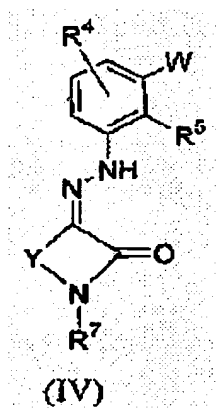
Em certas configurações, a invenção fornece um sal correspondente a um modulador de TPO seletivo. Em certas configurações, a invenção fornece um sal correspondente a um agente vinculante receptor de TPO seletivo. Em certas configurações, um sal é obtido pela reação de um composto com um ácido, tal como o ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido p-toluenosulfônico, ácido salicílico e similares. Em certas configurações, um sal é obtido pela reação de um composto com uma base para formar um sal, tal como um sal de amônio, um sal de metal alcalino, tais como um sal de potássio ou sódio, um metal alcalino-terroso, tal como sal de cálcio ou magnésio, um sal de bases orgânicas tal como colina, dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, 4-(2-hidroxietil)morfolina, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, etanolamina e sais de aminoácidos como a arginina, lisina, e coisas do gênero. Em certas configurações, um sal é obtido pela reação de ácido livre em forma de um modulador de TPO seletivo ou agente vinculante de TPO seletivo com múltiplos equivalentes molares de uma base, tal como bis-sódio, bis-etanolamina e similares.

Em certas configurações, um sal correspondente a um dos compostos da presente invenção é selecionado a partir de acetato, amônio, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, canforsulfonato, carbonato, cloreto, colinato,

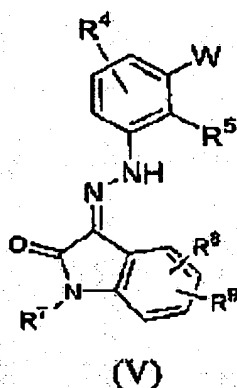
clavulanato, citrato, diidrocloreto, difosfato, edetato, 1,2-etanodisulfonato, estolato, etanosulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicoliarsenilato, hexilresorcinato, hidrabanino, hidrobrometo, hidrocloreto, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnésio, malato, maleato, mandelato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoate (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, potássio, salicilato, sódio, estearato, subaceatato, succinato, sulfato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodido, trometamina, trimetilamônio e sais de valerato.

Alguns produtos intermediários

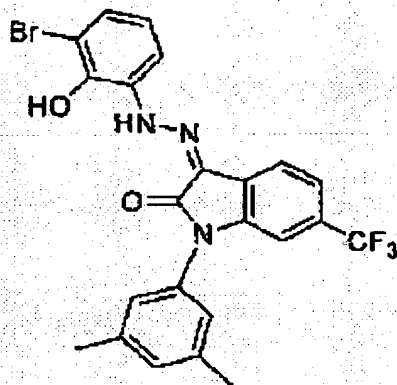
Algumas configurações incluem produtos intermediários obtidos durante os processos sintéticos acima descritos. Em uma configuração, um produto intermediário com a seguinte estrutura é fornecido:



onde W é selecionado a partir de um halogênio, $B(OH)_2$, $B(OR^A)_2$, $Sn(R^B)_3$ onde cada R^A é selecionado a partir de um alifático C_1-C_6 opcionalmente substituído; ou os dois grupos OR^A juntos formam um anel opcionalmente substituído; e R^B é selecionado a partir de um alifático C_1-C_6 opcionalmente substituído, ou um fenil opcionalmente substituído ou um heteroarila opcionalmente substituído:



onde R^8 e R^9 são como definido acima. Em uma destas configurações, a invenção fornece um composto com a seguinte estrutura:



5 Em certas configurações, tais compostos são úteis como intermediários para a produção de moduladores de TPO. Em certas configurações, tais compostos podem, por si próprios, ser úteis como moduladores de TPO, imitadores de TPO e/ou agentes vinculantes de TPO.

10 Em certas configurações, um ou mais átomos de carbono de um composto da presente invenção são substituídos com silício. Ver, por exemplo, WO 03/037905A1; Tacke e Zilch, Endeavor, New Series, 10, 191-197 (1986); e Bains e Tacke, Curr. Opin. Drug Discov Devel, Jul: 6 (4):526-43 (2003). Em certas configurações, compostos da presente invenção compreendendo um ou mais átomos de silício possuem certas propriedades

15 desejadas, incluindo, mas não se limitando a, maior estabilidade e/ou de maior meia-vida em um paciente, quando comparado aos mesmos compostos nos quais nenhum dos átomos de carbono foram substituídos por um átomo de silício.

Alguns Ensaios

Em certas configurações, compostos da presente invenção e compostos produzidos utilizando-se os métodos da presente invenção podem ser utilizados em qualquer um de uma série de ensaios. Por exemplo, compostos da presente invenção podem ser testados pela potência como moduladores de TPO seletivos por meio de um ensaio de luciferase, tais como aqueles descritos no Lamb, et al., Pesquisa com Ácidos Nucléicos, 23: 3283-3289 (1995) e/ou Seidel, et al., Proc. Nat. Acad. Sci., E.U.A., 92: 3041-3045 (1995).

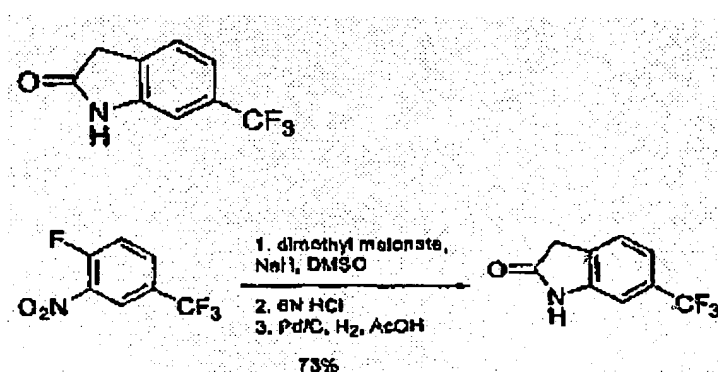
Alguns compostos da presente invenção podem ser utilizados em multiplicações *in vitro* e/ou ensaios de diferenciação, tais como os descritos por Bartley et al., Cell, 77: 1117-1124 (1994) e/ou Cwirla, et al., Science, 276: 1696-1699 (1997).

Exemplos:

Os exemplos seguintes, incluindo as experiências e os resultados alcançados, são fornecidos apenas para fins ilustrativos e não devem ser interpretados como limitantes do escopo da presente invenção.

EXEMPLO 1

Síntese de 6-Trifluorometiloxindol



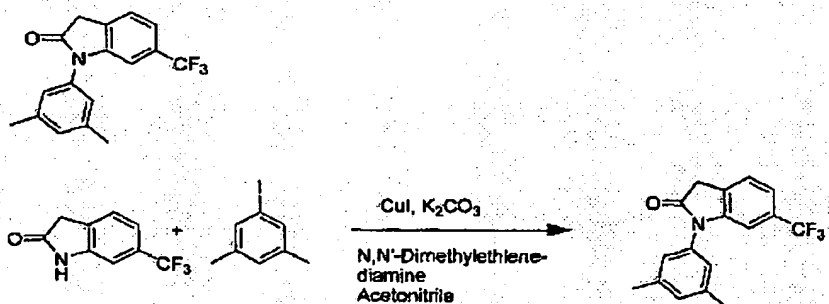
Para preparar 6-trifluorometiloxindol, primeiro um balão de 2L com uma barra de agitar foi carregado com 45,8ml (400mmol) de dimetilmalonato e 500ml de DMSO anidro. Em seguida, 15,6g (391mmol) de NaH foi adicionado à solução em porções, por mais de 10 minutos, agitando-a vigorosamente sob uma atmosfera de N₂. Esta solução foi aquecida a 100°C e agitada por 1h e, em seguida, deixada em repouso para esfriar até a

temperatura ambiente. Em seguida, 26ml (186mmol) de 4-fluoro-3-nitrobenzotrifluorido (CAS# 367-86-2) foi adicionado, utilizando-se uma seringa, a uma porção, a qual resultou na transformação da solução incolor anterior para castanho/vermelho escuro. Esta solução colorida foi novamente aquecida a 100°C, agitada durante 1 hora e deixada para esfriar até a temperatura ambiente. A solução foi então vertida em 1,3L de uma solução saturada de NH₄Cl. A mistura resultante foi extraída com acetato de etil seguida por secagem (utilizando MgSO₄) e concentração *in vacuo*, resultando em um óleo vermelho/laranja cristalizado durante a noite. Uma parte do excesso de dimetilmalonato foi removido por decantação a partir do produto sólido cristalizado. O produto sólido cristalizado foi então pulverizado utilizando-se um almofariz e um pilão, suspenso em hexanos e filtrado para remover o dimetilmalonato restante.

O composto resultante 2-(2-Nitro-4-trifluorometil-fenil)-ácido malônico dimetil éster (56,1g) foi suspenso em 200ml de 6N HCl e agitado em refluxo durante a noite. Essa solução foi resfriada, diluída em 500ml de água e filtrada. Os sólidos filtrados foram pulverizados, utilizando-se um almofariz e um pilão, suspensos em água e filtrados novamente, lavando-se com água abundante para eliminar vestígios de HCl. Após a secagem *in vacuo*, o sólidos resultante (2-Nitro-4-trifluorometil-fenil)-ácido acético foi dissolvido em 200ml de AcOH ao qual foi adicionado 5,4 gramas de Paládio (10%) sobre Carbono. A suspensão resultante foi submetida a uma atmosfera de hidrogênio (60 psi, aparelho Parr) por 4 horas. A suspensão foi filtrada em celite, lavada com MeOH e CH₂Cl₂, e concentrada *in vacuo*. A recristalização de acetato de etil/hexanos resultou em 27,19g da primeira cultura e 1,1g de uma segunda cultura, para uma produção total de 28,29 g (76%, 3 etapas) de 6-trifluorometiloxindol (CAS # 1735-89-3) como prismas brancos.

EXEMPLO 2

Síntese de 1-(3,5-dimetil-fenil)-6-Trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona



5

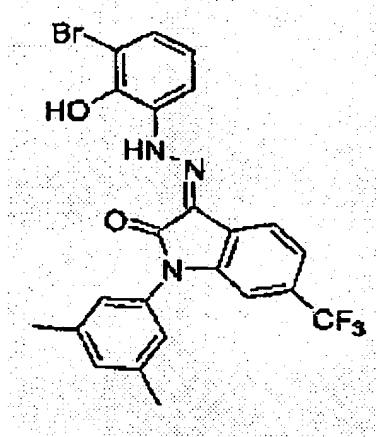
Para preparar 1-(3,5-Dimetil-fenil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona, um forno seco de 3-pescoços, um balão de 5L com fundo redondo equipado com um condensador de refluxo e um agitador de topo foi carregado com nitrogênio. O balão, enquanto permanecia sob uma atmosfera de nitrogênio, foi então carregado com 6-trifluorometiloxindol (do Exemplo I), acetonitrila, 5-iodo-m-xileno (CAS# 22445-41-6), iodeto de cobre, diamina e carbonato de potássio, nesta ordem. O condensador de refluxo e o pescoço sem equipamentos do balão foram equipado com septos de borracha e todo o sistema foi cuidadosamente evacuado. A evacuação foi monitorada de modo a não permitir que a solução transbordasse pelo pescoço do condensador. Depois de aproximadamente 10-20 segundos sob vácuo, o sistema foi então carregado com nitrogênio. Este processo de evacuação e carga de nitrogênio foi repetido mais duas vezes. A solução foi, em seguida, aquecida levemente de modo a permitir um suave refluxo e acompanhada de perto por uma fina camada de cromatografia. Após quatro horas, a solução foi removida do manto de aquecimento e foi deixada para esfriar à temperatura ambiente. Em seguida, 500ml de 1 M HCl foi acrescentado e a solução resultante foi diluído em 800ml de acetato de etila.

Essa solução foi, em seguida, diluída em um funil de separação com 4L de capacidade. Uma vez separadas as camadas, as camadas aquosas foram retiradas e, em seguida, a camada orgânica foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas extraídas foram combinadas e então concentradas por cerca de 80% e deixadas em

repouso até ao dia seguinte a 0°C. A solução foi então filtrada em um filtro de Buchner para obter o precipitado sólido. O precipitado sólido foi lavado com 200ml de acetato etílico/hexanos a 10% e, em seguida, transferido para um copo e suspenso em 200mL de acetato etílico/hexanos a 10% e filtrado novamente em um filtro de Buchner para conferir ao produto final um bege sólido (48g, uma das culturas, 80%). Puro por HPLC e ¹H NMR; R_f (TLC, 20% EtOAc/Hexanos): 0,46.

EXEMPLO 3

Síntese de 3-[(3-bromo-2-hidroxi-fenil)-hidrazono]-1-(3,5-dimetil-fenil)-6-Trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona



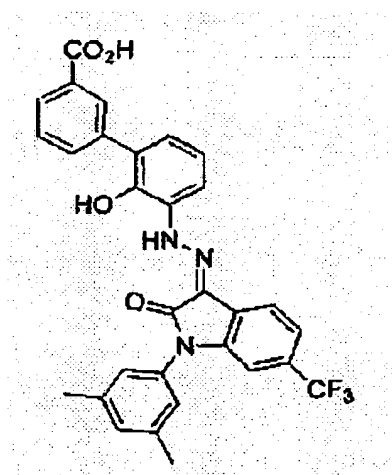
Para preparar 3-[(3-Bromo-2-hidroxi-fenil)-hidrazono]-1-(3,5-dimetil-fenil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona, em primeiro lugar um balão de fundo redondo com 25mL de capacidade, equipado com uma barra de agitar, foi carregado com 230mg (1,2 mmol) de 2-amino-6-bromofenol (CAS# 28165-50-6), 5ml de etanol e 2,4ml de ácido clorídrico em solução aquosa 1M. Essa solução foi agitada enquanto 1ml de uma solução contendo 99mg (1,4mmol) de nitrito de sódio em água foi adicionada lentamente. Após 10 minutos, 374mg (1,2 mmol) de 1-(3,5-dimetil-fenil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona (a partir do Exemplo 2) em etanol/tetrahidrofurano (5ml/3ml) foi adicionado em uma porção para desequilibrar a solução. Excesso de carbonato de potássio foi adicionado até que o pH da mistura atingisse aproximadamente 10. A mistura foi então agitada durante 30 minutos, e então vertida em ácido hidrolórico diluído em gelo. O produto foi extraído com acetato de etila, seco sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para prover o produto

desejado (486mg, 96%), que não exigiu nenhuma purificação suplementar. NMR foi realizada e os seguintes dados foram obtidos:

^1H NMR (500 MHz, acetona- d_6) δ 13.24 (s, NH), 8.80 (s, OH), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 3H), 7.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 0.7 Hz, 6H).

EXEMPLO 4

Síntese de 3'-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico



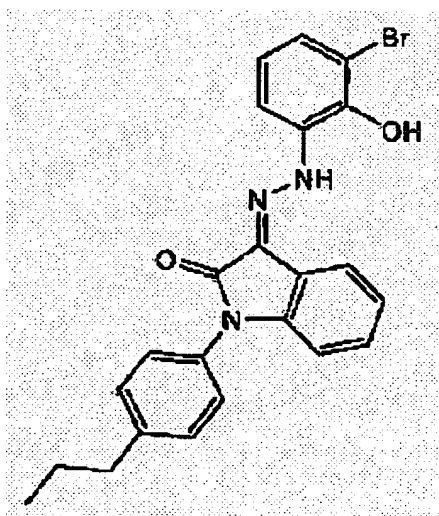
Para preparar 3'-{N'-[1-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxi-bifenil-3-ácido carboxílico, em primeiro lugar, um tubo selado por capa de parafuso, com capacidade de 35 mL e equipado com uma barra de agitar, foi carregado com 120mg (0,24mmol) de 3-[(3-Bromo-2-hidroxi-fenil)-hidrazono]-1-(3,5-dimetil-fenil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona (do Exemplo 3), 8mg (0,0306mmol, 15 mol%) de acetato de paládio, 34mg (0,072mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6-triisopropil-bifenil (Stream Chemicals, Inc. Newburyport, Massachusetts); 118mg (0,71mmol) de 3-carboxil-fenil-ácido borônico (CAS# 14047-29-1), e 41mg (0,71mmol) de fluoreto de potássio. O tubo carregado foi evacuado e recarregado com nitrogênio por três vezes; em seguida adicionou-se 2ml de dioxano. O tubo foi selado e a mistura foi aquecida a 130°C por 18 horas. A mistura foi então resfriada, diluída com 10ml de éter dietil, lavada com 5ml de

solução aquosa de ácido clorídrico 1M, e, em seguida, seca com sulfato de magnésio, filtrada, evaporada com sílica gel e purificada por cromatografia (gradiente de 10% acetato etílico/90% hexanos a 40% acetato etílico/60% hexanos, misturado com 1% de ácido acético) para prover o produto desejado com 30% de rendimento (60% recuperação do material inicial). NMR foi realizada e os seguintes dados foram obtidos:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,24 (s, 1H), 13,05 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,12 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 7.7, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 7.7, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7,54 (dq, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7,18-7,16 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 167.4, 161.3, 141.8, 141.1, 139.7, 138.4, 133.9, 133.6, 133.3, 131.4, 130.8, 130.6, 130.4, 129.3, 128.6, 128.0 (J = 31.8 Hz), 125.8, 124.9, 124.8, 123.6 (J = 272.3 Hz), 122.4, 120.1 (J = 3.3 Hz), 119.4, 113.5, 106.0 (A = 3.8 Hz), 21.3.

EXEMPLO 5

Síntese de 3'-[(3-bromo-2-hidroxi-fenil)-hidrazono]-1-(4-propil-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



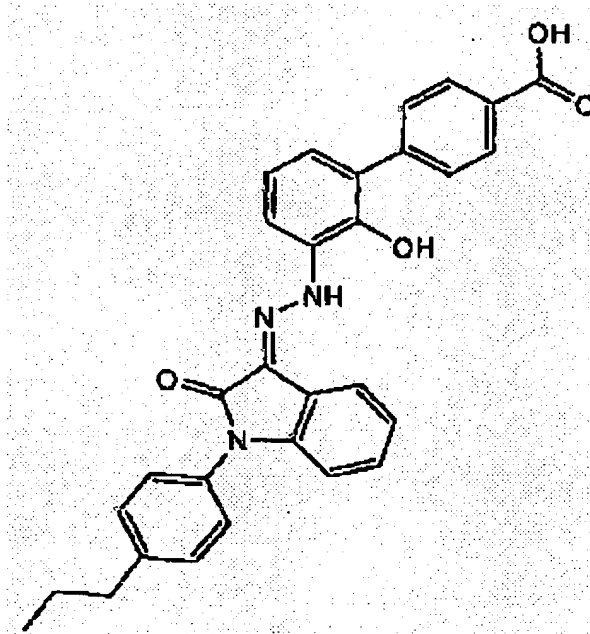
Para preparar 3'-[(3-Bromo-2-hidroxi-fenil)-hidrazono]-1-(4-propil-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona, cerca de 120mg de 2-amino-6-bromofenol (CAS# 28165-50-6) é adicionado a um balão de fundo arredondado, com capacidade de 25 mL e equipado com uma barra de agitar,

junto com 5 ml de etanol e 2,5 ml de solução aquosa de ácido clorídrico 1M. A solução é agitada enquanto 1ml de uma solução contendo 100 mg de nitrito de sódio em água é adicionada lentamente. Após 10 minutos, 302 mg de 1-(4-propil-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona em etanol/tetrahidrofurano é adicionado em uma porção para a mistura da solução. Excesso de carbonato de sódio é adicionado até que o pH da mistura seja aproximadamente 10. A mistura é então agitada por 30 minutos e, em seguida, vertida em ácido clorídrico diluído em gelo. O produto é extraído com acetato etílico, seco com sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para prover o produto desejado

10

EXEMPLO 6

Síntese de 2'-hidroxi-3'-(N'-[2-oxo-1-(4-propil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino)-bifenil-4-ácido carboxílico



15

Para preparar 2'-hidroxi-3'-(N'-[2-oxo-1-(4-propil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno])-hidrazino-bifenil-4-ácido carboxílico, cerca de 112 mg de 3-[(3-Bromo-2-hidroxi-fenil)-hidrazono]-1-(4-propil-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (do Exemplo 5) é adicionado a um tubo selado por capa de parafuso, com capacidade de 35mL e equipado com uma barra de agitar, junto com 8mg (0.0306mmol, 15mol%) acetato de paládio, 33mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6''-triisopropil-bifenil (Strem Chemicals, Inc. Newburyport,

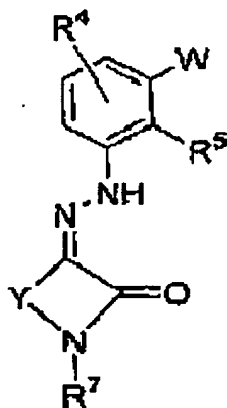
20

Massachusetts), 114 mg de ácido 4-carboxi-fenil-ácido borônico e 38 mg de fluoreto de potássio. O tubo carregado foi evacuado e recarregado com nitrogênio por três vezes; em seguida adicionou-se 2ml de dioxano. O tubo foi selado e a mistura foi aquecida a 130°C por 18 horas. A mistura foi então resfriada, diluída com 10ml de éter dietil, lavada com 5ml de solução aquosa de ácido clorídrico 1M, e, em seguida, seca com sulfato de magnésio, filtrada, evaporada com sílica gel e purificada por cromatografia (gradiente de 10% acetato etílico/90% hexanos a 40% acetato etílico/60% hexanos, misturado com 1% de ácido acético) para prover o produto desejado.

10 Não obstante a presente invenção tenha sido descrita com referência às configurações e exemplos citados, deve ficar entendido que inúmeras e diversas modificações podem ser feitas sem se prejudicar o escopo e o espírito da invenção. Assim sendo, a invenção é limitada somente pelas reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", caracterizado por incluir um composto químico possuindo a seguinte estrutura:



onde:

R^4 pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, F, Cl, Br, um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} ou um anel;

R^5 pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, OR^{10} , SR^{10} , NHR^{11} ou CO_2H ;

R^7 pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, um alifático C_{1-8} , um halo alifático C_{1-8} , um heteroalifático C_{1-8} , um heterohaloalifático C_{1-8} , um anel ou $(CH_2)_mR^{14}$;

R^{10} pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, um grupo de proteção, um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} ou um anel;

R^{11} pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, SO_2R^{15} , um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} ou um anel;

R^{14} pode ser substituído opcionalmente por um arilo ou um heteroaril;

R^{15} pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, um alifático C_{1-3} , um halo alifático C_{1-3} ou um anel;

Y é um átomo espaçador 1-4 compreendendo um ou mais grupos substituídos opcionalmente por um alifático C₁₋₆, um heteroalifático C₁₋₆, um fenil, um heteroaril, um heterociclo C₃₋₅ ou um ali cíclico;

W pode ser opcionalmente substituído por um halogênio, B(OH)₂, B(OR^A)₂, Sn(R^B)₃, onde cada R^A pode ser opcionalmente substituído por um C₁₋₆ alifático; ou os dois grupos OR^A juntos formam um anel substituído opcionalmente; e R^B pode ser opcionalmente substituído por um C₁₋₆ alifático, ou um fenil ou um heteroaril; e

m pode ser igual a 0, 1 ou 2.

2.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Y ser um átomo-espaçador 1-4 compreendendo ao menos um dos seguintes componentes:

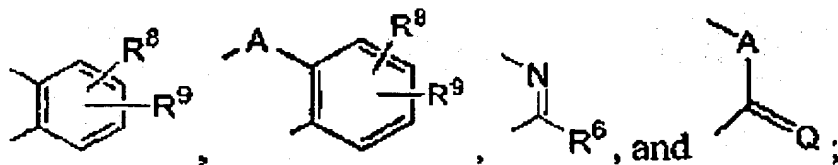
um alquila C₁₋₆ ou um heteroalquilo C₁₋₆ ou um alquenilo C₂₋₆ ou um heteroalquenilo C₂₋₆; e

além destes, ao menos um dos seguintes componentes:

um fenil ou um heteroaril ou um heterociclo C₃₋₅ ou um ciclo alquilo; e um ciclo alquenilo.

3.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

Y poder ser substituído opcionalmente pelos seguintes componentes:



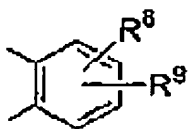
Q pode ser O ou S;

A pode ser substituído opcionalmente por O, S, NR¹⁰ ou CR¹⁰R¹⁰; e

R⁸ e R⁹ podem ser substituídos opcional e independentemente por Hidrogênio, F, Cl, Br, CO₂R¹⁰, NO₂, CN, SO₂R¹⁰,

$(CH_2)_m R^{14}$, um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} , um heterohaloalifático C_{1-4} ou um anel.

4.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pela estrutura Y:



onde ao menos um dos R^8 ou R^9 é um halo alifático C_{1-4} .

5.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^4 ser Hidrogênio.

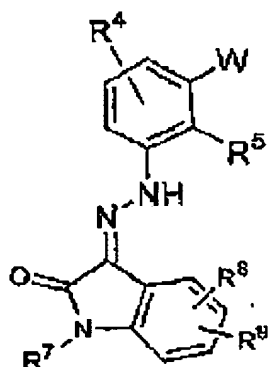
6.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^5 ser OR^{10} .

7.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por R^{10} poder ser opcionalmente substituído por Hidrogênio, um alquila C_{1-4} ou um heteroalquila C_{1-4} .

8.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^7 ser $(CH_2)_m R^{14}$, m ser 0 e R^{14} ser um arila substituído opcionalmente.

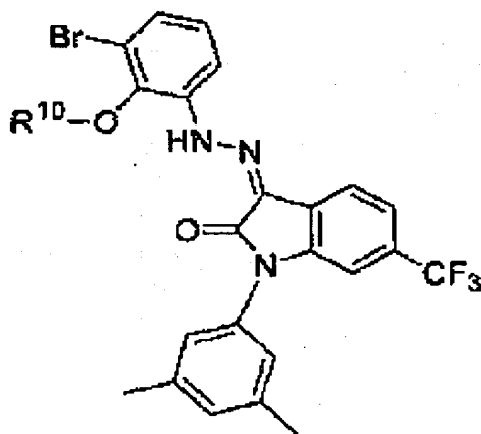
9.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por R^{14} ser um fenil substituído opcionalmente.

10.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por incluir um composto químico possuindo a seguinte estrutura:



onde R^8 e R^9 podem ser substituídos opcional e independentemente por Hidrogênio, F, Cl, Br, CO_2R^{10} , NO_2 , CN, SO_2R^{10} , $(\text{CH}_2)_m\text{R}^{14}$, um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} , um heterohaloalifático C_{1-4} ou um anel.

11.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por incluir um composto químico possuindo a seguinte estrutura:



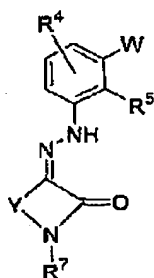
12.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por R^4 ser Hidrogênio.

13.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por R^5 ser um hidróxido ou um éter.

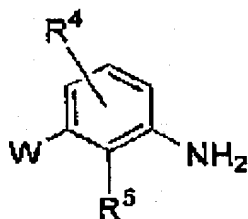
14.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a

reivindicação 10, caracterizado por R^7 poder ser substituído opcionalmente por um fenil.

15.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", caracterizado por compreender a reação de um composto com a seguinte estrutura:

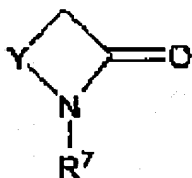


por meio da reação envolvendo o composto com a seguinte estrutura:



10

com um nitrito e um composto com a seguinte estrutura:



onde:

R^4 pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, F, Cl, Br, um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} ou um anel;

15

R^5 pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, OR^{10} , SR^{10} , NHR^{11} ou CO_2H ;

R^7 pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, um alifático C_{1-8} , um halo alifático C_{1-8} , um heteroalifático C_{1-8} , um heterohaloalifático C_{1-8} , um anel ou $(CH_2)_mR^{14}$;

20

R^{10} pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, um grupo de proteção, um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} ou um anel;

R^{11} pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, SO_2R^{15} , um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} ou um anel;

R^{14} pode ser substituído opcionalmente por um arilo ou um heteroarilo;

R^{15} pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, um alifático C_{1-3} , um halo alifático C_{1-3} ou um anel;

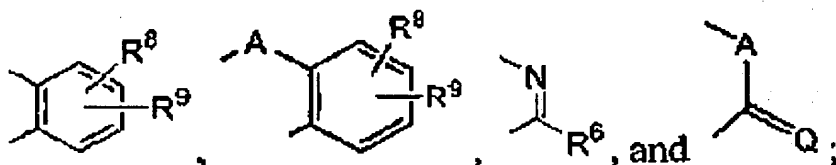
Y é um átomo espaçador 1-4 compreendendo um ou mais grupos substituídos opcionalmente por um alifático C_{1-6} , um heteroalifático C_{1-6} , um fenil, um heteroaril, um heterociclo C_{3-5} ou um ali cíclico;

W pode ser opcionalmente substituído por um halogênio, $B(OH)_2$, $B(OR^A)_2$, $Sn(R^B)_3$, onde cada R^A pode ser opcionalmente substituído por um C_1-C_6 alifático; ou os dois grupos OR^A juntos formam um anel substituído opcionalmente; e R^B pode ser opcionalmente substituído por um C_1-C_6 alifático, ou um fenil ou um heteroaril; e

m pode ser igual a 0, 1 ou 2.

16.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por:

Y poder ser substituído opcionalmente pelos seguintes componentes:



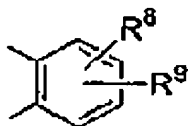
Q poder ser O ou S;

A poder ser substituído opcionalmente por O, S, NR^{10} ou $CR^{10}R^{10}$; e

R^8 e R^9 poderem ser substituídos opcional e independentemente por Hidrogênio, F, Cl, Br, CO_2R^{10} , NO_2 , CN, SO_2R^{10} ,

$(CH_2)_mR^{14}$, um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} , um heterohaloalifático C_{1-4} ou um anel.

17.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pela estrutura Y:



onde ao menos um dos R^8 ou R^9 é um halo alifático C_{1-4} .

18.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por R^4 ser Hidrogênio.

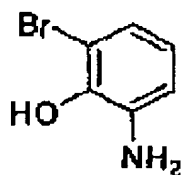
19.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por R^5 ser OR^{10} .

20.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por R^{10} poder ser opcionalmente substituído por Hidrogênio ou um heteroalquila C_{1-4} .

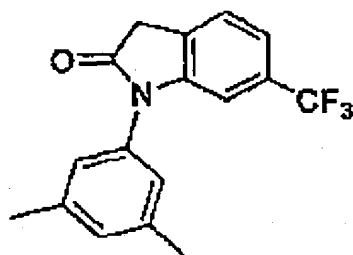
21.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por R^7 ser $(CH_2)_mR^{14}$, m ser 0 e R^{14} ser um arila substituído opcionalmente.

22.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por R^{14} ser um fenil substituído opcionalmente.

23.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por compreender a reação de um composto com a seguinte estrutura:



com o composto com a seguinte estrutura:

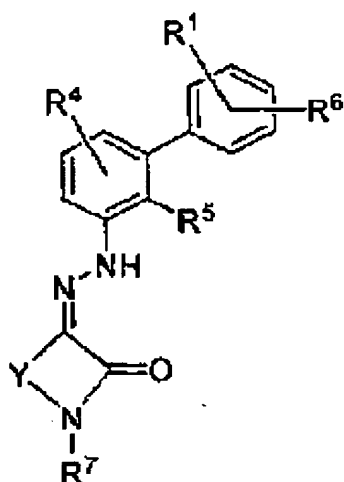


24.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA
5 MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a
reivindicação 15, caracterizado pelo referido nitrito consistir em um nitrito de
sódio.

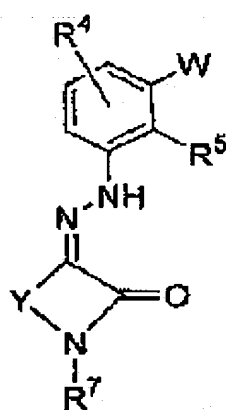
25.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA
MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a
10 reivindicação 24, caracterizado pelo referido nitrito de sódio ser dissolvido em
uma solução ácida.

26.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA
MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a
reivindicação 25, caracterizado pela solução ácida ser uma solução de HCl.

15 27.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA
MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", caracterizado por um
processo de obtenção de um composto com a seguinte estrutura:

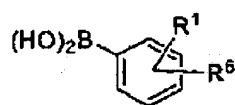


compreendendo a reação de um composto com a seguinte estrutura:



5

com um composto possuindo a seguinte estrutura:



onde:

R^1 é substituído por CO^2R^{10} , $CONR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10} ou um ácido carboxílico bioisostero;

10

R^4 pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, F, Cl, Br, um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} ou um anel;

R^5 pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, OR^{10} , SR^{10} , NHR^{11} ou CO_2H ;

R^6 pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, OR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, F, Cl, Br, um alquila C_{1-4} , um halo alquila C_{1-4} , um heteroalquila C_{1-4} ou um anel;

R^7 pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, um alifático C_{1-8} , um halo alifático C_{1-8} , um heteroalifático C_{1-8} , um heterohaloalifático C_{1-8} , um anel ou $(CH_2)_mR^{14}$;

R^{10} pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, um grupo de proteção, um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} ou um anel;

R^{11} pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, SO_2R^{15} , um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} ou um anel;

R^{12} e R^{13} podem ser substituídos opcional e independentemente por Hidrogênio, um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} , um anel ou $(CH_2)_mR^{14}$; ou um dos R^{12} ou R^{13} é substituído opcionalmente por um alifático C_{2-6} ou um anel, sendo nulo o outro R^{12} ou R^{13} ; ou R^{12} e R^{13} são ligados de modo a formar um anel C_{3-8} substituído opcionalmente;

R^{14} pode ser substituído opcionalmente por um arilo ou um heteroarilo;

R^{15} pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, um alifático C_{1-3} , um halo alifático C_{1-3} ou um anel;

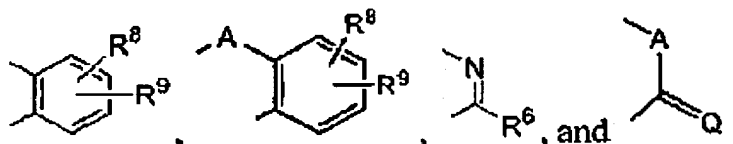
Y é um átomo espaçador 1-4 compreendendo um ou mais grupos substituídos opcionalmente por um alifático C_{1-6} , um heteroalifático C_{1-6} , um fenil, um heteroaril, um heterociclo C_{3-5} ou um ali cíclico;

W pode ser opcionalmente substituído por um halogênio, $B(OH)_2$, $B(OR^A)_2$, $Sn(R^B)_3$, onde cada R^A pode ser opcionalmente substituído por um C_1-C_6 alifático; ou os dois grupos OR^A juntos formam um anel substituído opcionalmente; e R^B pode ser opcionalmente substituído por um C_1-C_6 alifático, ou um fenil ou um heteroaril; e

m pode ser igual a 0, 1 ou 2.

28.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por:

Y poder ser substituído opcionalmente pelos seguintes componentes:



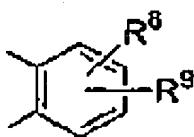
Q pode ser O ou S;

A pode ser substituído opcionalmente por O, S, NR^{10} ou $\text{CR}^{10}\text{R}^{10}$; e

R^8 e R^9 podem ser substituídos opcional e independentemente por Hidrogênio, F, Cl, Br, CO_2R^{10} , NO_2 , CN, SO_2R^{10} , $(\text{CH}_2)_m\text{R}^{14}$, um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , um heteroalifático C_{1-4} , um heterohaloalifático C_{1-4} ou um anel.

29.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por R^4 ser Hidrogênio.

30.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pela estrutura Y:



onde ao menos um dos R^8 ou R^9 é um halo alifático C_{1-4} .

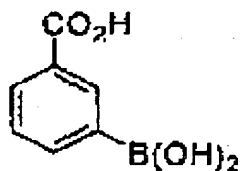
31.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por R^5 ser OR^{10} .

32.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 31, caracterizado por R^{10} poder ser opcionalmente substituído por Hidrogênio ou um heteroalquila C_{1-4} .

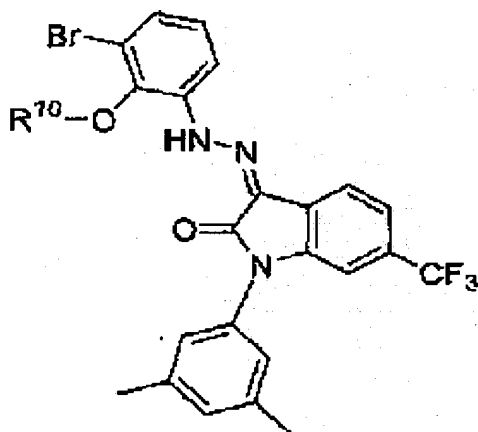
33.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por R^7 ser $(CH_2)_mR^{14}$, m ser 0 e R^{14} ser substituído opcionalmente por um arila.

5 34.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por R^{14} ser um fenil substituído opcionalmente.

35.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a
10 reivindicação 27, caracterizado por compreender a reação de um composto com a seguinte estrutura:



possuindo o composto a seguinte estrutura:



15 onde R^{10} pode ser substituído opcionalmente por Hidrogênio, um grupo de proteção, um alifático C_{1-4} , um halo alifático C_{1-4} , ou um heteroalifático C_{1-4} .

36.- "PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA", de acordo com a
20 reivindicação 27, caracterizado pelo fato de a referida reação ser conduzida na presença de um catalisador de paládio.

RESUMO

“PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DA TROMBOPOIETINA” constituída por compostos e processos de síntese de compostos que modulam uma ou mais

5 atividades de trombopoietina e/ou se vinculam aos chamados receptores de trombopoietina.

**“PROCESSO DE SÍNTESE DE COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE
DA TROMBOPOIETINA”**

Este pedido reivindica a prioridade da patente americana nº US 60/782.426, depositada em 15/03/2006, sendo todo o seu conteúdo considerado parte do conteúdo aqui publicado e incorporado por referência.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos e processos de síntese de compostos que modulam uma ou mais atividades de trombopoietina e/ou se vinculam aos receptores de trombopoietina.

Histórico da Invenção

A Trombopoietina (TPO), também denominada e-MPL ligante, MPL ligante, megapoiatina e fator de desenvolvimento e crescimento megacariócito, é uma glicoproteína que tem se mostrado envolvida na produção de plaquetas. Ver *e.g.*, Wendling, F. *et al.*, *Biotherapy* 10(4): 269-77 (1998); Kuter D.J. *et al.*, *The Oncologist*, 1:98-106 (1996); e Metcalf, *Nature* 369: 519-520 (1994). TPO tem sido clonada e sua seqüência de aminoácidos bem como a seqüência cDNA que a codifica têm sido descritas. Ver *e.g.*, U.S. 5.766.581; Kuter D.J. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91: 11104-11108 (1994); de Sauvage F.V., *et al.*, *Nature*, 369: 533-538 (1994); Lok, S. *et al.*, *Nature* 369: 565-568 (1994); and Wendling F. *et al.*, *Nature*, 369: 571-574 (1994).

Em certas circunstâncias, a atividade da TPO resulta da ligação da TPO ao receptor TPO (também denominado MPL). O receptor TPO tem sido clonado e sua seqüência de aminoácidos tem sido descritas. Ver *e.g.*, Vigon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89: 5640-5644 (1992).

Em certas circunstâncias, moduladores TPO podem ser úteis no tratamento de uma variedade de condições hematopoiéticas, incluindo, mas não se limitando a este caso particular, a trombocitopenia. Ver *e.g.*, Baser *et al.*, *Blood* 89: 3118-3128 (1997); Fanucchi *et al.*, *New Engl. J. Med.*, 336: 404-409 (1997). Por exemplo, pacientes submetidos a determinadas quimioterapias, incluindo, mas não se limitando à quimioterapia e/ou radioterapia para o tratamento de câncer podem sofrer redução em seu nível de plaquetas. Em certas circunstâncias, moduladores seletivos de TPO

estimulam a produção de células da glia, também denominadas neuroglia, que pode resultar no reparo de células nervosas danificadas.

Certas imitações de TPO têm sido descritas anteriormente. Ver *e.g.*, Patente americana N.º 11/256.572, depositada em 21/10/2005 e intitulada "THROMBOPOIETIN ACTIVITY MODULATING COMPOUNDS AND METHODS;" WO 03/103686A1, depositada em 06/06/2003 e intitulada "THROMBOPOIETIN MIMETICS;" e WO 01/21180, depositada em 22/09/2000 e intitulada "THROMBOPOIETIN MIMETICS;" cada qual aqui incorporada em sua totalidade.