



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

(21) PI 0806566-7 A2



(22) Data de Depósito: 11/01/2008
(43) Data da Publicação: 06/05/2014
(RPI 2261)

(51) *Int.Cl.*:
A01N 43/58
A61K 31/50

(54) Título: DERIVADOS DE GLICINA N-SUBSTITUÍDA: INIBIDORES DE HIDROXILASE

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 12/01/2007 US 60/884.710

(66) Prioridade Interna: 860446

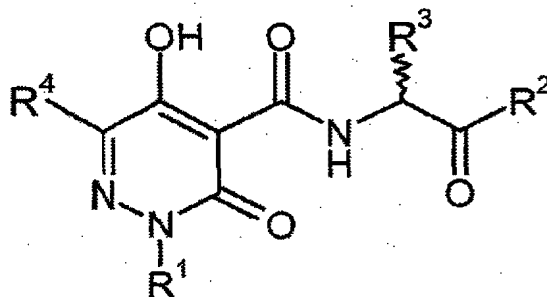
(73) Titular(es): Smithkline Beecham Corporation

(72) Inventor(es): Andrea K. Myers, Antony N. Shaw, Kevin J. Duffy, Michael N. Zimmerman, William Henry Miller

(74) Procurador(es): Alexandre Ferreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2008050833 de 11/01/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/089052 de 24/07/2008



“DERIVADOS DE GLICINA N-SUBSTITUÍDA: INIBIDORES DE HIDROXILASE”

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a certos derivados de glicina N-substituída heteroaromáticos que são inibidores de HIF prolil hidroxilases, e assim têm uso no tratamento de doenças que se beneficiam da inibição desta enzima, anemia sendo um exemplo.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A anemia ocorre quando há uma diminuição ou anormalidade nos glóbulos vermelhos, o que leva a níveis de oxigênio reduzidos no sangue. A anemia ocorre frequentemente em pacientes com câncer, particularmente aqueles que estão recebendo quimioterapia. A anemia é frequentemente observada na população senil, pacientes com doença renal, e em uma ampla variedade de condições associadas com doenças crônicas.

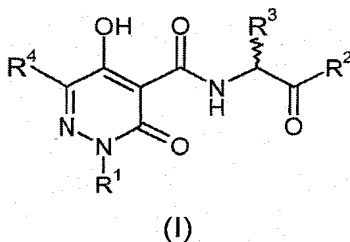
Frequentemente, a causa da anemia é a produção de eritropoietina (Epo) reduzida resultando na prevenção de eritropoese (maturação de glóbulos vermelhos). A produção de Epo pode ser aumentada pela inibição de prolil hidroxilases que regulam o fator induzível por hipóxia (HIF).

Uma estratégia para aumentar a produção de eritropoietina (Epo) é estabilizar, e assim, aumentar a atividade transcricional do HIF. As subunidades HIF-alfa (HIF-1alfa, HIF-2alfa e HIF-3alfa) são rapidamente degradadas por proteassoma sob condições normóxicas na hidroxilação de resíduos de prolina por prolil hidroxilases (EGLN1, 2, 3). A hidroxilação da prolina possibilita a interação com a proteína von Hippel Lindau (VHL), um componente de uma ubiquitina ligase E3. Isto leva à ubiquitinação de HIF-alfa e degradação subsequente. Sob condições hipóxicas, a atividade inibitória das prolil hidroxilases é suprimida, as subunidades HIF-alfa são estabilizadas, e os genes responsivos ao HIF, incluindo Epo, são transcritos. Assim, a inibição de prolil hidroxilases resulta em níveis aumentados de HIF-alfa, e assim, produção de Epo aumentada.

Os compostos desta invenção fornecem um meio para inibir estas hidroxilases, aumentando a produção de Epo, e desse modo, tratando a anemia. Isquemia, acidente vascular cerebral, e citoproteção também podem se beneficiar pela administração destes compostos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

No primeiro exemplo, esta invenção refere-se a um composto da fórmula (I):



em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, $-NR^5R^6$, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquila C_3-C_8 , cicloalquenila C_5-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquenila C_5-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-
5 C_{10} -heterocicloalquila C_3-C_8 , arila, alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila e alquila C_1-C_{10} -heteroarila;

R^4 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, $COOR^9$, $CONR^7R^8$, $-NR^5R^6$, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquila C_3-C_8 , cicloalquenila C_5-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquenila C_5-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -heterocicloalquila C_3-C_8 , arila, alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila e alquila C_1-C_{10} -
10 heteroarila;

R^2 é $-NR^7R^8$ ou $-OR^9$;

R^3 é H ou alquila C_1-C_4 ;

R^5 e R^6 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquila C_3-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -heterocicloalquila C_3-C_8 , arila, alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila, alquila C_1-C_{10} -heteroarila, $-CO$ (alquila C_1-C_4), $-CO$ (cicloalquila C_3-C_6), $-CO$ (heterocicloalquila C_3-C_6), $-CO$ (arila), $-CO$ (heteroarila), e $-SO_2$ (alquila C_1-C_4); ou R^5 e R^6 tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel saturado de 5 ou 6 ou 7 membros contendo opcionalmente um outro heteroátomo selecionado do
20 grupo que consiste de oxigênio, nitrogênio e enxofre;

R^7 e R^8 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , arila e heteroarila;

R^9 é H ou um cátion, ou alquila C_1-C_{10} que é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de cicloalquila C_3-C_6 , heterocicloalquila, arila, e heteroarila; e
25

em que qualquer carbono ou heteroátomo de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 é não substituído ou, onde possível, é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de alquila C_1-C_6 , arila, heteroarila, halogênio, $-OR^{10}$, $-NR^5R^6$, ciano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)OR^{10}$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-N(R^5)SO_2R^{10}$, alquenila C_1-C_{10} , alquinila C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_6 , heterocicloalquila C_3-C_6 , grupo arila e heteroarila; em que R^5 e R^6 são os mesmos, conforme definidos acima, e R^{10} é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , $-CO$ (alquila C_1-C_4), $-CO$ (arila), $-CO$ (heteroarila), $-CO$ (cicloalquila C_3-C_6), $-CO$ (heterocicloalquila C_3-C_6), $-SO_2$ (alquila C_1-C_4), cicloalquila C_3-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , arila C_6-C_{14} , alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila, ou alquila C_1-C_{10} -heteroarila;
35

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em um segundo aspecto da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula (I) ou um sal ou solvato do mesmo para o uso na terapia em mamíferos, por exemplo, tratamento de anemia. Um exemplo deste método terapêutico é aquele de um método para tratar anemia causada pelo aumento da produção de eritropoietina (Epo) inibindo-se HIF proil hidroxilases compreendendo administrar um composto da fórmula (I) a um paciente em necessidade do mesmo, puro ou misturado com um excipiente farmaceuticamente aceitável, em uma quantidade suficiente para aumentar a produção de Epo.

Em um terceiro aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I) ou um sal, solvato, ou semelhantes do mesmo, e um ou mais entre portadores, diluentes e excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Em um quarto aspecto, é fornecido o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal ou solvato do mesmo na preparação de um medicamento para o uso no tratamento de um distúrbio mediado pela inibição de HIF proil hidroxilases, tal como uma anemia, que pode ser tratada pela inibição de HIF proil hidroxilases.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Para se evitar dúvidas, a menos que de outro modo indicado, o termo “substituído” significa substituído por um ou mais grupos definidos. No caso onde os grupos podem ser selecionados a partir de vários grupos alternativos, os grupos selecionados podem ser os mesmos ou diferentes.

O termo “independentemente” significa que onde mais do que um substituinte é selecionado de vários substituintes possíveis, esses substituintes podem ser os mesmos ou diferentes.

Uma “quantidade eficaz” significa a quantidade de um medicamento ou agente farmacêutico que produzirá a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou ser humano que está sendo investigado, por exemplo, por um pesquisador ou clínico. Além disso, o termo “quantidade terapeuticamente eficaz” significa qualquer quantidade que, em comparação a um sujeito correspondente que não recebeu tal quantidade, resulta em tratamento aperfeiçoado, cura, prevenção, ou melhora de uma doença, distúrbio, ou efeito colateral, ou um decréscimo na taxa de avanço de uma doença ou distúrbio. O termo também inclui dentro de seu escopo, quantidades eficazes para realçar a função fisiológica normal.

Conforme usado neste relatório, o termo “alquila” refere-se a um radical de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada tendo o número especificado de átomos de carbono, como por exemplo, conforme usado neste relatório, os termos “alquila C₁-C₄” e

“alquila C₁-C₁₀” referem-se a um grupo alquila tendo pelo menos 1 e até 4 ou 10 átomos de carbono respectivamente. Exemplos de tais grupos alquila de cadeia ramificada ou reta úteis na presente invenção incluem, mas não são limitados a, metila, etila, *n*-propila, isopropila, isobutila, *n*-butila, *t*-butila, *n*-pentila, isopentila, *n*-hexila, *n*-heptila, *n*-octila, *n*-nonila, e *n*-decila, e análogos ramificados dos últimos 5 alcanos normais.

Quando o termo “alquenila” (ou “alquenileno”) é usado, ele se refere a cadeias de hidrocarboneto retas ou ramificadas contendo o número especificado de átomos de carbono e pelo menos 1 e até 5 ligações duplas carbono-carbono. Exemplos incluem etenila (ou etenileno) e propenila (ou propenileno).

Quando o termo “alquinila” (ou “alquinileno”) é usado, ele se refere a cadeias de hidrocarboneto retas ou ramificadas contendo o número especificado de átomos de carbono e pelo menos 1 e até 5 ligações triplas carbono-carbono. Exemplos incluem etinila (ou etenileno) e propinila (ou propenileno).

Quando “cicloalquila” é usado, ele se refere a um anel de hidrocarboneto não aromático, saturado, cíclico contendo o número especificado de átomos de carbono. Então, por exemplo, o termo “cicloalquila C₃-C₈” refere-se a um anel de hidrocarboneto não aromático cíclico tendo de três a oito átomos de carbono. Grupos “cicloalquila C₃-C₈” exemplares úteis na presente invenção incluem, mas não são limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila e ciclooctila.

O termo “cicloalquenila C₅-C₈” refere-se a um anel não aromático monocíclico carboxicíclico tendo o número especificado de átomos de carbono e até 3 ligações duplas carbono-carbono. “Cicloalquenila” inclui, por via de exemplo, ciclopentenila e cicloexenila.

Onde “heterocicloalquila C₃-C₈” é usado, ele significa um anel não aromático heterocíclico contendo o número especificado de átomos no anel sendo, saturado ou tendo um ou mais graus de insaturação e contendo uma ou mais substituições de heteroátomo selecionadas de O, S e/ou N. Um tal anel pode ser opcionalmente fundido a um ou mais outros anel(s) “heterocíclico(s)” ou anel(s) de cicloalquila. Exemplos de porções “heterocíclicas” incluem, mas não são limitadas a, aziridina, tiirano, oxirano, azetidina, oxetano, tietano, tetraidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, piperazina, 2,4-piperazinodiona, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, morfolina, tiomorfolina, tetraidrotiopirano, tetraidrotiofeno, e semelhantes.

“Arila” refere-se a grupos não fundidos ou fundidos monocíclicos e policarbocíclicos opcionalmente substituídos tendo 6 a 14 átomos de carbono e tendo pelo menos um anel aromático que obedece a Regra de Hückel. Exemplos de grupos arila são fenila, bifenila, naftila, antracenila, fenantrenila e semelhantes.

“Heteroarila” significa um sistema de anel monocíclico aromático ou de anel fundido policarbocíclico opcionalmente substituído em que pelo menos um anel obedece a Regra de

Hückel, tem o número especificado de átomos no anel, e que o anel contém pelo menos um heteroátomo selecionado de N, O, e/ou S. Exemplos de grupos “heteroarila” incluem furanila, tiofenila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, oxo-piridila, tiadiazolila, isotiazolila, piridinila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, quinolinila, isoquinolinila, benzofuranila, benzotiofenila, indolila, e indazolila.

O termo “opcionalmente” significa que o(s) evento(s) subsequentemente descrito(s) pode(m) ou não ocorrer, e inclui tanto o(s) evento(s), que ocorre(m), tanto o(s) evento(s) que não ocorre(m).

O termo “solvato” refere-se a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto e um solvente. Tais solventes para o propósito da invenção podem não interferir na atividade biológica do soluto. Exemplos de solventes adequados incluem, mas não são limitados a, água, metanol, etanol e ácido acético. Preferivelmente, o solvente usado é um solvente farmacologicamente aceitável. Exemplos de solventes farmacologicamente aceitáveis adequados incluem, sem limitação, água, etanol e ácido acético. Mais preferivelmente, o solvente usado é água.

Neste relatório, o termo “sais farmacologicamente aceitáveis” refere-se a sais que retêm a atividade biológica desejada do composto objeto e exibem efeitos toxicológicos não desejados mínimos. Estes sais farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais do composto, ou reagindo-se separadamente o composto purificado em sua forma de ácido livre ou base livre com uma base ou ácido adequado, respectivamente.

Em certas modalidades, compostos de acordo com a Fórmula I podem conter um grupo funcional ácido, um ácido suficiente para formar sais. Sais representativos incluem sais metálicos farmacologicamente aceitáveis, tais como sais de sódio, potássio, lítio, cálcio, magnésio, alumínio, e zinco; carbonatos e bicarbonatos de um cátion metálico farmacologicamente aceitável, tal como sódio, potássio, lítio, cálcio, magnésio, alumínio, e zinco; aminas primárias, secundárias e terciárias orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluindo aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxialquilaminas, tais como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, e cicloexilamina.

Em certas modalidades, compostos de acordo com a Fórmula (I) podem conter um grupo funcional básico e, portanto, são capazes de formar sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis através do tratamento com um ácido adequado. Ácidos adequados incluem ácidos inorgânicos farmacologicamente aceitáveis e ácidos orgânicos farmacologicamente aceitáveis. Sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis representativos incluem cloridreto, bromidreto, nitrato, metilnitrato, sulfato, bissulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato,

valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminossaliciclato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, 5 piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanossulfonato (mesilato), etanossulfonato (esilato), 2-hidroxietanossulfonato, benzenossulfonato (besilato), *p*-aminobenzenossulfonato, *p*-toluenossulfonato (tosilato), e naftaleno-2-sulfonato.

Um grupo de compostos de interesse particular é aquele em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquila C_3-C_8 , cicloalquenila C_5-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquenila C_5-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -heterocicloalquila C_3-C_8 , arila, alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila e alquila C_1-C_{10} -heteroarila;

R^4 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, $COOR^9$, $CONR^7R^8$, $-NR^5R^6$, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquila C_3-C_8 , cicloalquenila C_5-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquenila C_5-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -heterocicloalquila C_3-C_8 , arila, alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila e alquila C_1-C_{10} -heteroarila;

R^2 é $-NR^7R^8$, $-OR^9$;

R^3 é H ou alquila C_1-C_4 ;

R^9 é H ou um cátion, ou alquila C_1-C_{10} que é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de cicloalquila C_3-C_6 , heterocicloalquila, arila, e heteroarila; e

em que qualquer carbono ou heteroátomo de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 é não substituído ou, onde possível, é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de alquila C_1-C_6 , arila, heteroarila, halogênio, $-OR^{10}$, $-NR^5R^6$, ciano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)OR^{10}$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-N(R^5)SO_2R^{10}$, alquenila C_1-C_{10} , alquinila C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_6 , heterocicloalquila C_3-C_6 , grupo arila e heteroarila, em que R^5 e R^6 são os mesmos, conforme definidos acima, e R^{10} é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , $-CO$ (alquila C_1-C_4), $-CO$ (arila), $-CO$ (heteroarila), $-CO$ (cicloalquila C_3-C_6), $-CO$ (heterocicloalquila C_3-C_6), $-SO_2$ (alquila C_1-C_4), cicloalquila C_3-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , arila C_6-C_{14} , alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila, ou alquila C_1-C_{10} -heteroarila;

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Um outro grupo de compostos de interesse particular é aquele em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquila C_3-C_8 , cicloalquenila C_5-C_8 ,

alquila C₁-C₁₀-cicloalquenila C₅-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-heterocicloalquila C₃-C₈, arila, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila e alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

R⁴ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, COOR⁹, CONR⁷R⁸, -NR⁵R⁶, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquila C₃-C₈, cicloalquenila C₅-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquenila C₅-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-heterocicloalquila C₃-C₈, arila, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila e alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

R² é -NR⁷R⁸, -OR⁹;

R³ é H;

10 R⁹ é H ou um cátion;

em que qualquer carbono ou heteroátomo de R¹, R², R³, R⁴ é não substituído ou, onde possível, é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₆, arila, heteroarila, halogênio, -OR¹⁰, -NR⁵R⁶, ciano, nitro, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R¹⁰, -N(R⁵)C(O)OR¹⁰, -OC(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -N(R⁵)SO₂R¹⁰, alquenila C₁-C₁₀, alquinila C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₆, heterocicloalquila C₃-C₆, grupo arila ou heteroarila, em que R⁵ e R⁶ são os mesmos, conforme definidos acima, e R¹⁰ é hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, -CO(alquila C₁-C₄), -CO(arila), -CO(heteroarila), -CO(cicloalquila C₃-C₆), -CO(heterocicloalquila C₃-C₆), -SO₂(alquila C₁-C₄), cicloalquila C₃-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, arila C₆-C₁₄, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila, e alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Um outro grupo de compostos de interesse particular é aquele em que:

R¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquila C₃-C₈, cicloalquenila C₅-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquenila C₅-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-heterocicloalquila C₃-C₈, arila, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila e alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

R⁴ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, COOR⁹, CONR⁷R⁸, -NR⁵R⁶, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquila C₃-C₈, cicloalquenila C₅-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquenila C₅-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-heterocicloalquila C₃-C₈, arila, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila e alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

R² é -OR⁹;

R³ é H;

R⁹ é H ou um cátion;

35 em que qualquer carbono ou heteroátomo de R¹, R⁴ é não substituído ou, onde possível, é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₆, arila, heteroarila, halogênio, -OR¹⁰, -NR⁵R⁶, ciano, nitro, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -

SR^{10} , $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)OR^{10}$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-N(R^5)SO_2R^{10}$, alquenila C_1-C_{10} , alquinila C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_6 , heterocicloalquila C_3-C_6 , grupo arila ou heteroarila, em que R^5 e R^6 são os mesmos, conforme definidos acima, e R^{10} é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , $-CO$ (alquila C_1-C_4), $-CO$ (arila), $-CO$ (heteroarila), $-CO$ (cicloalquila C_3-C_6), $-CO$ (heterocicloalquila C_3-C_6), $-SO_2$ (alquila C_1-C_4), cicloalquila C_3-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , arila C_6-C_{14} , alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila, e alquila C_1-C_{10} -heteroarila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Compostos de interesse adicional são aqueles em que:

R^1 é 2-fluoro-4-bromobenzila, 4-bromobenzila, 4-(halofenil)benzila, 2-fluoro-4-(halofenil)benzila, 2-fluoro-4-trifluorometilbenzila, 4-trifluorobenzila, ou 2-fluoro-4-(alcoxifenila C_1-C_4)benzila;

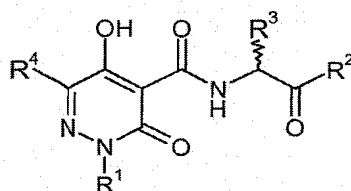
R^2 é OH;

R^3 é H;

R^4 é isopropila, *t*-butila ou cicloexila; ou

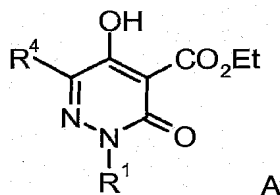
um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Processos para preparar o composto da fórmula (I) também estão dentro do âmbito desta invenção. Para ilustrar, um processo para preparar um composto da fórmula (I)



(I)

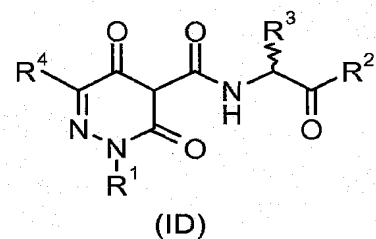
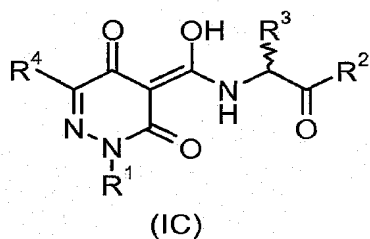
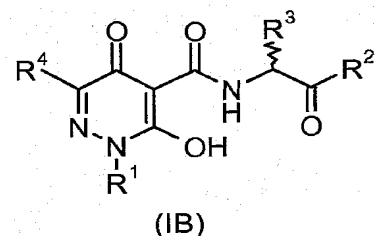
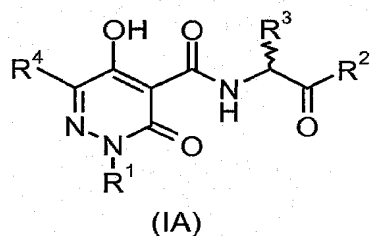
em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são os mesmos, conforme definidos acima, para a fórmula (I), o processo compreendendo tratar um composto da fórmula A:



A

em que R^1 e R^4 são os mesmos, como para aqueles grupos na fórmula (I) com um sal de sódio de α -aminoácido em um solvente apropriado, tal como 2-metoxietanol, sob quaisquer condições térmicas convencionais ou por irradiação com micro-ondas, para formar um composto da fórmula (I) onde R^2 é -OH;

Será avaliado por aqueles habilitados na técnica que os compostos da fórmula (I) podem existir em uma ou mais formas tautoméricas, tais como:



Todas as formas tautoméricas dos compostos descritos neste relatório, incluindo misturas dos mesmos, são intencionadas a serem abrangidas dentro do escopo da invenção. No geral, os compostos exemplificados neste relatório foram nomes atribuídos com base na estrutura do tautômero da fórmula (IA). Deve ser entendido que qualquer referência aos compostos nomeados desta invenção é intencionada a abranger todos os tautômeros dos compostos nomeados e quaisquer misturas de tautômeros dos compostos nomeados.

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados na forma cristalina ou não cristalina, e, se cristalina, pode opcionalmente ser solvatada, por exemplo, como o hidrato. Esta invenção inclui dentro de seu escopo solvatos estequiométricos (por exemplo, hidratos) assim como compostos contendo quantidades variáveis de solvente (por exemplo, água).

Certos compostos descritos neste relatório podem conter um ou mais átomos quirais, ou podem de outro modo ser capazes de existir como dois enantiômeros. Os compostos reivindicados abaixo incluem misturas de enantiômeros, assim como enantiômeros purificados ou misturas enantiomericamente enriquecidas. Também incluídos dentro do escopo da invenção estão os isômeros individuais dos compostos representados pela fórmula (I), ou reivindicados abaixo, assim como quaisquer misturas total ou parcialmente equilibradas dos mesmos. A presente invenção também abrange os isômeros individuais dos compostos reivindicados como misturas com isômeros dos mesmos, em que um ou mais centros quirais são invertidos. Também, é entendido que quaisquer tautômeros e misturas de tautômeros dos compostos reivindicados estão incluídos dentro do escopo dos compostos da fórmula (I) conforme divulgado neste relatório acima ou reivindicado neste relatório abaixo.

Onde existem formas isoméricas diferentes, elas podem ser separadas ou resolvidas entre si por métodos convencionais, ou qualquer isômero fornecido pode ser

obtido por métodos sintéticos convencionais ou por sínteses estereoespecíficas ou assimétricas.

Embora seja possível que, para o uso em terapia, um composto da fórmula (I), assim como sais, solvatos e semelhantes, possa ser administrado como uma preparação pura, isto é, nenhum portador adicional, a prática mais usual é apresentar o ingrediente ativo composto com um portador ou diluente. Consequentemente, a invenção fornece ainda composições farmacêuticas, que incluem um composto da fórmula (I) e sais, solvatos e semelhantes, e um ou mais portadores, diluentes, ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos da fórmula (I) e sais, solvatos, etc, são conforme descritos acima.

O portador, diluente ou excipiente deve ser aceitável no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deletério ao recipiente dos mesmos. De acordo com um outro aspecto da invenção também é fornecido um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica incluindo misturar um composto da fórmula (I), ou sais, solvatos etc, com um ou mais portadores, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Será avaliado por aqueles habilitados na técnica que certos derivados protegidos de compostos da fórmula (I), que podem ser preparados antes de um estágio de desproteção final, podem não possuir atividade farmacológica como tais, porém podem, em certos exemplos, ser administrados oral ou parenteralmente e depois metabolizados no organismo para formar compostos da invenção que são farmacologicamente ativos. Portanto, tais derivados podem ser descritos como "pró-fármacos". Além disso, certos compostos da invenção podem agir como pró-fármacos de outros compostos da invenção. Todos os derivados protegidos e pró-fármacos de compostos da invenção estão incluídos dentro do escopo da invenção. Exemplos de pró-fármacos adequados para os compostos da presente invenção são descritos em *Drugs of Today*, Volume 19, Número 9, 1983, páginas 499-538 e em *Topics in Chemistry*, Capítulo 31, páginas 306-316 e em "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (as divulgações em que os documentos são incorporados neste relatório como referência). Além disso, será avaliado por aqueles habilitados na técnica, que certas porções, conhecidas àqueles habilitados na técnica como "pró-porções", por exemplo, conforme descrito por H. Bundgaard em "Design of Prodrugs" (a divulgação em que o documento é incorporado neste relatório como referência) podem ser colocadas em funcionalidades apropriadas quando tais funcionalidades estão presentes nos compostos da invenção. Pró-fármacos preferidos para compostos da invenção incluem: ésteres, ésteres carbonatos, hemiésteres, ésteres fosfatos, ésteres nitro, ésteres sulfatos, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compostos azo, fosfamidas, glicosídeos, éteres, acetais e cetais.

Composições farmacêuticas podem ser apresentadas em formas de dosagem

unitária contendo uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo por dosagem unitária. Uma tal unidade pode conter, por exemplo, 0,5 mg a 1 g, preferivelmente 1 mg a 700 mg, mais preferivelmente 5 mg a 100 mg de um composto da fórmula (I), dependendo da condição sendo tratada, da via de administração e da idade, peso e condição do paciente, ou as composições farmacêuticas podem ser apresentadas em formas de dosagem unitária contendo uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo por dosagem unitária. Composições de dosagem unitária preferidas são aquelas contendo uma dose diária ou subdose, conforme neste relatório acima relatado, ou uma fração apropriada da mesma, de um ingrediente ativo. Além disso, tais composições farmacêuticas podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica da farmácia.

Composições farmacêuticas podem ser adaptadas para administração por qualquer via apropriada, por exemplo pela via oral (incluindo bucal ou sublingual), retal, nasal, tópica (incluindo bucal, sublingual ou transdérmica), vaginal ou parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa ou intradérmica). Tais composições podem ser preparadas por qualquer método conhecido na técnica da farmácia, por exemplo associando-se um composto da fórmula (I) com o(s) portador(s) ou excipiente(s).

Composições farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas, tais como cápsulas ou tabletes; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; espumas ou cremes comestíveis; ou emulsões líquidas óleo em água ou emulsões líquidas água em óleo.

Cápsulas são fabricadas preparando-se uma mistura em pó, conforme descrito acima, e enchendo-se os revestimento de gelatina formados. Deslizantes e lubrificantes, tais como sílica coloidal, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio ou polietilenoglicol sólido podem ser adicionados à mistura em pó antes da operação de enchimento. Um agente desintegrante ou solubilizante, tal como ágar-ágar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio também pode ser adicionado para melhorar a disponibilidade do medicamento quando a cápsula é ingerida.

Além disso, quando desejado ou necessário, aglutinantes, lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes corantes adequados também podem ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como, glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas, tais como, acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietilenoglicol, ceras e semelhantes. Lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e semelhantes. Desintegradores incluem, sem limitação, amido, metilcelulose, ágar, bentonita, goma xantana e semelhantes. Tabletes são formulados, por exemplo, preparando-se uma mistura em pó por granulação ou trituração, adicionando um lubrificante e desintegrante e

pressionando em tabletes. Uma mistura em pó é preparada misturando-se o composto, adequadamente fragmentado, com um diluente ou base, conforme descrito acima, e opcionalmente, com um aglutinante, tal como carboximetilcelulose, um alginato, gelatina, ou polivinilpirrolidona, uma solução retardadora, tal como parafina, um acelerador de reabsorção, tal como um sal quaternário e/ou um agente de absorção, tal como bentonita, caulim ou fosfato de dicálcio. A mistura em pó pode ser granulada por corantes formadores de tablete por meio da adição de ácido esteárico, um sal estearato, talco ou óleo mineral. A mistura lubrificada depois é comprimida em tabletes. Os compostos da presente invenção também podem ser combinados com um portador inerte de livre escoamento e comprimidos em tabletes diretamente sem passar por etapas de granulação ou trituração. Um revestimento protetor claro ou opaco que consiste de um revestimento de vedação de goma-laca, um revestimento de açúcar ou material polimérico e um revestimento de polimento de cera podem ser fornecidos. Corantes podem ser adicionados a estes revestimentos para distinguir dosagens unitárias diferentes.

Fluidos orais, tais como solução, xaropes e elixires podem ser preparados na forma unitária de dosagem, de modo que uma quantidade fornecida contém uma quantidade pré-determinada de um composto da fórmula (I). Xaropes podem ser preparados dissolvendo-se o composto em uma solução aquosa adequadamente flavorizada, enquanto elixires são preparados pelo uso de um veículo alcoólico não tóxico. Suspensões podem ser formuladas dispersando-se o composto em um veículo não tóxico. Solubilizadores e emulsificadores, tais como álcoois isostearílicos etoxilados e éteres de sorbitol de polioxietileno, preservantes, aditivos de flavor, tais como óleo de hortelã-pimenta ou adoçantes naturais ou sacarina ou outros adoçantes artificiais, e semelhantes também podem ser adicionados.

Onde apropriado, composições farmacêuticas unitárias de dosagem para administração oral podem ser microencapsuladas. A formulação também pode ser preparada para prolongar ou sustentar a liberação, como por exemplo, por revestimento ou inclusão do material particulado em polímeros, cera ou semelhantes.

Composições farmacêuticas adaptadas para administração retal podem ser apresentadas como supositórios ou como enemas.

Composições farmacêuticas adaptadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações por pulverização.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a composição isotônica com o sangue do recipiente intencionado; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As composições farmacêuticas podem ser

apresentadas em recipientes de dosagem unitária ou de dosagens múltiplas, por exemplo, ampolas e frascos vedados, e podem ser armazenadas em uma condição de dessecação a frio (liofilizada) exigindo apenas a adição do portador líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões de injeção extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e tabletes.

Deve ser entendido que além dos ingredientes particularmente mencionados acima, as composições farmacêuticas podem incluir outros agentes convencionais na técnica considerando-se o tipo de formulação em questão, por exemplo, aquelas adequadas para administração oral podem incluir agentes flavorizantes.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção dependerá de vários fatores incluindo, por exemplo, a idade e peso do recipiente intencionado, a condição precisa necessitando do tratamento e sua severidade, a natureza da formulação, e a via de administração, e por fim, do julgamento do profissional que prescreve a medicação. Entretanto, uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) para o tratamento de anemia geralmente estará na faixa de 0,1 a 100 mg/kg de peso corpóreo do recipiente por dia e mais usualmente na faixa de 1 a 10 mg/kg de peso corpóreo por dia. Assim, para um mamífero adulto de 70 kg, a quantidade real por dia usualmente seria de 70 a 700 mg e esta quantidade pode ser fornecida em uma dosagem única por dia ou mais usualmente em um número (tal como dois, três, quatro, cinco ou seis) de subdoses por dia tal que a dosagem diária total seja a mesma. Uma quantidade eficaz de um sal ou solvato, etc, pode ser determinada como uma proporção da quantidade eficaz do composto da fórmula (I) *per se*. É considerado que dosagens similares seriam apropriadas para o tratamento das outras condições referidas acima.

Definições

rt – temperatura ambiente

DBU – 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

DCM – diclorometano

DMF – dimetilformamida

DMSO – dimetilsulfóxido

KHMDS – hexametildisilazida de potássio

LCMS – cromatografia líquida/espectrometria de massas

MTBE – éter metil-*t*-butílico

RMN – ressonância magnética nuclear

ODS – octadecil sílica

PTFE – politetrafluoroetileno

RP-HPLC – cromatografia líquida de alto desempenho em fase reversa

TFA – Ácido trifluoroacético

THF – tetraidrofurano

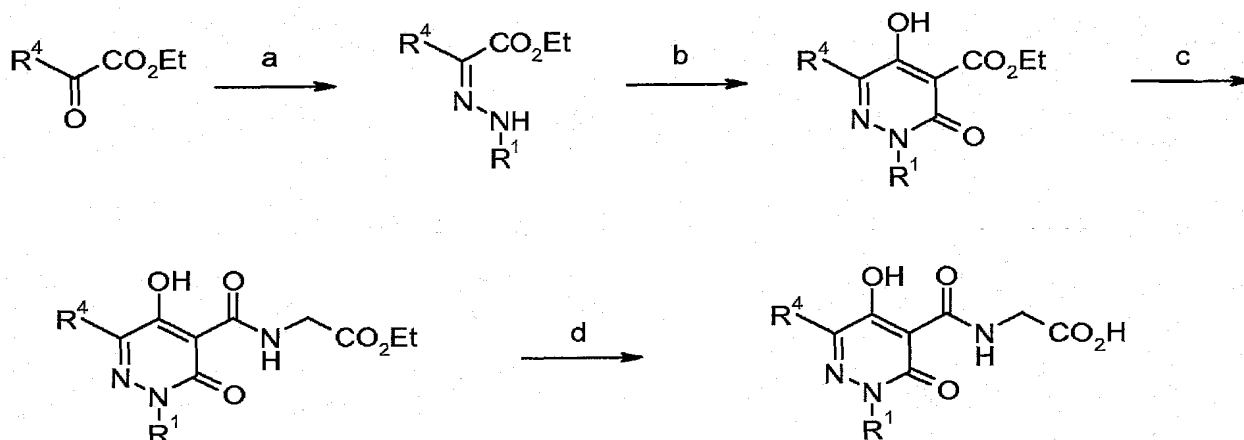
Fundamentos Químicos:

Os compostos desta invenção podem ser preparados por uma variedade de métodos, incluindo a química padrão. Qualquer variável previamente definida continuará a ter o significado previamente definido, a menos que de outro modo indicado. Métodos sintéticos gerais ilustrativos são apresentados abaixo e depois compostos específicos da invenção como preparados são fornecidos nos exemplos.

Compostos da fórmula geral (I) podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica de síntese orgânica conforme apresentado em parte pelos esquemas de síntese seguintes. Em todos os esquemas descritos abaixo, é bem entendido que os grupos de proteção para grupos sensíveis ou reativos são utilizados, onde necessário, de acordo com princípios gerais da química. Grupos de proteção são manipulados de acordo com métodos padrão de síntese orgânica (T. W. Green e P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons). Estes grupos são removidos em um estágio conveniente da síntese do composto usando métodos que são facilmente evidentes àqueles habilitados na técnica. A seleção de processos, assim como as condições de reação e ordem de sua execução será compatível com a preparação de compostos da fórmula (I). Aqueles habilitados na técnica reconhecerão se um estereocentro existe em compostos da fórmula (I). Consequentemente, a presente invenção inclui estereoisômeros possíveis e inclui não apenas compostos racêmicos, mas também os enantiômeros individuais. Quando um composto é desejado como um enantiômero único, ele pode ser obtido por síntese estereoespecífica ou por resolução do produto final ou qualquer intermediário conveniente. A resolução do produto final, de um intermediário, ou de um material de partida pode ser efetuada por qualquer método conhecido adequado na técnica. Veja, por exemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel, S. H. Wilen, e L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Métodos Ilustrados de Preparação

Esquema 1



a) $R^1NHNH_2 \cdot 2HCl$, $EtNPr_2^1$ ou $NaOAc$, CH_2Cl_2 ou $R^1NHNH_2 \cdot 2HCl$, DBU, EtOH, micro-ondas, 150 °C;

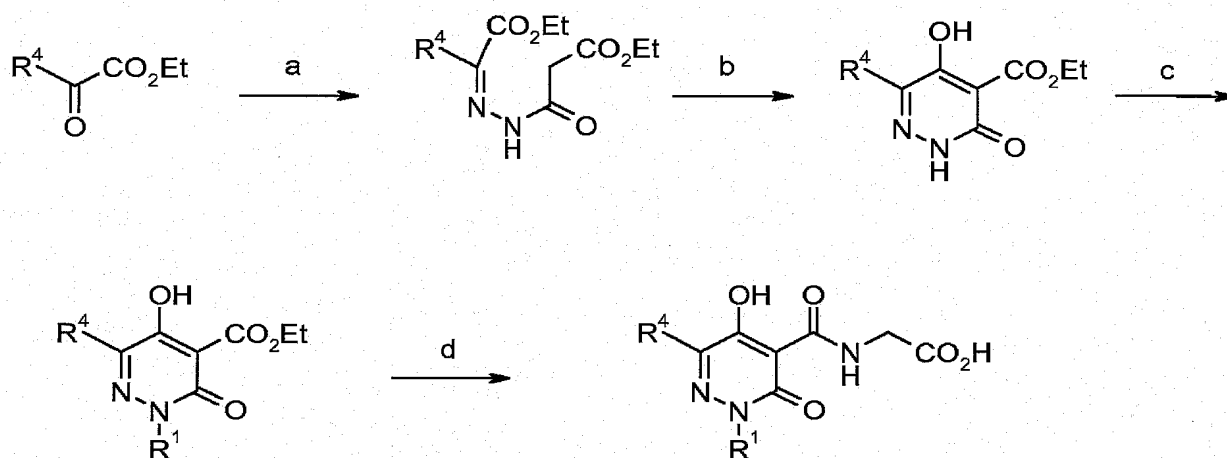
b) $ClOCCH_2CO_2Et$, NaH ou DBU, THF, temperatura ambiente ou 60 °C;

c) DBU, THF ou dioxano, refluxo ou micro-ondas, 130 °C;

d) $NaO_2CCH_2NH_2$, $MeOCH_2CH_2OH$, refluxo.

5

Esquema 2



a) $EtO_2CCH_2CONHNH_2$, AcOH, CH_2Cl_2 ou $EtO_2CCH_2CONHNH_2$, TsOH, PhMe, refluxo ou $EtO_2CCH_2CONHNH_2$, AcOH, EtOH, (com ou sem $MgSO_4$), refluxo ou micro-ondas, 150 °C;

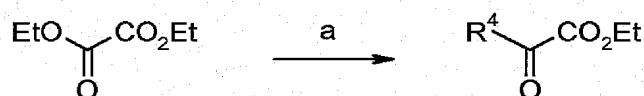
10

b) KHMDS, $KOBu^t$ ou DBU, PhMe, Bu^tOH ou dioxano, refluxo ou micro-ondas, 150 °C ou $KOBu^t$, Bu^tOH , micro-ondas, 150 °C;

c) NaH, R^1Br , DMF, 0 °C até a temperatura ambiente;

d) $NaO_2CCH_2NH_2$, $MeOCH_2CH_2OH$ ou EtOH, refluxo ou micro-ondas, 150 °C.

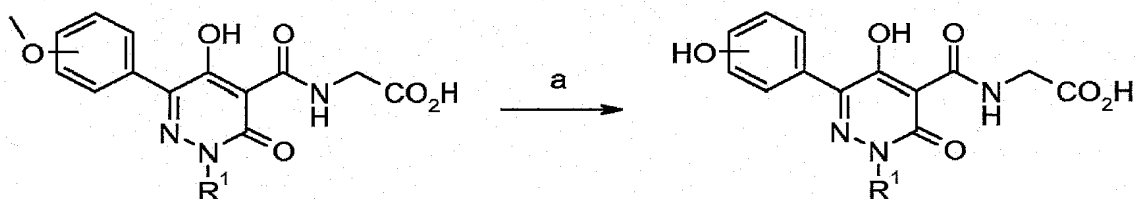
Esquema 3



15

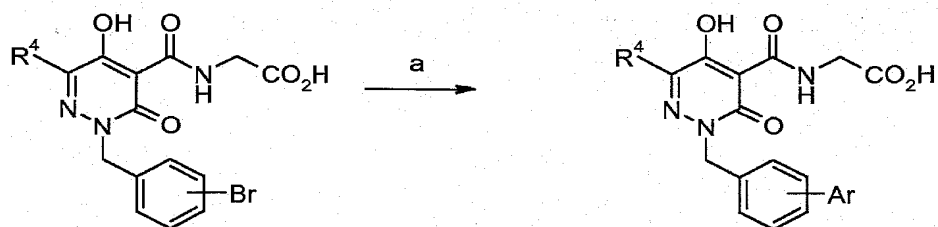
a) R^4MgBr ou R^4Li , THF ou Et_2O , -78 °C a 0 °C.

Esquema 4



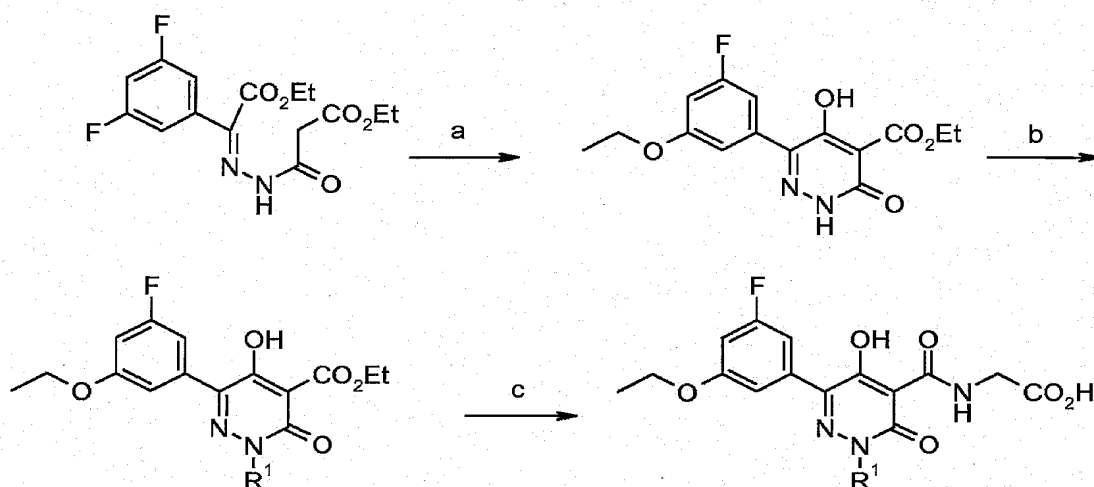
a) HBr aq 48 %, AcOH, refluxo

Esquema 5



a) $\text{ArB}(\text{OH})_2$ ou $\text{ArB}(\text{OU})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 aq, dioxano, micro-ondas, 100 °C.

Esquema 6



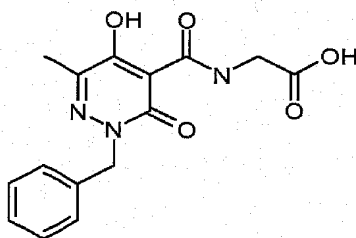
a) KHMDS, dioxano, refluxo;

b) NaH, R^1Br , DMF, 0 °C até a temperatura ambiente;

c) $\text{NaO}_2\text{CCH}_2\text{NH}_2$, $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, refluxo ou micro-ondas, 150 °C.g

Experimentos

Exemplo 1



N-([5-Hidroxi-6-metil-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil)glicina

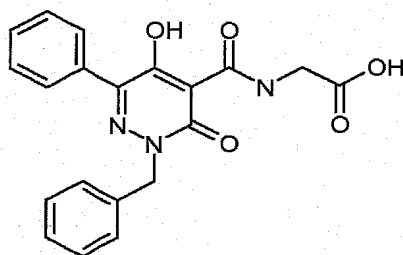
1a) 3-[2-[2-(Etilóxi)-1-metil-2-oxoetilideno]-1-(fenilmetil)hidrazino]-3-oxopropanoato de etila. Piruvato de etila (0,324 g, 2,79 mmols) foi adicionado a uma mistura agitada de diidrocloreto de benzilidrazina (0,551 g, 2,82 mmols), diisopropiletilamina (1,00 mL, 5,74 mmols) e diclorometano (10 mL). Sulfato de magnésio (excesso) foi adicionado e a mistura agitada em 0,5 h, depois carregada em uma coluna curta de sílica gel e o produto eluído (acetato de etila/hexano 50 %). Depois da evaporação do solvente, a hidrazona bruta (0,339 g) foi dissolvida em tetraidrofurano (20 mL) e hidreto de sódio (0,075 g de uma suspensão de óleo 60 %, 1,88 mmol) adicionado com agitação. A mistura foi agitada durante 20 min, depois 3-cloro-3-oxopropionato de etila (0,235 mL, 1,84 mmol) injetado às gotas e a

agitação continuada na temperatura ambiente durante 10 min e a 60 °C durante 0,5 h. Além disso, hidreto de sódio (0,075 g de uma suspensão de óleo 60 %, 1,88 mmol) foi adicionado e a agitação continuada a 65 °C durante 0,5 h. A mistura foi esfriada, vertida em ácido clorídrico aquoso 0,1 M (100 mL) e extraída com acetato de etila. Os extratos foram secos (MgSO₄) e evaporados sob pressão reduzida. Piruvato de etila (0,324 g, 2,79 mmols) foi adicionado a uma mistura agitada do resíduo em diclorometano (10 mL) e sulfato de magnésio. Depois de 2 h, a mistura foi submetida à cromatografia (sílica gel, acetato de etila/hexano 20 a 50 %) para fornecer o composto do título (0,205 g, 22 %) como uma goma. LCMS (ES⁺) m/z 335 (MH⁺).

1b) 5-Hidróxi-6-metil-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,180 mL, 1,20 mmol) foi adicionado a uma solução agitada do composto do exemplo 1(a) (0,203 g, 0,607 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) em 2 porções enquanto aquecendo sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h. A mistura foi esfriada, vertida em ácido clorídrico aquoso 0,1 M (50 mL) e extraída com acetato de etila. Os extratos foram secos (MgSO₄), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 1 a 5 %) para fornecer o composto do título (0,128 g, 73 %) como um sólido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 4,26 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 5 H) 12,13 (s, 1 H).

1c) N-{[5-Hidróxi-6-metil-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina. Uma mistura agitada do composto do exemplo 1(b) (0,126 g, 0,437 mmol), glicina anidro, sal de sódio (0,090 g, 0,927 mmol) e 2-metoxietanol (4 mL) foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, esfriada e diluída com água (30 mL). Ácido clorídrico aquoso 1 M (1 mL) foi adicionado lentamente e a mistura agitada durante 2 h, depois o sólido filtrado, lavado com água e seco para fornecer o composto do título (0,104 g, 75 %) como um pó castanho. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 4,10 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 7,27 - 7,37 (m, 5 H) 10,17 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 12,97 (s, 1 H) 15,65 (s, 1 H).

Exemplo 2



N-{[5-Hidróxi-3-oxo-6-fenil-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

2a) 3-[2-[2-(Etilóxi)-2-oxo-1-feniletilideno]-1-(fenilmetil)hidrazino]-3-oxopropanoato de etila. Uma mistura de oxo(fenil)acetato de etila (0,315 g, 1,77 mmol), diidrocloreto de benzilidrazina (0,334 g, 1,71 mmol), diisopropiletilamina (0,596 mL, 3,42 mmols),

diclorometano (10 mL) e excesso de sulfato de magnésio foi agitada durante 18 h, depois filtrada através de um tampão de sílica gel e a torta lavada com acetato de etila/hexano 50 %. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a hidrazona bruta dissolvida em tetraidrofurano (5 mL) e colocada sob nitrogênio. 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,212 mL, 1,42 mmol) foi adicionado, seguido por 3-cloro-3-oxopropionato de etila (0,182 mL, 1,42 mmol) às gotas. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h, depois vertida em água (50 mL) e extraída com acetato de etila. Os extratos foram secos (MgSO_4), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, acetato de etila/hexano 10 a 50 %) para fornecer o composto do título (0,117 g) como uma goma, suficientemente pura para usar na reação seguinte. LCMS (ES^+) m/z 397 (MH^+).

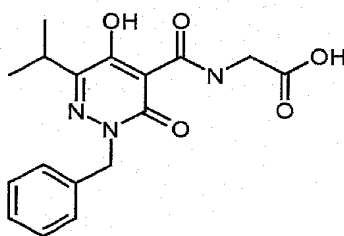
2b) 5-Hidróxi-3-oxo-6-fenil-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila.

1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,100 mL, 0,670 mmol) foi adicionado a uma solução agitada do composto do exemplo 2(a) (0,115 g, 0,290 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) sob nitrogênio e a mistura agitada sob refluxo durante 2 h, depois esfriada, vertida em ácido clorídrico aquoso 0,1 M (50 mL) e extraída com acetato de etila. Os extratos foram secos (MgSO_4), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 1 a 5 %). O material obtido foi novamente submetido à cromatografia (sílica gel, acetato de etila/hexano 20 a 30 %, depois metanol/diclorometano 1 a 4 %) para fornecer o composto do título (0,037 g, 6 % em 3 etapas) como um sólido. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,28 (t, $J = 7,08$ Hz, 3 H) 4,29 (q, $J = 7,16$ Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 7,27 - 7,38 (m, 5 H) 7,44 - 7,49 (m, 3 H), 7,66 - 7,71 (m, 2 H).

2c) N-([5-Hidróxi-3-oxo-6-fenil-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil)glicina.

Uma mistura agitada do composto do exemplo 2(b) (0,036 g, 0,103 mmol), glicina anidro, sal de sódio (0,050 g, 0,515 mmol) e 2-metoxietanol (2 mL) foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, esfriada e diluída com água (20 mL). Ácido clorídrico aquoso 1 M (0,5 mL) foi adicionado lentamente e a mistura deixada em repouso durante 18 h, depois o sólido filtrado, lavado com água e seco para fornecer o composto do título (0,030 g, 77 %) como um sólido rosa claro. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,13 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 7,29 - 7,39 (m, 5 H) 7,46 - 7,54 (m, 3 H) 7,75 - 7,82 (m, 2 H) 10,26 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H) 13,00 (br s, 1 H).

Exemplo 3



N-([5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil)glicina

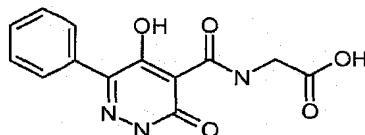
3a) 3-Oxo-3-[1-(fenilmetil)hidrazino]propanoato de etila. Uma mistura de diidrocloreto de benzilidrazina (2,50 g, 12,8 mmols), carbonato de potássio (1,77 g, 12,8 mmols), acetona (6,0 mL, 82 mmols) e acetato de etila (30 mL) foi agitada na temperatura ambiente enquanto uma solução de hidróxido de sódio aquoso 1 M (6,0 mL, 6,0 mmols) foi adicionada às gotas. Depois da adição, a mistura foi agitada durante 0,5 h, depois o excesso de sulfato de magnésio adicionado e a mistura filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo submetido à azeotropia com tolueno três vezes, depois dissolvido em tetraidrofurano (50 mL). 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,84 mL, 12,3 mmols) foi adicionado à solução agitada sob nitrogênio a 0 °C, seguido por 3-cloro-3-oxopropionato de etila (1,57 mL, 12,3 mmols) às gotas. A mistura foi agitada a 0 °C durante 5 min, e na temperatura ambiente durante 3 h, depois ácido clorídrico aquoso 1 M (50 mL) adicionado. Depois da agitação em um adicional de 0,5 h, água (100 mL) foi adicionada e a mistura extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 1 a 5 %) para fornecer o composto do título (1,60 g) como um óleo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18 (t, *J* = 7,08 Hz, 3 H) 3,56 (s, 2 H) 4,08 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 4,65 (s, 2 H) 7,25 - 7,36 (m, 5 H).

3b) 5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Uma solução do composto do exemplo 3(a) (0,120 g, 0,508 mmol), 3-metil-2-oxobutanoato de etila (0,066 g, 0,458 mmol) e ácido acético (0,030 g, 0,500 mmol) em diclorometano (2 mL) foi agitada a 50 °C durante 18 h, depois esfriada, diluída com acetato de etila (2 mL) e filtrada. O solvente foi removido do filtrado sob pressão reduzida e o resíduo submetido à azeotropia 3 vezes com tolueno, depois absorvido em tetraidrofurano (10 mL). Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,200 mL, 1,34 mmol) foi adicionado e a solução submetida ao refluxo sob nitrogênio durante 1,5 h, depois esfriada e vertida em ácido clorídrico aquoso 1 M (10 mL). A mistura foi extraída com éter e os extratos orgânicos lavados com hidróxido de sódio aquoso 1 M. Os extratos aquosos foram lavados com éter, depois acidificados com ácido clorídrico aquoso 1 M e extraídos com éter. Os extratos foram secos (MgSO₄), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 1 a 5 %) para fornecer o composto do título (0,029 g, 20 %) como um sólido. LCMS (ES⁺) *m/z* 317 (MH⁺).

3c) *N*-[5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonilglicina. Uma mistura agitada do composto do exemplo 3(b) (0,029 g, 0,092 mmol), glicina anidro, sal de sódio (0,050 g, 0,515 mmol) e 2-metoxietanol (2 mL) foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, esfriada e diluída com água (20 mL). Ácido clorídrico aquoso 1 M (0,5 mL) foi adicionado lentamente e a mistura agitada durante 0,5 h, depois o sólido filtrado, lavado com água e seco para fornecer o composto do título (0,025 g,

78 %) como um sólido. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,20 (d, $J = 7,07$ Hz, 6 H) 3,19 (sept, $J = 6,82$ Hz, 1 H) 4,09 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 7,27 - 7,37 (m, 5 H) 10,19 (t, $J = 5,05$ Hz, 1 H) 12,95 (br s, 1 H), 15,87 (br s, 1 H).

Exemplo 4

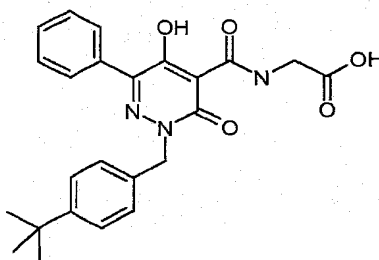
5 N-[(5-Hidroxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

4a) 3-{2-[2-(Etilóxi)-2-oxo-1-feniletilideno]hidrazino}-3-oxopropanoato de etila. Uma mistura de 3-hidrazino-3-oxopropionato de etila (1,46 g, 10,0 mmols), benzoilformiato de etila (2,14 g, 12,0 mmols), ácido acético (0,5 mL, 8,3 mmols) e diclorometano (10 mL) foi agitada na temperatura ambiente com excesso de sulfato de magnésio anidro durante 20 h, depois filtrada e a torta lavada com acetato de etila. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, submetido à azeotropia 3 vezes com tolueno e submetido à cromatografia (sílica gel, acetato de etila/hexano 10 a 30 %) para fornecer o composto do título (0,773 g, 25 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,15 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,30 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 3,74 (s, 2 H) 4,08 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 4,40 (q, $J = 7,18$ Hz, 2 H) 7,42 - 7,49 (m, 3 H) 7,55 - 7,59 (m, 2 H) 11,57 (s, 1 H).

4b) 5-Hidroxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Uma solução 1 M de acetato de piperidínio em etanol/tolueno 5 % (1,10 mL, 1,10 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 4(a) (0,350 g, 1,14 mmol) em tolueno (10 mL) e a mistura agitada sob refluxo durante 1 h. Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,30 mL, 2,00 mmols) foi adicionado e o refluxo continuado durante 2 h. Depois de esfriar, a mistura foi particionada entre ácido clorídrico aquoso 1 M e acetato de etila. Os extratos foram secos (MgSO_4), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 2 a 8 %). O produto parcialmente purificado foi triturado com éter para fornecer o composto do título (0,115 g, 39 %) como um sólido. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,30 (t, $J = 7,20$ Hz, 3 H) 4,32 (q, $J = 7,16$ Hz, 2 H) 7,43 - 7,49 (m, 3 H) 7,64 - 7,67 (m, 2 H) 13,05 (s, 1 H).

4c) N-[(5-Hidroxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]-glicina. Uma mistura agitada do composto do exemplo 4(b) (0,060 g, 0,251 mmol), glicina anidro, sal de sódio (0,045 g, 0,462 mmol) e 2-metoxietanol (3 mL) foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, esfriada e diluída com água (20 mL). Depois de filtrar, ácido clorídrico aquoso 1 M (0,5 mL) foi adicionado lentamente ao filtrado, depois o sólido filtrado, lavado com água e seco para fornecer o composto do título (0,025 g, 78 %) como um pó branco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,02 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 7,40 - 7,47 (m, 3 H) 7,74 - 7,80 (m, 2 H) 10,45 (s, 1 H) 12,94 (s, 1 H).

Exemplo 5



N-[(2-{[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

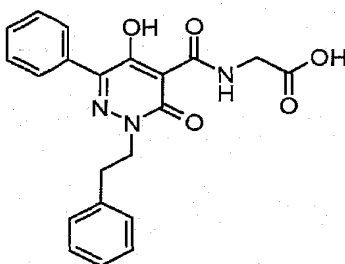
5a) 2-{[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-

5 piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (0,020 g de uma suspensão de óleo 60 %, 0,500 mmol) foi adicionado a uma solução agitada do composto do exemplo 4(b) (0,052 g, 0,200 mmol) em dimetilformamida (1 mL) sob nitrogênio. Depois de 15 min de agitação na temperatura ambiente, brometo de 4-*t*-butilbenzila (0,037 mL, 0,200 mmol) foi injetado e a mistura agitada durante 2 h, depois particionada entre ácido clorídrico aquoso 1 M e acetato de etila. Os extratos foram lavados com água e salmoura, depois secos (MgSO₄),
10 evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 0 a 5 %) para fornecer o composto do título (0,053 g, 65 %) como uma goma. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25 (s, 9 H) 1,28 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 4,29 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 7,25 - 7,29 (m, 2 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,44 - 7,50
15 (m, 3 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H).

5b) N-[(2-{[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina. Uma mistura agitada do composto do exemplo 5(a) (0,052 g, 0,128 mmol), glicina anidro, sal de sódio (0,050 g, 0,515 mmol) e 2-metoxietanol (3 mL) foi

aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, esfriada e diluída com água (20 mL).
20 Depois de filtrar, ácido clorídrico aquoso 1 M foi adicionado lentamente ao filtrado até que o pH caiu para 2, depois o sólido filtrado, lavado com água e seco para fornecer o composto do título (0,047 g, 84 %) como um pó rosa claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25 (s, 9 H) 4,13 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,48 - 7,51 (m, 3 H) 7,76 - 7,82 (m, 2 H) 10,27 (t, *J* = 5,18 Hz, 1 H) 12,99 (s, 1 H) 16,32 (s, 1
25 H).

Exemplo 6

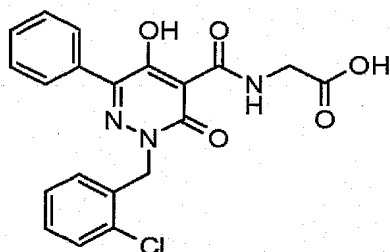


sílica gel. A coluna foi lavada com acetato de etila/hexano 10 % e os filtrados combinados evaporados sob pressão reduzida na temperatura ambiente para fornecer o composto do título (0,179 g, 14 %) como um líquido incolor. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 0,10 - 0,17 (m, 2 H) 0,47 - 0,56 (m, 2 H) 0,79 - 0,90 (m, 1 H) 1,79 (q, $J = 6,91$ Hz, 2 H) 3,47 (t, $J = 7,07$ Hz, 2 H).

7b) 2-(2-Ciclopropiletil)-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (0,040 g de uma suspensão de óleo 60 %, 1,00 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (exemplo 4(b), 0,100 g, 0,384 mmol) em dimetilformamida (1,5 mL) sob nitrogênio. Depois de 15 min de agitação na temperatura ambiente, a mistura foi esfriada em um banho de gelo e (2-bromoetil)ciclopropano (0,057 g, 0,384 mmol) adicionado. A mistura foi agitada durante 18 h enquanto aquecendo até a temperatura ambiente, depois vertida em ácido clorídrico aquoso 0,1 M (50 mL) e extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados com água e salmoura, depois secos (MgSO_4), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 1 a 5 %) para fornecer o composto do título (0,067 g, 53 %) como uma goma incolor. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,05 - 0,06 (m, 2 H) 0,34 - 0,45 (m, 2 H) 0,64 - 0,78 (m, 1 H) 1,29 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,62 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 4,14 (t, $J = 7,20$ Hz, 2 H) 4,31 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 7,41 - 7,52 (m, 3 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H) 12,42 (br s, 1 H).

7c) N-{[2-(2-Ciclopropiletil)-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina. Uma mistura agitada de 2-(2-ciclopropiletil)-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (0,065 g, 0,198 mmol), glicina anidro, sal de sódio (0,050 g, 0,515 mmol) e 2-metoxietanol (3 mL) foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, depois esfriada e diluída com água (30 mL). Depois de filtrar, ácido clorídrico aquoso 1 M foi adicionado lentamente ao filtrado até que o pH caiu para 2, depois o sólido filtrado, lavado com água e seco para fornecer o composto do título (0,062 g, 87 %) como um pó branco amarelado. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,05 - 0,09 (m, 2 H) 0,35 - 0,47 (m, 2 H) 0,66 - 0,79 (m, 1 H) 1,68 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 4,15 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 4,26 (t, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 7,41 - 7,56 (m, 3 H) 7,69 - 7,84 (m, 2 H) 10,35 (br t, $J = 5,05$ Hz, 1 H) 13,00 (br s, 1 H) 16,25 (s, 1 H).

Exemplo 8



N-{[2-(2-Clorobenzil)-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidropiridazin-4-il]carbonil}glicina

N-{[5-Hidróxi-3-oxo-6-fenil-2-(2-feniletil)-2,3-diidropiridazin-4-il]carbonil}glicina

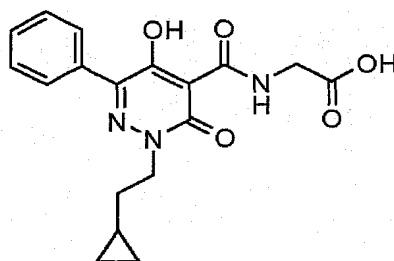
6a) 5-Hidróxi-3-oxo-6-fenil-2-(2-feniletil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila.

Hidreto de sódio (0,040 g de uma suspensão de óleo 60 %, 1,00 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (exemplo 4(b), 0,100 g, 0,384 mmol) em dimetilformamida (1,5 mL) sob nitrogênio. Depois de 15 min de agitação na temperatura ambiente, a mistura foi esfriada em um banho de gelo e (2-iodoetil)benzeno (0,056 mL, 0,384 mmol) injetado. A mistura foi agitada durante 18 h enquanto aquecendo até a temperatura ambiente, depois vertida em ácido clorídrico aquoso 0,1 M (50 mL) e extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados com água e salmoura, depois secos (MgSO₄), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 1 a 5 %) para fornecer o composto do título (0,077 g, 55 %) como uma goma incolor. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 3,04 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H) 4,30 (t, *J* = 7,32 Hz, 2 H) 4,32 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 3 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,40 - 7,47 (m, 3 H) 7,50 - 7,56 (m, 2 H) 12,45 (br s, 1 H).

6b) *N*-{[5-Hidróxi-3-oxo-6-fenil-2-(2-feniletil)-2,3-diidropiridazin-4-il]carbonil}glicina.

Uma mistura agitada de 5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2-(2-feniletil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (0,075 g, 0,206 mmol), glicina anidro, sal de sódio (0,050 g, 0,515 mmol) e 2-metoxietanol (3 mL) foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, depois esfriada e diluída com água (30 mL). Depois de filtrar, ácido clorídrico aquoso 1 M foi adicionado lentamente ao filtrado até que o pH caiu para 2, depois o sólido filtrado, lavado com água e seco para fornecer o composto do título (0,073 g, 90 %) como um pó branco amarelado. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,09 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H) 4,12 (d, *J* = 5,31 Hz, 2 H) 4,40 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 3 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,41 - 7,50 (m, 3 H) 7,59 - 7,66 (m, 2 H) 10,35 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H).

Exemplo 7



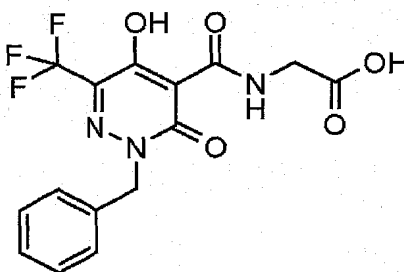
N-{[2-(2-Ciclopropyletil)-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

7a) (2-Bromoetil)ciclopropano. *N*-Bromossuccinimida (1,60 g, 8,99 mmols) foi adicionada em porções a uma solução agitada, esfriada em gelo de 2-ciclopropyletanol (0,760 g, 8,82 mmols) e trifenilfosfina (2,36 g, 9,00 mmols) em diclorometano (10 mL) sob nitrogênio. A mistura foi agitada durante 2 h enquanto aquecendo até a temperatura ambiente, depois diluída com hexano (90 mL) e filtrada através de uma coluna curta de

8a) 2-[(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (0,040 g de uma suspensão de óleo 60 %, 1,00 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (exemplo 4(b), 0,100 g, 0,384 mmol) em dimetilformamida (1,5 mL) sob nitrogênio. Depois de 15 min de agitação na temperatura ambiente, a mistura foi esfriada em um banho de gelo e brometo de 2-clorobenzila (0,051 mL, 0,384 mmol) injetado. A mistura foi agitada durante 18 h enquanto aquecendo até a temperatura ambiente, depois vertida em ácido clorídrico aquoso 0,1 M (50 mL) e extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados com água e salmoura, depois secos (MgSO_4), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 1 a 5 %) para fornecer o composto do título (0,098 g, 66 %) como uma goma incolor. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 1,50 (t, $J = 7,20$ Hz, 3 H) 4,55 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 5,54 (s, 2 H) 7,20 - 7,28 (m, 3 H) 7,35 - 7,52 (m, 4 H) 7,75 - 7,84 (m, 2 H) 13,83 (s, 1 H).

8b) N -{[2-(2-Clorobenzil)-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidropiridazin-4-il]carbonil}glicina. Uma mistura agitada de 2-[(2-clorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (0,098 g, 0,255 mmol), glicina anidro, sal de sódio (0,050 g, 0,515 mmol) e 2-metoxietanol (3 mL) foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, depois esfriada e diluída com água (30 mL). Depois de filtrar, ácido clorídrico aquoso 1 M foi adicionado lentamente ao filtrado até que o pH caiu para 2, depois o sólido filtrado, lavado com água e seco para fornecer o composto do título (0,099 g, 93 %) como um pó branco amarelado. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,14 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 7,23 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 - 7,40 (m, 2 H) 7,44 - 7,49 (m, 3 H) 7,52 (dd, $J = 7,45$, 1,64 Hz, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 2 H) 10,21 (br t, $J = 4,80$ Hz, 1 H) 12,98 (br s, 1 H) 16,41 (br s, 1 H).

Exemplo 9



N -[5-Hidróxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

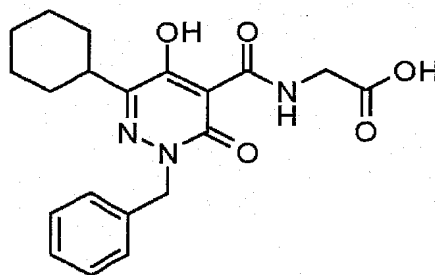
9a) 5-Hidróxi-3-oxo-6-(trifluorometil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Uma mistura de 3-hidrazino-3-oxopropionato de etila (0,438 g, 3,00 mmols), 3,3,3-trifluoro-2-oxopropionato de etila (0,510 g, 3,00 mmols), ácido monoidratado do ácido p -toluenossulfônico (0,057 g, 0,300 mmol) e tolueno (10 mL) foi submetida ao refluxo usando um sifão de Dean e Stark para remover água durante 3 h, depois esfriada. Sulfato de

magnésio foi adicionado e a mistura filtrada através de uma coluna curta de sílica gel. A coluna foi lavada com acetato de etila/hexano 50 % e os filtrados combinados evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia (sílica gel, acetato de etila/hexano 10 a 40 %) para fornecer a hidrazona intermediária. Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,083 mL, 0,558 mmol) foi adicionado a uma solução da hidrazona em dioxano (5 mL) e a mistura submetida ao refluxo sob nitrogênio durante 1 h. Depois de esfriar, ácido clorídrico aquoso 0,1 M (50 mL) foi adicionado e a mistura extraída com acetato de etila. Os extratos foram secos (MgSO_4) e evaporados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (0,085 g, 12 %) como um pó marrom claro. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,26 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 4,25 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 13,30 (s, 1 H).

9b) 5-Hidróxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (0,040 g de uma suspensão de óleo 60 %, 1,00 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 5-hidróxi-3-oxo-6-(trifluorometil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (0,083 g, 0,329 mmol) em dimetilformamida (1,5 mL) sob nitrogênio. Depois de 10 min de agitação na temperatura ambiente, a mistura foi esfriada em um banho de gelo e brometo de benzila (0,043 mL, 0,362 mmol) injetado. A mistura foi agitada durante 3 h a 0 °C. Ácido clorídrico aquoso 0,1 M (50 mL) foi adicionado e a mistura extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados com água e salmoura, depois secos (MgSO_4), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 5 a 10 %) para fornecer o composto do título (0,050 g, 44 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,23 (t, $J = 6,95$ Hz, 3 H) 4,17 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 7,12 - 7,44 (m, 5 H).

9c) N-([5-Hidróxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil)glicina. Uma mistura agitada de 5-hidróxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (0,048 g, 0,140 mmol), glicina anidro, sal de sódio (0,050 g, 0,515 mmol) e 2-metoxietanol (3 mL) foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, depois esfriada e diluída com água (30 mL). Depois de filtrar, ácido clorídrico aquoso 1 M foi adicionado lentamente ao filtrado até que o pH caiu para 2. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos secos (MgSO_4), depois evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC (ODS, acetonitrila/água 10 a 90 % + ácido trifluoroacético 0,1 %). O produto foi novamente precipitado a partir de hidróxido de sódio aquoso 1 M com ácido clorídrico aquoso 1 M e o sólido filtrado, lavado com água e seco para fornecer o composto do título (0,014 g, 27 %) como um sólido branco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,12 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 7,27 - 7,41 (m, 5 H) 9,96 (t, $J = 5,43$ Hz, 1 H) 13,02 (br s, 1 H).

Exemplo 10



N-([6-Cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil)glicina

10a) 6-Cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Uma mistura de 3-hidrazino-3-oxopropionato de etila (0,450 g, 3,08 mmols), cicloexil(oxo)acetato de etila (0,600 g, 3,26 mmols), ácido monoidratado do ácido *p*-toluenossulfônico (0,060 g, 0,315 mmol) e tolueno (15 mL) foi submetida ao refluxo usando um sifão de Dean e Stark para remover água durante 1 h, depois esfriada e submetida à cromatografia (sílica gel, acetato de etila/hexano 10 a 40 %) para fornecer a hidrazona intermediária. Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,540 mL, 3,61 mmols) foi adicionado a uma solução da hidrazona, pré-seco submetendo-se à azeotropia com tolueno, em dioxano (10 mL) e a mistura submetida ao refluxo sob nitrogênio durante 19 h. Depois de esfriar, ácido clorídrico aquoso 0,1 M (50 mL) foi adicionado e a mistura extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 1 a 5 %) para fornecer o composto do título (0,404 g, 52 %) como um sólido creme. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 - 1,23 (m, 1 H) 1,27 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,29 - 1,38 (m, 4 H) 1,64 - 1,71 (m, 1 H) 1,72 - 1,90 (m, 4 H) 2,74 - 2,86 (m, 1 H) 4,28 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H) 12,30 (br s, 1 H) 12,62 (s, 1 H).

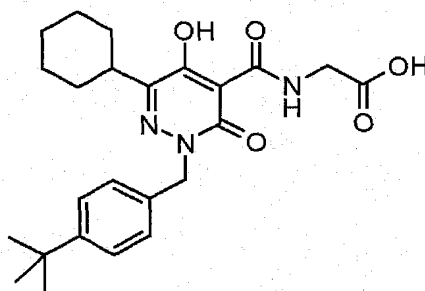
10b) 6-Cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (0,040 g de uma suspensão de óleo 60 %, 1,00 mmol) foi adicionado a uma suspensão agitada de 6-cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (0,100 g, 0,376 mmol) em dimetilformamida (1,5 mL) sob nitrogênio. Depois de 10 min de agitação na temperatura ambiente, a mistura foi esfriada em um banho de gelo e brometo de benzila (0,045 mL, 0,378 mmol) injetado. A mistura foi agitada durante 0,5 h a 0 °C e 0,5 h na temperatura ambiente. Ácido clorídrico aquoso 0,1 M (50 mL) foi adicionado e a mistura extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados com água e salmoura, depois secos (MgSO₄), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 0 a 4 %) para fornecer o composto do título (0,095 g, 71 %) como um óleo incolor. LCMS (ES⁺) *m/z* 357 (MH⁺).

10c) N-([6-Cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil)glicina. Uma mistura agitada de 6-cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (0,095 g, 0,267 mmol), glicina anidro, sal de sódio

(0,053 g, 0,544 mmol) e 2-metoxietanol (3 mL) foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, depois esfriada e diluída com água (30 mL). Ácido clorídrico aquoso 1 M foi adicionado lentamente até que o pH caiu para 2. Depois de 60 h, o sólido foi filtrado, lavado com água e seco para fornecer o composto do título (0,095 g, 92 %) como um sólido branco.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,12 - 1,28 (m, 1 H) 1,28 - 1,49 (m, 4 H) 1,63 - 1,72 (m, 1 H) 1,74 - 1,81 (m, 2 H) 1,83 - 1,91 (m, 2 H) 2,82 - 2,94 (m, 1 H) 4,09 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 3 H) 7,31 - 7,38 (m, 2 H) 10,19 (t, $J = 5,18$ Hz, 1 H) 12,97 (br s, 1 H) 15,86 (br s, 1 H).

Exemplo 11



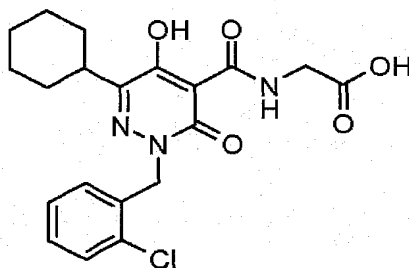
- 10 *N*-[(6-Cicloexil-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

11a) 6-Cicloexil-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (0,040 g de uma suspensão de óleo 60 %, 1,00 mmol) foi adicionado a uma suspensão agitada de 6-cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (exemplo 10(a), 0,100 g, 0,376 mmol) em dimetilformamida (2,0 mL) sob nitrogênio. Depois de 15 min de agitação na temperatura ambiente, a mistura foi esfriada em um banho de gelo e brometo de 4-*tert*-butilbenzila (0,071 mL, 0,384 mmol) injetado. A mistura foi agitada durante 0,5 h a 0 °C e 3 h na temperatura ambiente. Ácido clorídrico aquoso 0,1 M (50 mL) foi adicionado e a mistura extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados com cloreto de sódio aquoso diluído, depois secos (MgSO_4), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 0 a 6 %) para fornecer o composto do título (0,087 g, 56 %) como uma goma. LCMS (ES^+) m/z 413 (MH^+).

- 11b) *N*-[(6-Cicloexil-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina. Uma mistura agitada de 6-cicloexil-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (0,087 g, 0,211 mmol), glicina anidro, sal de sódio (0,050 g, 0,515 mmol) e 2-metoxietanol (3 mL) foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, depois esfriada e diluída com água (30 mL). A mistura foi filtrada e ácido clorídrico aquoso 1 M adicionado lentamente até que o pH caiu para 2. Depois de 18 h, o sólido foi filtrado, lavado com água, seco e submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 10 %). O produto foi precipitado a partir de metanol com água, e o

sólido coletado, lavado com água, depois seco para fornecer o composto do título (0,057 g, 61 %) como um sólido. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,18 - 1,24 (m, 1 H) 1,25 (s, 9 H) 1,29 - 1,50 (m, 4 H) 1,64 - 1,73 (m, 1 H) 1,76 - 1,81 (m, 2 H) 1,83 - 1,92 (m, 2 H) 2,79 - 2,97 (m, 1 H) 4,09 (d, J = 5,81 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 7,23 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,36 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 10,19 (t, J = 5,56 Hz, 1 H) 12,94 (br s, 1 H) 15,83 (s, 1 H).

Exemplo 12

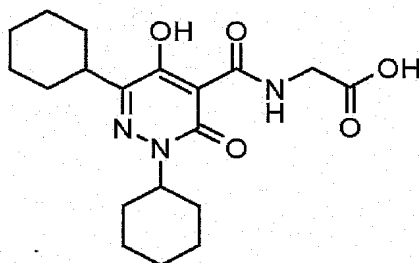


N-({2-[(2-Clorofenil)metil]-6-cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina
12a)

2-[(2-Clorofenil)metil]-6-cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (0,040 g de uma suspensão de óleo 60 %, 1,00 mmol) foi adicionado a uma suspensão agitada de 6-cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (exemplo 10(a), 0,100 g, 0,376 mmol) em dimetilformamida (2,0 mL) sob nitrogênio. Depois de 15 min de agitação na temperatura ambiente, a mistura foi esfriada em um banho de gelo e brometo de 2-clorobenzila (0,051 mL, 0,384 mmol) injetado. A mistura foi agitada durante 0,5 h a 0 °C e 3 h na temperatura ambiente. Ácido clorídrico aquoso 0,1 M (50 mL) foi adicionado e a mistura extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados com cloreto de sódio aquoso diluído, depois secos (MgSO_4), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 0 a 6 %) para fornecer o composto do título (0,093 g, 63 %) como uma goma. LCMS (ES^+) m/z 391 (MH^+).

12b) *N*-({2-[(2-Clorofenil)metil]-6-cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina. Uma mistura agitada de 2-[(2-clorofenil)metil]-6-cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (0,093 g, 0,238 mmol), glicina anidro, sal de sódio (0,050 g, 0,515 mmol) e 2-metoxietanol (3 mL) foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, depois esfriada e diluída com água (30 mL). A mistura foi filtrada e ácido clorídrico aquoso 1 M adicionado lentamente até que o pH caiu para 2. Depois de 18 h, o sólido foi filtrado, lavado com água, seco e submetido à cromatografia (sílica gel, metanol/diclorometano 10 %). O produto foi precipitado a partir de metanol com água, e o sólido coletado, lavado com água, depois seco para fornecer o composto do título (0,041 g, 41 %) como um sólido. LCMS (ES^+) m/z 420 (MH^+).

Exemplo 13

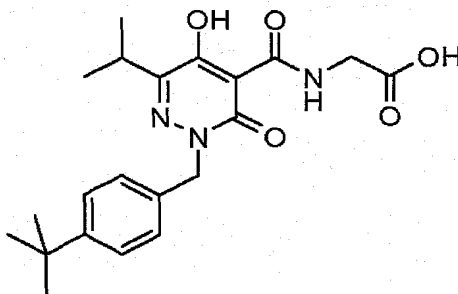


N-[(2,6-Dicicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

13a) 2,6-Dicicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Uma mistura de cloridreto de cicloexilidrazina (0,451 g, 3,00 mmols), cicloexil(oxo)acetato de etila (0,500 g, 2,71 mmols), acetato de sódio anidro (0,246 g, 0,300 mmol) e diclorometano (5 mL) foi agitada na temperatura ambiente durante 18 h, depois diluída com água e extraída com diclorometano. Os extratos foram secos (MgSO₄), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, acetato de etila/hexano 5 a 30 %) para fornecer a hidrazona intermediária. Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,260 mL, 1,74 mmol) foi adicionado a uma solução da hidrazona em tetraidrofurano (10 mL) sob nitrogênio. A mistura foi esfriada em gelo e 3-cloro-3-oxopropionato de etila (0,223 mL, 1,74 mmol) injetado às gotas. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h, depois mais diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,520 mL, 3,48 mmols) adicionado e a mistura submetida ao refluxo sob nitrogênio durante 2 h. Depois de esfriar, ácido clorídrico aquoso 0,1 M (100 mL) foi adicionado e a mistura extraída com acetato de etila. Os extratos foram secos (MgSO₄), evaporados sob pressão reduzida e o resíduo submetido à cromatografia (sílica gel, acetato de etila/hexano 2 a 5 %, depois 50 %) para fornecer o composto do título (0,184 g, 19 %) como um sólido branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 - 1,21 (m, 2 H) 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,31 - 1,45 (m, 6 H) 1,53 - 1,91 (m, 12 H) 2,74 - 2,90 (m, 1 H) 4,26 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,58 - 4,72 (m, 1 H) 12,02 (br s, 1 H).

13b) *N*-[(2,6-Dicicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina. Uma mistura agitada de 2,6-dicicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (0,182 g, 0,522 mmol), glicina anidro, sal de sódio (0,102 g, 1,05 mmol) e 2-metoxietanol (5 mL) foi aquecida sob refluxo sob nitrogênio durante 2 h, depois esfriada e diluída com água (50 mL). Ácido clorídrico aquoso 1 M foi adicionado lentamente até que o pH caiu para 2. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco para fornecer o composto do título (0,156 g, 79 %) como um pó creme. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 - 1,28 (m, 2 H) 1,29 - 1,49 (m, 6 H) 1,55 - 1,97 (m, 12 H) 2,80 - 2,91 (m, 1 H) 4,09 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 4,64 - 4,85 (m, 1 H) 10,35 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 15,76 (br s, 1 H).

Exemplo 14



N-([2-([4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil)-5-hidr3xi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

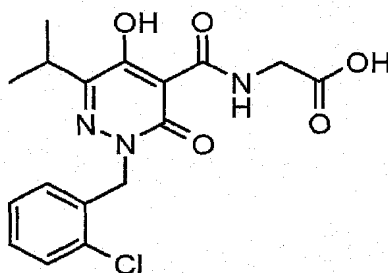
14a) 5-Hidr3xi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Em 3 tubos de micro-ondas separados foram adicionados 3-metil-2-oxobutirato de etila (5 g, 34,7 mmols) e Etil-malonil hidrazida (6,08 g, 41,6 mmols) em Etanol (10 ml) e 3cido Ac3tico (0,5 ml). As reaq3es foram irradiadas a 150 3C durante 20 minutos. A mistura de reaq3o bruta foi evaporada para fornecer um 3leo amarelo. Os 3 3leos brutos foram recolocados em suspens3o separadamente em 1,4-Dioxano (12 ml) e DBU (7,84 ml, 52,0 mmols) foi adicionado. A soluq3o foi dividida em 2 tubos de micro-ondas e as reaq3es foram irradiadas a 150 3C durante 20 minutos. As fraq3es foram combinadas, dilu3das com 3gua (80 ml) e acidificadas lentamente (durante 15 minutos) com HCl 6 N para causar um precipitado. O precipitado foi coletado por filtraq3o e seco para fornecer o produto como um s3lido branco amarelado (11,12 g, 46,7 mmols, 44,9 % de rendimento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,64 (s, 1 H), 12,31 (s, 1 H), 4,28 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H), 3,13 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 1,27 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H), 1,14 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) *m/e* 227 [M+H]⁺.

14b) 2-([4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil)-5-hidr3xi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de s3dio (49 mg, 1,22 mmol) foi adicionado a uma soluq3o do composto do exemplo 14a) (110 mg, 0,49 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) a 0 3C. A reaq3o foi levada at3 a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 3C e brometo de 4-*terc*-butilbenzila (0,09 mL, 0,49 mmol) foi adicionado. A reaq3o foi levada at3 a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. A soluq3o foi dilu3da com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. HCl 1 N foi adicionado 3 camada aquosa e ele foi novamente extra3do com EtOAc v3rias vezes. As camadas org3nicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 25 a 40 %) para fornecer o composto do t3tulo (111 mg, 61 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROF3RMIO-*d*) δ ppm 13,29 (s, 1 H) 7,31 - 7,43 (m, 4 H) 5,24 (s, 2 H) 4,49 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 3,25 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 1,46 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,31 (s, 9 H) 1,27 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

14c) N-([2-([4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil)-5-hidr3xi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de s3dio (38 mg, 0,39 mmol) foi adicionada a uma

solução do composto do exemplo 14b) (73 mg, 0,20 mmol) em 2-metoxietanol na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (80 mg, 29 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 15,08 (s, 1 H) 10,50 (t, *J* = 6,06 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 1,52 Hz, 4 H) 5,27 (s, 2 H) 4,24 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 3,27 (sept, *J* = 6,86 Hz, 1 H) 1,31 (s, 9 H) 1,28 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

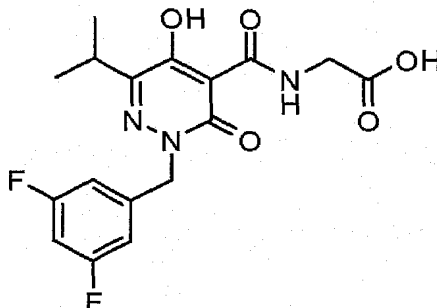
Exemplo 15



- 10 *N*-{[2-[(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina
 15a) 2-[(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-
piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (37 mg, 0,93 mmol) foi adicionado a uma
 solução do composto do exemplo 14a) (84 mg, 0,37 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF)
 (1,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40
 15 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-clorobenzila (48 μ L, 0,37
 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3
 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas
 separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas
 orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e
 20 concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos
 30 a 45 %) para fornecer o composto do título (71 mg, 55 %). RMN de ¹H (400 MHz,
 CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 13,38 (s, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 1 H) 7,13 - 7,26 (m, 3 H) 5,42 (s, 2
 H) 4,50 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 3,24 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 1,47 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,21 (d, *J*
 = 6,82 Hz, 6 H).
- 25 15b) *N*-{[2-[(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-
piridazinil]carbonil}. Glicina, sal de sódio (35 mg, 0,36 mmol) foi adicionada a uma solução
 do composto do exemplo 15a) (64 mg, 0,18 mmol) em 2-metoxietanol na temperatura
 ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente
 esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi
 30 adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos. O
 produto foi purificado por precipitação a partir de CH₂Cl₂/Hexanos para fornecer o composto

do título (39 mg, 57 %). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 15,22 (s, 1 H) 10,42 (t, $J = 5,43$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 4,25 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H) 3,27 (sept, $J = 6,82$ Hz, 1 H) 1,22 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

Exemplo 16



5 *N*-([2-[(3,5-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

16a) 2-[(3,5-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

10 piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (32 mg, 0,80 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 14a) (72 mg, 0,32 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (1,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 3,5-difluorobenzila (0,04 mL, 0,32 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Pouca conversão para a produção foi observada de modo que o reação foi novamente esfriada a 0 °C e um adicional de NaH (10 mg, 0,25) e brometo de 3,5-difluorobenzila (0,01 mL, 0,08 mmol) foram adicionados. Depois de várias horas, a reação foi extinta com HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 30 a 45 %) para

20 fornecer o composto do título (34 mg, 30 %). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 13,40 (s, 1 H) 6,94 (ddd, $J = 14,46, 6,63, 2,15$ Hz, 2 H) 6,73 (tt, $J = 8,97, 2,27$ Hz, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 4,51 (q, $J = 7,16$ Hz, 2 H) 3,27 (sept, $J = 6,86$ Hz, 1 H) 1,47 (t, $J = 7,20$ Hz, 3 H) 1,27 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

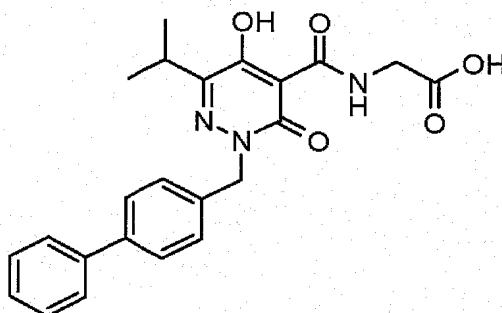
16b) *N*-([2-[(3,5-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

25 piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (18 mg, 0,18 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 16a) (32 mg, 0,09 mmol) em 2-metoxietanol (0,9 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e

30 Hexanos. O sólido foi redissolvido em MeOH quente e filtrado. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco (26 mg, 75 %).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15,92 (s, 1 H) 12,96 (s, 1 H) 10,13 (t, $J = 5,31$ Hz, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 6,95 - 7,05 (m, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 4,09 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 3,19 (sept, $J = 6,78$ Hz, 1 H) 1,19 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

Exemplo 17

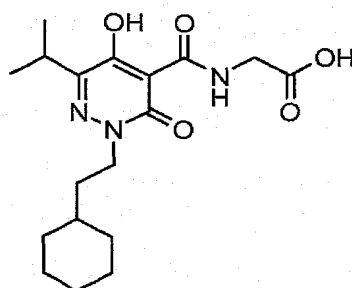


5 N -{[2-(4-Bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

17a) (4-Bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (40 mg, 0,99 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 14a) (90 mg, 0,40 mmol) em N,N -Dimetilformamida (DMF) (2,2 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e 4-(bromometil)-bifenila (98 mg, 0,40 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h. A reação foi extinta com HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H_2O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 25 a 45 %) para fornecer o composto do título (130 mg, 83 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CLOROFÓRMIO}-d$) δ ppm 13,33 (s, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 6 H) 7,41 - 7,48 (m, 2 H) 7,35 (tt, $J = 7,33$, 1,26 Hz, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 4,50 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 3,27 (sept, $J = 6,82$ Hz, 1 H) 1,46 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,28 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

17b) N -{[2-(4-bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (18 mg, 0,18 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 17a) (32 mg, 0,09 mmol) em 2-metoxietanol (0,9 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H_2O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H_2O e Hexanos. O sólido foi redissolvido em MeOH quente e filtrado. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco (26 mg, 75 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15,89 (s, 1 H) 12,98 (s, 1 H) 10,20 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J = 7,83$ Hz, 4 H) 7,30 - 7,51 (m, 5 H) 5,30 (s, 2 H) 4,10 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 3,13 - 3,27 (m, 1 H) 1,22 (d, $J = 7,07$ Hz, 6 H).

Exemplo 18



N-([2-(2-Cicloexiletil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil)

18a)

2-(2-Cicloexiletil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

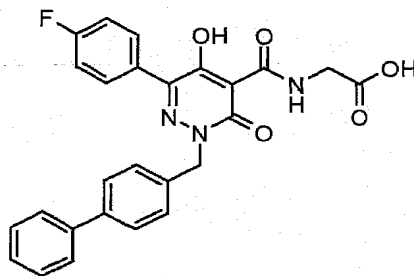
piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (40 mg, 0,99 mmol) foi adicionado a uma
 5 solução do composto do exemplo 14a) (90 mg, 0,40 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF)
 (2,2 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45
 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-cicloexiletila (0,09 mL,
 0,40 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante
 4 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as
 10 camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As
 camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e
 concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos
 25 a 45 %) para fornecer o composto do título (82 mg, 61 %). LCMS (ES⁺) m/z 337,0 (MH⁺).

18b)

N-([2-(2-Cicloexiletil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil). Glicina, sal de sódio (47 mg, 0,49 mmol) foi adicionada a uma solução
 15 do composto do exemplo 18a) (82 mg, 0,24 mmol) em 2-metoxietanol (1,2 mL) na
 temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi
 novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e
 HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e
 20 Hexanos. O produto foi purificado por precipitação a partir de Et₂O/Hexanos para fornecer o
 composto do título como um sólido branco (40 mg, 45 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)
 δ ppm 15,77 (s, 1 H) 12,98 (s, 1 H) 10,28 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 4,04 - 4,16 (m, 4 H) 3,18 (sept,
J = 6,78 Hz, 1 H) 1,47 - 1,82 (m, 7 H) 1,20 - 1,29 (m, 1 H) 1,19 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H) 1,06 -
 1,17 (m, 3 H) 0,82 - 0,99 (m, 2 H).

Exemplo 19



N-{[2-(4-Bifenililmetil)-6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

19a) (4-Fluorofenil)(oxo)acetato de etila. Uma solução de oxilato de dietila (1,4 mL, 10,3 mmols) em THF (40 mL) e Et₂O (40 mmol) foi esfriada a -78 °C. Brometo de 4-fluorofenil magnésio (solução 2,0 M em Et₂O, 6,2 mL, 12,4,0 mmols) foi adicionado às gotas e a solução agitada sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1,5 h a -78 °C. A reação foi levada a 0 °C e extinta com HCl 6 N. Um adicional de Et₂O e H₂O foi adicionado e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com Et₂O várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 5 a 10 %) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo claro (1,74 g, 86 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 8,05 - 8,15 (m, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 4,47 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H) 1,45 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

19b) 3-{(2*Z*)-2-[2-(Etilóxi)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilideno]hidrazino}-3-oxopropanoato de etila. 3-Hidrazino-3-oxopropionato de etila (1,31 g, 8,99 mmol) e AcOH catalítico (0,09 mL, 1,50 mmol) foram adicionados a uma solução do composto do exemplo 19a) em EtOH (15 mL). A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante a noite. Uma pequena porção de MgSO₄ foi adicionada e a reação continuou a agitar durante 3 h. A reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado e submetido à azeotropia com Tolueno várias vezes. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 45 %) para fornecer o composto do título (1,77 g, 73 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,63 - 11,68 (m, 1 H) 7,22 - 7,74 (m, 4 H) 4,00 - 4,49 (m, 4 H) 3,40 - 3,80 (m, 2 H) 1,04 - 1,38 (m, 6 H).

19c) 6-(4-Fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. KHMDs (1,60 g, 8,02 mmols) foi adicionado em várias porções a uma solução do composto do exemplo 19b) (1,75 g, 5,35 mmols) em 1,4-dioxano (13 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2,5 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (787 mg, 53 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,03 (s, 1 H) 7,72 (dd, *J* = 8,59, 5,81 Hz, 2 H) 7,29 (t, *J* = 8,84 Hz, 2 H) 4,31 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 1,29 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

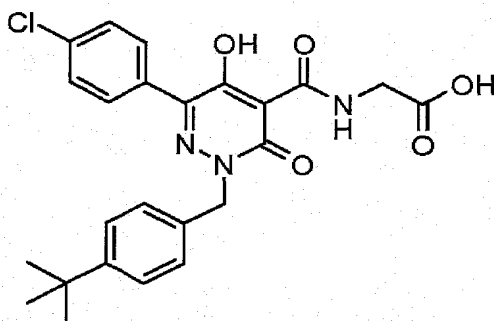
19d) 2-(4-Bifenililmetil)-6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (50 mg, 1,25 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 19c) (139 mg, 0,50 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e 4-(bromometil)-bifenila (124 mg, 0,50 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas

separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 25 a 45 %) para fornecer o composto do título (69 mg, 31 %). LCMS (ES^+) m/z 445,2 (MH^+).

5 19e) *N*-[2-(4-Bifenililmetil)-6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (28 mg, 0,29 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 19d) (65 mg, 0,15 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H_2O foi adicionado. A solução foi filtrada e
10 HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H_2O e Hexanos para fornecer o composto do título (19 mg, 28 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13,02 (s, 1 H) 10,26 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H) 7,87 (dd, $J = 8,72, 5,68$ Hz, 2 H) 7,60 - 7,69 (m, 4 H) 7,42 - 7,51 (m, 4 H) 7,29 - 7,40 (m, 3 H) 5,41 (s, 2 H) 4,14 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H).

15

Exemplo 20



N-[(6-(4-Clorofenil)-2-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

20a) 3-{2-[1-(4-Clorofenil)-2-(etilóxi)-2-oxoetilideno]hidrazino}-3-oxopropionato de etila. Uma solução de oxilato de dietila (3,4 mL, 25,0 mmols) em THF (50 mL) e Et_2O (50
20 mmols) foi esfriada a -78°C . Brometo de 4-clorofenil magnésio (solução 1,0 M em Et_2O , 30 mL, 30,0 mmols) foi adicionado às gotas e a solução agitada sob uma atmosfera de nitrogênio durante 2 h a -78°C . A reação foi levada a 0°C e extinta com HCl 6 N. Um adicional de Et_2O e H_2O foi adicionado e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com Et_2O várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram
25 lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O óleo resultante foi dissolvido em EtOH. 3-Hidrazino-3-oxopropionato de etila (4,27 g, 29,2 mmols) e AcOH catalítico (0,3 mL, 4,87 mmols) foram adicionados junto com várias porções de MgSO_4 . A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante a noite. A reação foi esfriada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à azeotropia com Tolueno várias
30 vezes. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 15 a 45

%) para fornecer o composto do título (6,29 g, 76 % em 2 etapas). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,60 - 11,75 (m, 1 H) 7,21 - 7,72 (m, 4 H) 3,96 - 4,50 (m, 4 H) 3,40 - 3,82 (m, 2 H) 1,02 - 1,38 (m, 6 H).

20b) 6-(4-Clorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila.

5 KHMDS (1,80 g, 9,0 mmol) foi adicionado em várias porções a uma solução do composto do exemplo 20a) (2,04 g, 6,0 mmols) em 1,4-dioxano na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 5 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. CH_2Cl_2 e H_2O foram adicionados e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com
10 CH_2Cl_2 várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas para fornecer um sólido amarelo claro. O frasco foi esfriado e Et_2O adicionado. O produto foi filtrado para fornecer o composto do título como um sólido branco (1,07 g, 60 %). LCMS (ES^+) m/z 294,8 (MH^+).

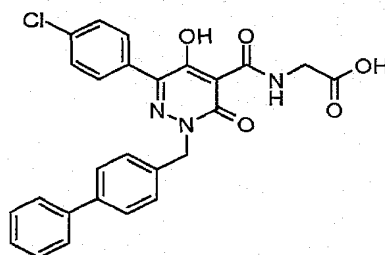
20c) 6-(4-Clorofenil)-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

15 piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (50 mg, 1,25 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 20b) (147 mg, 0,50 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 4-*terc*-butilbenzila (0,09 mL, 0,50 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3
20 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H_2O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1 a 5 %) depois da trituração com Et_2O frio para fornecer o composto do título como uma
25 espuma branca (132 mg, 60 %). LCMS (ES^+) m/z 441,1 (MH^+).

20d) *N*-[6-(4-Clorofenil)-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil)carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (55 mg, 0,57 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 20c) (125 mg, 0,28 mmol) em 2-metoxietanol na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi
30 novamente esfriada até a temperatura ambiente e H_2O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H_2O e Hexanos. O produto foi purificado por precipitação a partir de CH_2Cl_2 /Hexanos para fornecer o composto do título como um sólido branco (69 mg, 52 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,24 (t, J = 6,06 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,59 Hz, 2 H)
35 7,33 - 7,41 (m, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 4,12 (d, J = 5,81 Hz, 2 H) 1,25 (s, 9 H).

Exemplo 21



N-([2-(4-Bifenililmetil)-6-(4-clorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil)glicina

21a)

2-(4-Bifenililmetil)-6-(4-clorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (50 mg, 1,25 mmol) foi adicionado a uma

solução do composto do exemplo 20b) (147 mg, 0,50 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida

(DMF) (2,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45

minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e 4-(bromometil)-bifenila (124 mg, 0,50

mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3

horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas

separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas

orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e

concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ 1 a

5 %) para fornecer o composto do título (135 mg, 59 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 7,74 (ddd, *J* = 8,91, 2,53, 2,21 Hz, 2 H) 7,60 - 7,67 (m, 4 H) 7,55 (ddd, *J* = 9,09, 2,53,

2,27 Hz, 2 H) 7,40 - 7,50 (m, 4 H) 7,36 (tt, *J* = 7,33, 1,26 Hz, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 4,30 (q, *J* =

7,07 Hz, 2 H) 1,28 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H).

21b)

N-([2-(4-Bifenililmetil)-6-(4-clorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (53 mg, 0,55 mmol) foi adicionada a uma

solução do composto do exemplo 21a) (126 mg, 0,27 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na

temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi

novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e

HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e

Hexanos. O produto foi purificado por precipitação a partir de CH₂Cl₂/Hexanos para fornecer

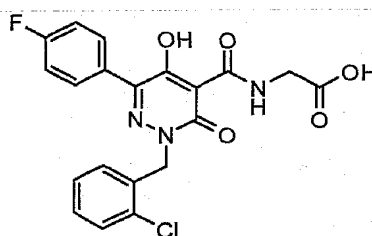
o composto do título (90 mg, 67 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,03 (s, 1 H)

10,25 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 2 H) 7,65 (ddd, *J* = 6,88, 3,09, 1,64 Hz, 4 H) 7,58

(ddd, *J* = 9,09, 2,53, 2,27 Hz, 2 H) 7,42 - 7,50 (m, 4 H) 7,32 - 7,40 (m, 1 H) 5,41 (s, 2 H) 4,14

(d, *J* = 5,56 Hz, 2 H).

Exemplo 22



N-{[2-[(2-Clorofenil)metil]-6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

22a)

2-[(2-Clorofenil)metil]-6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

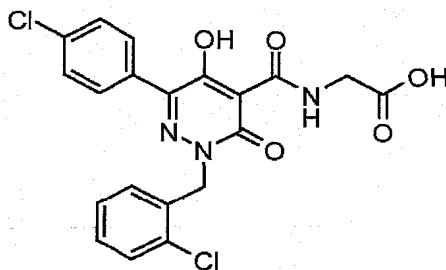
piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (83 mg, 2,08 mmol) foi adicionado a uma
 5 solução do composto do exemplo 19c) (232 mg, 0,83 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida
 (DMF) (4 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45
 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-clorobenzila (0,11 mL,
 0,83 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante
 3 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as
 10 camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As
 camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e
 concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ 1 a
 5 %) para fornecer o composto do título (165 mg, 49 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ
 ppm 12,72 (br s, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,44 - 7,54 (m, 1 H) 7,22 - 7,39 (m, 4 H) 7,18 (dd,
 15 *J* = 6,82, 2,27 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,31 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 1,28 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

22b)

N-{[2-[(2-Clorofenil)metil]-6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (71 mg, 0,73 mmol) foi adicionada a uma
 solução do composto do exemplo 22a) (147 mg, 0,37 mmol) em 2-metoxietanol (2 mL) na
 temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi
 20 novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e
 HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e
 Hexanos. O produto foi redissolvido em CH₂Cl₂ quente, seco (MgSO₄) e filtrado. A solução
 foi esfriada a 0 °C e Hexanos adicionados para precipitar o produto. O produto foi filtrado
 para fornecer o composto do título como um sólido rosa claro (107 mg, 68 %). RMN de ¹H
 25 (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,03 (s, 1 H) 10,20 (t, *J* = 4,29 Hz, 1 H) 7,76 - 7,86 (m, 2 H)
 7,52 (dd, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1 H) 7,27 - 7,41 (m, 4 H) 7,20 - 7,27 (m, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 4,14
 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H).

Exemplo 23



N-{[6-(4-Clorofenil)-2-[(2-clorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina

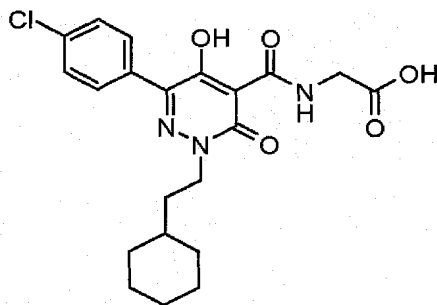
23a)

6-(4-Clorofenil)-2-[(2-clorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (85 mg, 2,14 mmols) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 20b) (250 mg, 0,85 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (4 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-clorobenzila (0,11 mL, 0,85 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ 1 a 5 %) depois da trituração com Et₂O frio para fornecer o composto do título como um sólido branco (187 mg, 53 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,70 (ddd, *J* = 9,09, 2,53, 2,27 Hz, 2 H) 7,47 - 7,55 (m, 3 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,30 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H) 1,28 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

23b) *N*-[6-(4-Clorofenil)-2-[(2-clorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (83 mg, 0,85 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 23a) (179 mg, 0,43 mmol) em 2-metoxietanol na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (153 mg, 80 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,03 (s, 1 H) 10,19 (t, *J* = 4,80 Hz, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 2 H) 7,55 (ddd, *J* = 8,91, 2,53, 2,21 Hz, 2 H) 7,52 (dd, *J* = 7,71, 1,39 Hz, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 4,13 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H).

Exemplo 24



24a) *N*-[6-(4-Clorofenil)-2-(2-cicloexiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. Hidreto de sódio (85 mg, 2,14 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 20b) (250 mg, 0,85 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (4 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-cicloexiletila (0,13 mL, 0,85 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante

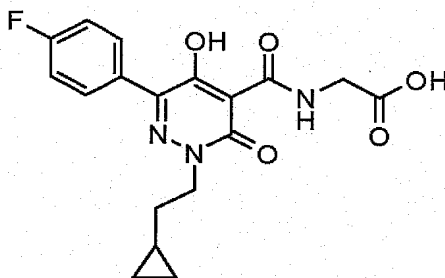
3 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ 1 a 5 %) depois seco sob alto vácuo para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (187 mg, 54 %). LCMS (ES⁺) m/z 405,0 (MH⁺).

24b)

N-{[6-(4-Clorofenil)-2-(2-cicloexiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (85 mg, 0,87 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 24a) (177 mg, 0,44 mmol) em 2-metoxietanol (2 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 3 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (117 mg, 62 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,02 (s, 1 H) 10,32 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 7,57 (ddd, *J* = 8,84, 2,53, 2,27 Hz, 2 H) 4,16 - 4,23 (m, 2 H) 4,15 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 1,55 - 1,81 (m, 7 H) 1,10 - 1,41 (m, 4 H) 0,84 - 1,02 (m, 2 H).

Exemplo 25

*N*-{[2-(2-Ciclopropiletil)-6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

25a)

N-{[2-(2-Ciclopropiletil)-6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

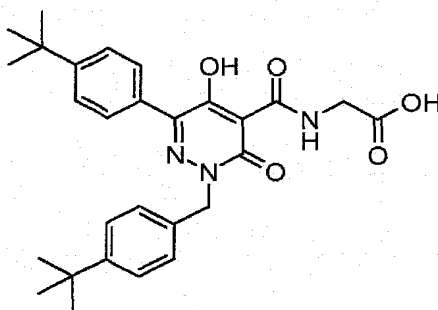
piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (40 mg, 1,00 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 19c) (139 mg, 0,50 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e iodeto de ciclopropiletila (119 mg, 0,50 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ 1 a 5 %) para fornecer o composto do título (47 mg, 27 %). LCMS (ES⁺) m/z 346,8 (MH⁺).

25b)

N-{[2-(2-Ciclopropiletil)-6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (26 mg, 0,27 mmol) foi adicionada a uma

solução do composto do exemplo 25a) (47 mg, 0,14 mmol) em 2-metoxietanol (0,8 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 3 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com Hexanos e Et₂O para fornecer o composto do título como um sólido rosa claro (21 mg, 40 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,02 (s, 1 H) 10,28 - 10,39 (m, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 4,25 (t, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,15 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 1,68 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 0,65 - 0,79 (m, 1 H) 0,40 (ddd, *J* = 7,89, 5,75, 4,04 Hz, 2 H) 0,02 (td, *J* = 5,24, 4,17 Hz, 2 H).

Exemplo 26



N-[(6-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

26a) [4-(1,1-Dimetiletil)fenil](oxo)acetato de etila. A uma solução de 4-bromo-*tert*-butilbenzeno (0,70 mL, 5,0 mmols) em THF (20 mL) foi adicionada às gotas solução de *n*-BuLi (2,87 M em Hexanos, 1,74 mL, 5,0 mmols) a -78 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. Depois da agitação durante 1 h, oxilato de dietila (0,68 mL, 5,0 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada durante 1 h a -78 °C e depois HCl 1 N foi adicionado. A solução foi diluída com H₂O e EtOAc e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 5 a 10 %) para fornecer o composto do título (334 mg, 29 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 7,97 (dt, *J* = 8,65, 2,12 Hz, 2 H) 7,55 (dt, *J* = 8,84, 2,02 Hz, 2 H) 4,47 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 1,45 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,37 (s, 9 H).

26b) 3-{2-[1-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-2-(etilóxi)-2-oxoetilideno]hidrazino}-3-oxopropionato de etila. 3-Hidrazino-3-oxopropionato de etila (419 mg, 2,87 mmols) e AcOH catalítico (0,03 mL, 0,48 mmol) foram adicionados a uma solução do composto do exemplo 26a) (560 mg, 2,39 mmols) em EtOH (10 mL). Várias porções de MgSO₄ foram adicionadas e a reação agitada em refluxo durante a noite. A reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado e submetido à azeotropia com Tolueno várias vezes. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 10 a 45 %) para fornecer o composto do título (581 mg, 67 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,39 - 11,61 (m, 1 H) 7,17 - 7,59 (m, 4 H) 3,97 - 4,48 (m, 4 H)

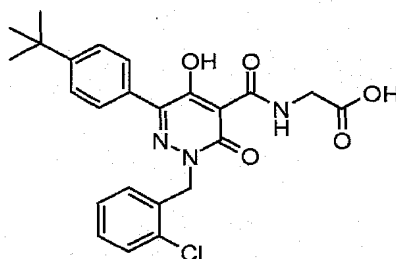
3,45 - 3,76 (m, 2 H) 1,11 - 1,36 (m, 15 H).

26c) 6-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. KHMDs (466 mg, 2,33 mmols) foi adicionado em várias porções a uma solução do composto do exemplo 26b) (564 mg, 1,56 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 3 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O, Hexanos e Et₂O para fornecer o composto do título (220 mg, 45 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,03 (s, 1 H) 12,59 (br s, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H) 7,47 (dt, *J* = 8,59, 2,02 Hz, 2 H) 4,32 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 1,31 (s, 9 H) 1,26 - 1,34 (m, 3 H).

26d) 6-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (32 mg, 0,79 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 26c) (100 mg, 0,32 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 4-*terc*-butilbenzila (0,06 mL, 0,32 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 20 a 45 %) para fornecer o composto do título como uma espuma branca (110 mg, 75 %). LCMS (ES⁺) *m/z* 463,2 (MH⁺).

26e) *N*-[6-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (43 mg, 0,44 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 26d) (102 mg, 0,22 mmol) em 2-metoxietanol (1,4 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos que dissolveram parcialmente o produto. EtOAc foi adicionado e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas para fornecer o composto do título como um sólido castanho (57 mg, 53 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,29 (s, 1 H) 13,00 (s, 1 H) 10,27 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 7,51 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 4,13 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 1,32 (s, 9 H) 1,25 (s, 9 H).

Exemplo 27

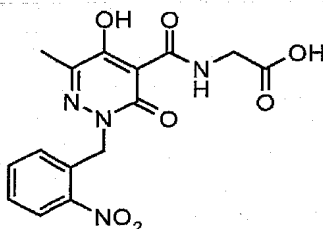


N-({2-[(2-Chlorofenil)metil]-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina

27a) 2-[(2-Chlorofenil)metil]-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (37 mg, 0,92 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 26c) (117 mg, 0,37 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (1,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-clorobenzila (0,05 mL, 0,37 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ 0 a 4 %) depois seco sob alto vácuo para fornecer o composto do título como uma espuma branca (125 mg, 77 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,64 (br s, 1 H) 7,59 (ddd, *J* = 8,72, 2,15, 2,02 Hz, 2 H) 7,43 - 7,52 (m, 3 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,13 - 7,21 (m, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,31 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 1,30 (s, 9 H) 1,24 - 1,32 (m, 3 H).

27b) *N*-({2-[(2-Chlorofenil)metil]-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina. Glicina, sal de sódio (52 mg, 0,54 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 27a) (118 mg, 0,27 mmol) em 2-metoxietanol na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos. O produto foi purificado por precipitação a partir de CH₂Cl₂/Hexanos para fornecer o composto do título como um sólido branco (100 mg, 79 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,01 (s, 1 H) 10,22 (t, *J* = 5,18 Hz, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 2 H) 7,46 - 7,54 (m, 3 H) 7,28 - 7,40 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 4,14 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 1,30 (s, 9 H).

Exemplo 28



N-({5-Hidróxi-6-metil-2-[(2-nitrofenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina

28a) 3-{(2*Z*)-2-[2-(Etilóxi)-1-metil-2-oxoetilideno]hidrazino}-3-oxopropanoato de etila.

3-Hidrazino-3-oxopropionato de etila (0,73 g, 5,00 mmols) e AcOH catalítico (0,06 mL, 1,05 mmol) foram adicionados a uma solução de piruvato de etila (0,55 mL, 5,00 mmols) em CH₂Cl₂ (20 mL). A reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido resultante foi submetido à azeotropia com Tolueno várias vezes. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ 1 a 5 %) para fornecer o composto do título como um sólido branco (1,29 g, 63 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,64 - 11,20 (m, 1 H) 4,03 - 4,28 (m, 4 H) 3,47 - 3,68 (m, 2 H) 1,96 - 2,11 (m, 3 H) 1,12 - 1,32 (m, 6 H).

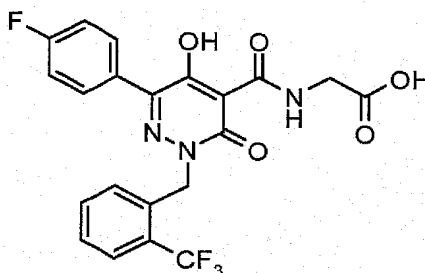
28b) 5-Hidróxi-6-metil-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. DBU (1,6 mL, 10,73 mmols) foi adicionado às gotas a uma solução do composto do exemplo 28a) (1,31 g, 5,36 mmols) em 1,4-dioxano (12 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante a noite. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado pressionando-se através de um tampão de sílica com MeOH para fornecer o composto do título (348 mg, 33 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 4,27 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 12,13 (br s, 1 H) 12,59 (s, 1 H).

28c) 5-Hidróxi-6-metil-2-[(2-nitrofenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (50 mg, 1,26 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 28b) (100 mg, 0,50 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-nitrobenzila (109 mg, 0,50 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ 0 a 6 %) para fornecer o composto do título como um óleo laranja (83 mg, 50 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,28 (s, 1 H) 8,08 (dd, *J* = 8,08, 1,26 Hz, 1 H) 7,70 (td, *J* = 7,64, 1,39 Hz, 1 H) 7,53 - 7,61 (m, 1 H) 7,18 (dd, *J* = 7,71, 0,88 Hz, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 4,26 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 1,25 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

28d) *N*-({5-Hidróxi-6-metil-2-[(2-nitrofenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina. Glicina, sal de sódio (43 mg, 0,45 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 28c) (75 mg, 0,23 mmol) em 2-metoxietanol na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e

HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos. O produto foi purificado por precipitação a partir de CH₂Cl₂/Hexanos para fornecer o composto do título como um sólido marrom (20 mg, 24 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,75 (s, 1 H) 12,99 (s, 1 H) 10,03 (t, *J* = 5,18 Hz, 1 H) 8,11 (dd, *J* = 8,08, 1,26 Hz, 1 H) 7,69 (td, *J* = 7,64, 1,39 Hz, 1 H) 7,59 (td, *J* = 7,71, 1,26 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 4,09 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H).

Exemplo 29

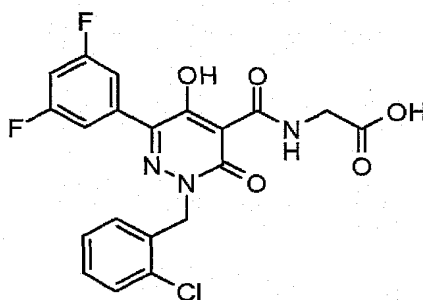


N-[(6-(4-Fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2-([2-(trifluorometil)fenil]metil)-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

29a) 6-(4-Fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2-([2-(trifluorometil)fenil]metil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (40 mg, 1,01 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 19c) (112 mg, 0,40 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-(trifluorometil)-benzila (96 mg, 0,40 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ 1 a 5 %) para fornecer o composto do título (170 mg, 97 %). LCMS (ES⁺) *m/z* 437,0 (MH⁺).

29b) N-[(6-(4-Fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2-([2-(trifluorometil)fenil]metil)-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (68 mg, 0,70 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 29a) (153 mg, 0,35 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O, Hexanos e Et₂O para fornecer o composto do título como um sólido rosa claro (71 mg, 44 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,75 (s, 1 H) 12,99 (s, 1 H) 10,03 (t, *J* = 5,18 Hz, 1 H) 8,11 (dd, *J* = 8,08, 1,26 Hz, 1 H) 7,69 (td, *J* = 7,64, 1,39 Hz, 1 H) 7,59 (td, *J* = 7,71, 1,26 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 4,09 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H).

Exemplo 30



N-{[2-[(2-Clorofenil)metil]-6-(3,5-difluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

30a) 3-{2-[1-(3,5-Difluorofenil)-2-(etilóxi)-2-oxoetilideno]hidrazino}-3-oxopropanoato

5 de etila. Uma solução de oxilato de dietila (2,0 mL, 15,0 mmols) em THF (30 mL) e Et₂O (30 mmols) foi esfriada a -78 °C. Brometo de 3,5-difluorofenil magnésio (solução 0,5 M em THF, 36 mL, 18,0 mmols) foi adicionado às gotas e a solução agitada sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1,5 h a -78 °C. A reação foi levada a 0 °C e extinta com HCl 6 N. Um adicional de Et₂O e H₂O foi adicionado e as camadas separadas. A fase aquosa foi

10 novamente extraída com Et₂O várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 45 %). O óleo bruto foi redissolvido em EtOH (40 mL). 3-Hidrazino-3-oxopropionato de etila (2,63 g, 18,0 mmols) e AcOH catalítico (0,2 mL, 3,00 mmols) foram adicionados junto com uma pequena porção de MgSO₄. A

15 reação foi aquecida em refluxo e agitada durante a noite. A reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado e submetido à azeotropia com Tolueno várias vezes. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 10 a 40 %) para fornecer o composto do título (1,01 g, 20 % em 2 etapas). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,62 - 11,95 (m, 1 H) 6,85 - 7,50 (m, 3 H) 3,99 -

20 4,51 (m, 4 H) 3,42 - 3,86 (m, 2 H) 0,95 - 1,41 (m, 6 H).

30b) 6-(3,5-Difluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila.

KHMDS (0,80 g, 4,01 mmols) foi adicionado em várias porções a uma solução do composto do exemplo 30a) (0,915 g, 2,67 mmols) em 1,4-dioxano (15 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 1,5 h. A reação foi esfriada até a

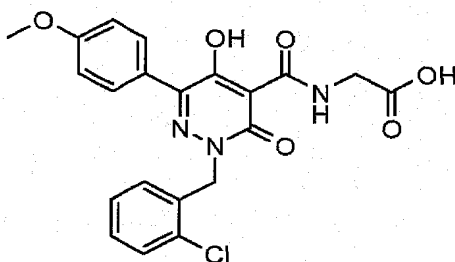
25 temperatura ambiente e diluída com EtOAc e H₂O. HCl 1 N foi adicionado para neutralizar a solução. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas para fornecer um resíduo amarelo claro. O frasco foi esfriado e Et₂O foi adicionado. O produto foi filtrado para fornecer o composto do título como

30 um sólido branco (332 mg, 42 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,19 (s, 1 H) 7,31 - 7,45 (m, 3 H) 4,31 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 1,29 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

30c) 2-[(2-Clorofenil)metil]-6-(3,5-difluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (38 mg, 0,95 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 30b) (113 mg, 0,38 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (1,8 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-clorobenzila (0,05 mL, 0,38 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 40 a 65 %) para fornecer o composto do título (124 mg, 78 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,47 - 7,55 (m, 1 H) 7,28 - 7,45 (m, 5 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 4,30 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 1,28 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

30d) *N*-[2-[(2-Clorofenil)metil]-6-(3,5-difluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (48 mg, 0,50 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 30c) (105 mg, 0,25 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (81 mg, 72 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,03 (s, 1 H) 10,13 - 10,21 (m, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 3 H) 7,37 - 7,44 (m, 1 H) 7,34 (ddd, *J* = 14,78, 7,45, 1,77 Hz, 2 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 5,47 (s, 2 H) 4,13 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H).

Exemplo 31



N-[2-[(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[4-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

31a) 4-(Metilóxi)fenil(oxo)acetato de etila. Uma solução de oxilato de dietila (2,0 mL, 15,0 mmols) em THF (40 mL) e Et₂O (40 mmols) foi esfriada a -78 °C. Brometo de 4-metoxifenil magnésio (solução 0,5 M em THF, 36 mL, 18,0 mmols) foi adicionado às gotas e a solução agitada sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1,5 h a -78 °C. A reação foi levada a 0 °C e extinta com HCl 6 N. Um adicional de Et₂O e H₂O foi adicionado e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com Et₂O várias vezes. As

camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 10 a 20 %) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo claro (2,68 g, 84 %). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,02 (ddd, $J = 9,47, 2,78, 2,40$ Hz, 2 H) 7,00 (ddd, $J = 9,47, 2,78, 2,40$ Hz, 2 H) 4,46 (q, $J = 7,24$ Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 1,44 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H).

31b) 3-(2-{2-(Etilóxi)-1-[4-(metilóxi)fenil]-2-oxoetilideno}hidrazino)-3-oxopropanoato de etila. 3-Hidrazino-3-oxopropionato de etila (1,24 g, 8,49 mmols) e AcOH catalítico (0,1 mL, 1,70 mmol) foram adicionados a uma solução do composto do exemplo 31a) (2,38 g, 11,43 mmols) em EtOH (20 mL). A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante a noite. Uma pequena porção de MgSO_4 foi adicionada e a reação continuou a agitar durante 3 h. A reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado e submetido à azeotropia com Tolueno várias vezes. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 15 a 45 %) para fornecer o composto do título (2,24 g, 78 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,48 - 11,47 (m, 1 H) 7,19 - 7,61 (m, 2 H) 6,94 - 7,12 (m, 2 H) 4,02 - 4,48 (m, 4 H) 3,42 - 3,86 (m, 5 H) 1,09 - 1,36 (m, 6 H).

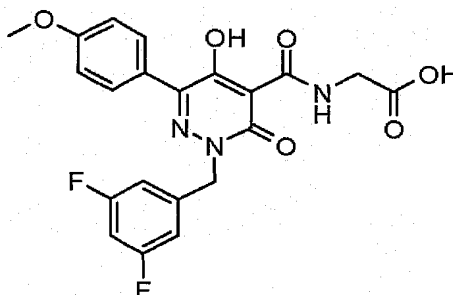
31c) 5-Hidróxi-6-[4-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. KHMDS (1,82 g, 9,14 mmols) foi adicionado em várias porções a uma solução do composto do exemplo 31b) (2,05 g, 6,10 mmols) em 1,4-dioxano (15 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 3 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. CH_2Cl_2 e H_2O foram adicionados e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com CH_2Cl_2 várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. Et_2O foi adicionado e o produto filtrado para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (1,14 g, 64 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,99 (s, 1 H) 12,62 (br s, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 2 H) 6,93 - 7,06 (m, 2 H) 4,32 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 1,29 (t, $J = 7,20$ Hz, 3 H).

31d) 2-[(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[4-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (50 mg, 1,25 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 31c) (145 mg, 0,50 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-clorobenzila (0,06 mL, 0,50 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 2,5 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H_2O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e

concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1 a 5 % depois $\text{EtOAc}/\text{Hexanos}$ 40 a 80 %) para fornecer o composto do título (106 mg, 51 %). RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,69 - 7,77 (m, 2 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 6,92 - 7,00 (m, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 4,49 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 1,43 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H).

31e) *N*-({2-[(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[4-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina. Glicina, sal de sódio (40 mg, 0,41 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 31d) (85 mg, 0,21 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H_2O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H_2O e Hexanos. O produto foi purificado por precipitação a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanos}$ para fornecer o composto do título (59 mg, 65 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13,03 (s, 1 H) 10,24 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,77 (m, 2 H) 7,51 (dd, $J = 7,71$, 1,64 Hz, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,23 (dd, $J = 7,45$, 1,89 Hz, 1 H) 7,03 (ddd, $J = 9,41$, 2,78, 2,46 Hz, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 4,13 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H).

Exemplo 32



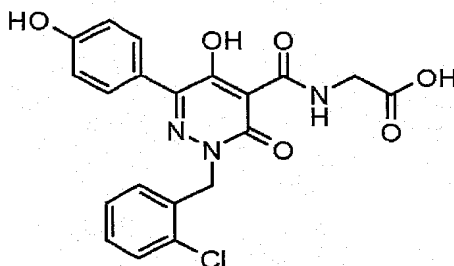
N-({2-[(3,5-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[4-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina

32a) 2-[(3,5-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[4-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (91 mg, 2,28 mmols) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 31c) (265 mg, 0,91 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (3,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 3,5-difluorobenzila (0,13 mL, 1,00 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3,5 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H_2O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{Hexanos}$ 40 a 65 %) para fornecer o composto do título (247 mg, 65 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,65 (br s, 1 H) 7,64 (ddd, $J = 9,35$, 2,78, 2,53 Hz, 2 H) 7,18 (tt, $J = 9,44$,

2,31 Hz, 1 H) 6,98 - 7,08 (m, 4 H) 5,26 (s, 2 H) 4,31 (q, $J = 7,24$ Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 1,29 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H).

32b) *N*-(2-[(3,5-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[4-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (12 mg, 1,16 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 32a) (241 mg, 0,58 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (220 mg, 85 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,08 (br s, 1 H) 10,23 (t, $J = 5,43$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 2 H) 7,18 (tt, $J = 9,38$, 2,37 Hz, 1 H) 7,01 - 7,12 (m, 4 H) 5,37 (s, 2 H) 4,13 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H).

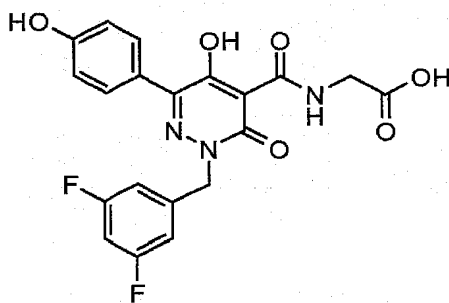
Exemplo 33



N-(2-[(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(4-hidroxifenil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

Uma solução do composto do exemplo 31e) em ácido acético glacial (1,6 mL) foi aquecida em refluxo seguido pela adição de HBr aquoso 48 % (0,4 mL). Depois da agitação durante 6,5 h em refluxo, a reação foi esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. O precipitado foi filtrado para fornecer o composto do título como um sólido castanho (35 mg, 54 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,41 (s, 1 H) 13,00 (s, 1 H) 10,24 (t, $J = 5,56$ Hz, 1 H) 9,85 (s, 1 H) 7,62 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H) 7,51 (dd, $J = 7,71$, 1,64 Hz, 1 H) 7,26 - 7,39 (m, 2 H) 7,20 (dd, $J = 7,45$, 1,89 Hz, 1 H) 6,80 - 6,87 (m, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 4,13 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H).

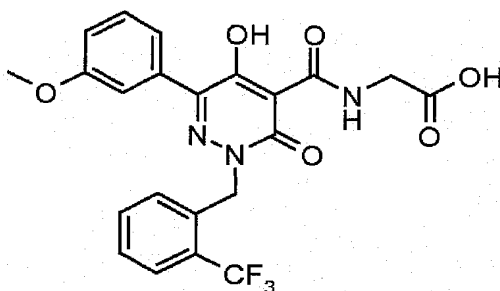
Exemplo 34



N-(2-[(3,5-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(4-hidroxifenil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

Uma solução do composto do exemplo 32b) em ácido acético glacial (2,6 mL) foi aquecida em refluxo seguido pela adição de HBr aquoso 48 % (0,6 mL). Depois da agitação durante a noite em refluxo, a reação foi esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. O precipitado foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (70 mg, 78 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,37 (s, 1 H) 13,00 (s, 1 H) 10,23 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 7,18 (tt, *J* = 9,44, 2,31 Hz, 1 H) 7,07 (ddd, *J* = 14,84, 6,63, 2,27 Hz, 2 H) 6,85 (ddd, *J* = 9,22, 2,78, 2,40 Hz, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 4,13 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H).

Exemplo 35



N-[(5-Hidroxi-6-[3-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

35a) 3-(2-{2-(Etilóxi)-1-[3-(metilóxi)fenil]-2-oxoetilideno}hidrazino)-3-oxopropionato de etila. Uma solução de oxilato de dietila (2,0 mL, 15,0 mmols) em THF (30 mL) e Et₂O (30 mmols) foi esfriada a -78 °C. Brometo de 3-metoxifenil magnésio (solução 1,0 M em THF, 18 mL, 18,0 mmols) foi adicionado às gotas e a solução agitada sob uma atmosfera de nitrogênio durante 2 h a -78 °C. A reação foi levada a 0 °C e extinta com HCl 6 N. Um adicional de Et₂O e H₂O foi adicionado e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com Et₂O várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOH (40 mL). 3-Hidrazino-3-oxopropionato de etila (2,63 g, 18,0 mmols) e AcOH catalítico (0,2 mL, 3,49 mmols) foram adicionados junto com uma pequena porção de MgSO₄. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante a noite. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado e submetido à azeotropia com Tolueno várias vezes. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 45 %) para fornecer o composto do título (3,56 g, 70 % em 2 etapas). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,53 - 11,65 (m, 1 H) 7,27 - 7,49 (m, 1 H) 6,67 - 7,21 (m, 3 H) 4,00 - 4,50 (m, 4 H) 3,45 - 3,85 (m, 5 H) 1,08 - 1,38 (m, 6 H).

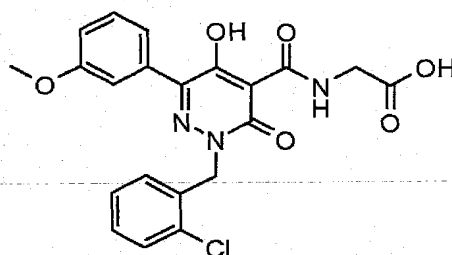
35b) 5-Hidroxi-6-[3-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. KHMDs (2,67 g, 13,38 mmols) foi adicionado em várias porções a uma solução do composto do exemplo 35a) (3,00 g, 8,92 mmols) em 1,4-dioxano (20 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 3,5 h. A reação foi esfriada

até a temperatura ambiente e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (1,28 g, 49 %). LCMS (ES⁺) m/z 290,9 (MH⁺).

35c) 5-Hidróxi-6-[3-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (103 mg, 2,58 mmols) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 35b) (300 mg, 1,03 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-(trifluorometil)-benzila (247 mg, 1,03 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 2,5 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 35 a 60 %) para fornecer o composto do título como um sólido branco (329 mg, 71 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,71 (br s, 1 H) 7,79 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,65 (t, *J* = 7,45 Hz, 1 H) 7,52 (t, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 7,36 (t, *J* = 7,96 Hz, 1 H) 7,15 - 7,27 (m, 3 H) 7,02 (ddd, *J* = 8,27, 2,59, 1,01 Hz, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 4,32 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 1,29 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H).

35d) *N*-[5-Hidróxi-6-[3-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (137 mg, 1,41 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 35c) (316 mg, 0,71 mmol) em 2-metoxietanol (2,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (266 mg, 79 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,00 (s, 1 H) 10,18 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,64 (t, *J* = 7,45 Hz, 1 H) 7,53 (t, *J* = 7,71 Hz, 1 H) 7,23 - 7,45 (m, 4 H) 6,99 - 7,11 (m, 1 H) 5,55 (s, 2 H) 4,13 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H).

Exemplo 36



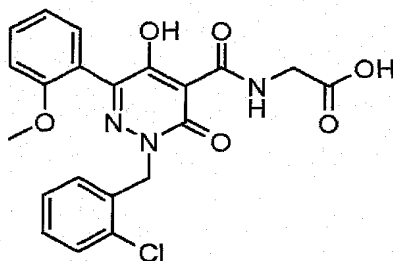
N-[2-[[2-(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[3-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

36a) 2-[[2-(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[3-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (103 mg, 2,58 mmols) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 35b) (300 mg, 1,03 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-clorobenzila (0,13 mL, 1,03 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 2,5 horas seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 40 a 65 %) para fornecer o composto do título como um sólido branco (294 mg, 69 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,67 (s, 1 H) 7,50 (td, *J* = 3,60, 2,15 Hz, 1 H) 7,29 - 7,40 (m, 3 H) 7,15 - 7,27 (m, 3 H) 7,02 (ddd, *J* = 8,27, 2,59, 1,01 Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,31 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 1,29 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

36b) *N*-({2-[(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[3-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina. Glicina, sal de sódio (129 mg, 1,33 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 36a) (275 mg, 0,66 mmol) em 2-metoxietanol (2,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (232 mg, 79 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,02 (s, 1 H) 10,21 (t, *J* = 4,29 Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 1 H) 7,24 - 7,42 (m, 6 H) 7,02 - 7,08 (m, 1 H) 5,46 (s, 2 H) 4,14 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H).

Exemplo 37



N-({2-[(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[2-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina

37a) 3-(2-{2-(Etilóxi)-1-[2-(metilóxi)fenil]-2-oxoetilideno}hidrazino)-3-oxopropanoato de etila. Uma solução de oxilato de dietila (2,7 mL, 20,0 mmols) em THF (40 mL) e Et₂O (40 mmols) foi esfriada a -78 °C. Brometo de 2-metoxifenil magnésio (solução 1,0 M em Et₂O, 24 mL, 24,0 mmols) foi adicionado às gotas e a solução agitada sob uma atmosfera de nitrogênio durante 2 h a -78 °C. A reação foi levada a 0 °C e extinta com HCl 6 N. Um adicional de Et₂O e H₂O foi adicionado e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com Et₂O várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram

lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOH (40 mL). 3-Hidrazino-3-oxopropionato de etila (3,22 g, 22,0 mmols) e AcOH catalítico (0,2 mL, 3,49 mmols) foram adicionados junto com uma pequena porção de MgSO_4 . A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante a noite. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado e submetido à azeotropia com Tolueno várias vezes. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 20 a 45 %) para fornecer o composto do título (3,98 g, 59 % em 2 etapas). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,41 - 11,75 (m, 1 H) 7,31 - 7,56 (m, 2 H) 6,88 - 7,26 (m, 2 H) 3,98 - 4,37 (m, 4 H) 3,23 - 3,82 (m, 5 H) 0,95 - 1,30 (m, 6 H).

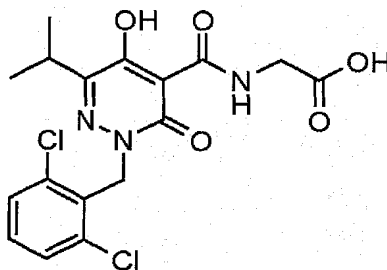
37b) 5-Hidróxi-6-[2-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. KHMDS (1,78 g, 8,92 mmols) foi adicionado em várias porções a uma solução do composto do exemplo 37a) (2,00 g, 5,95 mmol) em 1,4-dioxano (13 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 1 h. Um adicional de KHMDS (595 mg, 2,98 mmols) foi adicionado e a reação agitada durante 3 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , MeOH/ CH_2Cl_2 0 a 4 %) e depois precipitado a partir de CH_2Cl_2 /Hexanos para fornecer o composto do título (384 mg, 22 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,94 (s, 1 H) 11,96 (s, 1 H) 7,40 - 7,49 (m, 1 H) 7,24 (dd, J = 7,33, 1,77 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,02 (td, J = 7,39, 0,88 Hz, 1 H) 4,29 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 1,28 (t, J = 7,07 Hz, 3 H).

37c) 2-[(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[2-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (70 mg, 1,75 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 37b) (203 mg, 0,70 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-clorobenzila (0,13 mL, 1,03 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 4 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H_2O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 30 a 55 %) para fornecer o composto do título (79 mg, 27 %). LCMS (ES^+) m/z 415,1 (MH^+).

37d) *N*-[(2-[(2-Clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[2-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (35 mg, 0,36 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 37c) (75 mg, 0,18 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 1,5 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H_2O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e depois

redissolvido em MeOH. A solução foi concentrada e Et₂O adicionado. O produto foi filtrado para fornecer o composto do título como um sólido branco amarelado (38 mg, 48 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,76 (s, 1 H) 12,98 (s, 1 H) 10,12 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H) 7,41 - 7,56 (m, 2 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 7,29 (dd, *J* = 7,33, 1,77 Hz, 1 H) 7,09 - 7,22 (m, 2 H) 7,04 (td, *J* = 7,45, 0,76 Hz, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 4,11 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H).

Exemplo 38



N-{[2-[(2,6-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

38a)

2-[(2,6-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

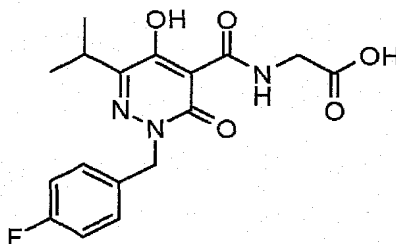
10 piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (66 mg, 1,66 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 14a) (150 mg, 0,66 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2,6-diclorobenzila (159 mg, 0,66 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 15 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 20 a 50 %) para fornecer o composto do título (157 mg, 62 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,36 - 7,44 (m, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,29 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H) 3,02 (sept, *J* = 6,74 Hz, 1 H) 1,28 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 0,89 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

38b)

N-{[2-[(2,6-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (74 mg, 0,76 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 38a) (146 mg, 0,38 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na 25 temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (124 mg, 79 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,83 (s, 1 H) 13,09 (s, 1 H) 10,21 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 7,49 - 7,57 (m, 2 H) 7,36 - 7,47 (m, 1 H) 5,47 (s, 2 H) 4,11 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 3,04 (sept, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 0,93 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

Exemplo 39



N-{[2-[(4-Fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

39a)

2-[(4-Fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

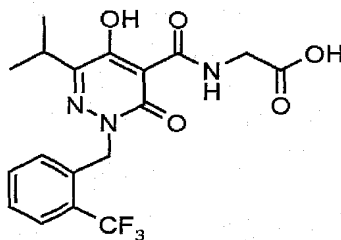
piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (66 mg, 1,66 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 14a) (150 mg, 0,66 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 4-fluorobenzila (0,08 mL, 0,66 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 20 a 50 %) para fornecer o composto do título (106 mg, 48 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,26 (s, 1 H) 7,33 (ddd, *J* = 12,00, 5,43, 3,03 Hz, 2 H) 7,11 - 7,22 (m, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 4,26 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 3,15 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 1,25 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,16 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

39b)

N-{[2-[(4-Fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (57 mg, 0,59 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 39a) (98 mg, 0,29 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (86 mg, 82 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,87 (s, 1 H) 12,98 (s, 1 H) 10,18 (t, *J* = 5,18 Hz, 1 H) 7,36 (ddd, *J* = 11,87, 5,31, 2,78 Hz, 2 H) 7,10 - 7,24 (m, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 4,10 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 3,18 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 1,20 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

Exemplo 40



N-[5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-{[2-(trifluorometil)fenil]-metil}-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

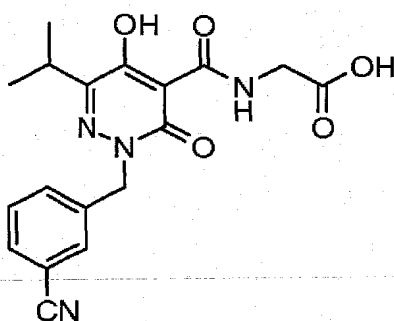
40a) 5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-diidro-4-

piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (53 mg, 1,33 mmol) foi adicionado a uma
 5 solução do composto do exemplo 14a) (120 mg, 0,53 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida
 (DMF) (2,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30
 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-(trifluorometil)-benzila
 (127 mg, 0,53 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e
 agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O
 10 e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias
 vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄),
 filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂,
 EtOAc/Hexanos 20 a 50 %) para fornecer o composto do título (144 mg, 71 %). RMN de ¹H
 (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,40 (s, 1 H) 7,77 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 7,64 (t, *J* = 7,58 Hz, 1
 15 H) 7,51 (t, *J* = 7,71 Hz, 1 H) 7,10 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,28 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H)
 3,16 (sept, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,10 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

40b) *N*-[5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (69 mg, 0,71 mmol) foi adicionada a uma
 20 solução do composto do exemplo 40a) (137 mg, 0,36 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na
 temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi
 novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e
 HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e
 Hexanos para fornecer o composto do título (136 mg, 91 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-
*d*₆) δ ppm 10,19 (t, *J* = 3,92 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,62 (t, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,51
 25 (t, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 4,04 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 3,19
 (sept, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 1,13 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

Exemplo 41



N-[2-[(3-Cianofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

41a)

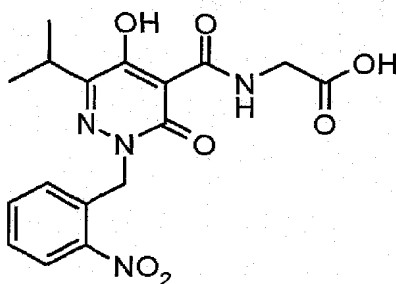
2-[(3-Cianofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (53 mg, 1,33 mmol) foi adicionado a uma

solução do composto do exemplo 14a) (120 mg, 0,53 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e α -bromo-*m*-tolunitrila (104 mg, 0,53 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h
 5 seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 30 a 60 %) para fornecer o composto do título (95 mg, 52 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,35 (s, 1 H) 7,78 (dt, *J* = 6,88, 1,74 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H)
 10 5,20 (s, 2 H) 4,27 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H) 3,16 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,16 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

41b) *N*-{[2-[(3-Cianofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (54 mg, 0,56 mmol) foi adicionada a uma
 15 solução do composto do exemplo 41a) (95 mg, 0,28 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (49 mg, 47 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,92 (s, 1 H) 12,97 (s, 1 H) 10,13 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 7,73 - 7,82 (m, 2 H) 7,52 - 7,66 (m, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 4,09 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 3,18 (sept, *J* = 6,95 Hz, 1 H) 1,19 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

Exemplo 42



N-{[5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-2-[(2-nitrofenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

42a) 5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-2-[(2-nitrofenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (88 mg, 2,21 mmols) foi adicionado a uma
 25 solução do composto do exemplo 14a) (200 mg, 0,88 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (3,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-nitrobenzila (191 mg, 0,88 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h
 30 seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas

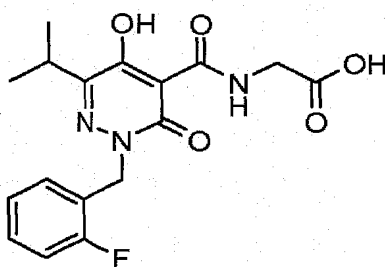
separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 30 a 60 %) para fornecer o composto do título (206 mg, 65 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,37 (s, 1 H) 8,07 (dd, $J = 8,21, 1,14$ Hz, 1 H) 7,72 (td, $J = 7,58, 1,26$ Hz, 1 H) 7,54 - 7,62 (m, 1 H) 7,29 (dd, $J = 7,71, 1,14$ Hz, 1 H) 5,46 (s, 2 H) 4,27 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 3,13 (sept, $J = 6,78$ Hz, 1 H) 1,25 (t, $J = 7,20$ Hz, 3 H) 1,09 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

42b)

N-({5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-2-[(2-nitrofenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina.

Glicina, sal de sódio (107 mg, 1,10 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 42a) (200 mg, 0,55 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H_2O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H_2O e Hexanos para fornecer o composto do título (157 mg, 73 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,94 (s, 1 H) 12,98 (s, 1 H) 10,08 (t, $J = 5,43$ Hz, 1 H) 8,10 (dd, $J = 8,08, 1,26$ Hz, 1 H) 7,72 (td, $J = 7,58, 1,26$ Hz, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,31 (dd, $J = 7,58, 1,01$ Hz, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 4,10 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 3,16 (sept, $J = 6,78$ Hz, 1 H) 1,13 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

Exemplo 43



N-{[2-[(2-Fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil}carbonil}glicina

43a)

2-[(2-Fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

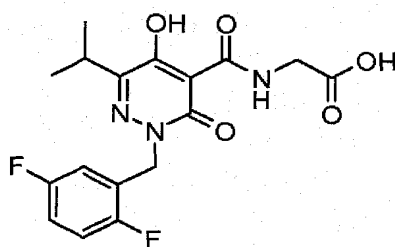
piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (53 mg, 1,33 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 14a) (120 mg, 0,53 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-fluorobenzila (0,06 mL, 0,53 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H_2O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 20 a 50 %) para fornecer o composto do título (110 mg, 62 %). RMN de ^1H (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 12,30 (s, 1 H) 7,30 - 7,39 (m, 1 H) 7,10 - 7,26 (m, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 4,27 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 3,15 (sept, J = 6,82 Hz, 1 H) 1,26 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,13 (d, J = 6,82 Hz, 6 H).

43b) *N*-{[2-[(2-Fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

5 piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (64 mg, 0,66 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 43a) (110 mg, 0,33 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e
10 Hexanos para fornecer o composto do título (108 mg, 90 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,90 (s, 1 H) 12,96 (s, 1 H) 10,15 (t, J = 5,56 Hz, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,13 - 7,30 (m, 3 H) 5,31 (s, 2 H) 4,10 (d, J = 5,56 Hz, 2 H) 3,17 (sept, J = 6,86 Hz, 1 H) 1,17 (d, J = 6,82 Hz, 6 H).

Exemplo 44



15 *N*-{[2-[(2,5-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-
piridazinil]carbonil}glicina

44a) 2-[(2,5-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

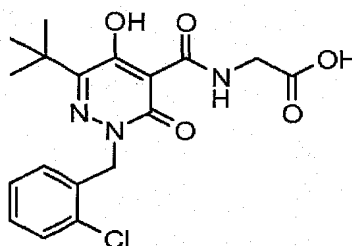
piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (53 mg, 1,33 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 14a) (120 mg, 0,53 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida
20 (DMF) (2,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e 2,5-difluorobrometo de benzila (0,07 mL, 0,53 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As
25 camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 30 %) para fornecer o composto do título (133 mg, 71 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,35 (s, 1 H) 7,28 (td, J = 9,22, 4,55 Hz, 1 H) 7,15 - 7,25 (m, 1 H) 7,05 (ddd, J = 8,84, 5,68, 3,16 Hz, 1 H) 5,18 (s, 2 H) 4,27 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 3,15 (sept, J = 6,82
30 Hz, 1 H) 1,26 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,13 (d, J = 6,82 Hz, 6 H).

44b) *N*-{[2-[(2,5-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (69 mg, 0,71 mmol) foi adicionada a uma

solução do composto do exemplo 44a) (125 mg, 0,35 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (112 mg, 84 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,92 (s, 1 H) 12,97 (s, 1 H) 10,12 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 7,29 (td, *J* = 9,22, 4,55 Hz, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 1 H) 7,12 (ddd, *J* = 8,91, 5,62, 3,16 Hz, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 4,10 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 3,17 (sept, *J* = 6,86 Hz, 1 H) 1,16 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

Exemplo 45



N-{[2-[(2-Clorofenil)metil]-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

45a) 3,3-Dimetil-2-oxobutanoato de etila. DBU (2,1 mL, 14,0 mmols) foi lentamente adicionado a uma suspensão de ácido trimetil pirúvico (solução aquosa 60 %, 2,17 g, 10,0 mmols) em MTBE (15 mL). Bromoetano (1,8 mL, 24,0 mmols) depois foi adicionado. A reação foi aquecida no micro-ondas a 100 °C durante 30 minutos. A reação foi esfriada e solução de NaHCO₃ (aq) 10 % foi adicionada. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi novamente lavada com NaHCO₃ (aq) 10 %. A fase aquosa foi novamente extraída com Et₂O várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas para fornecer o composto do título como um óleo amarelo claro (1,44 g, 91 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 4,34 (q, *J* = 7,07 Hz, 4 H) 1,38 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,28 (s, 9 H).

45b) 2-{[3-(Etilóxi)-3-oxopropanoil]hidrazono}-3,3-dimetilbutanoato de etila. 3-Hidrazino-3-oxopropionato de etila (2,38 g, 16,31 mmols) e AcOH catalítico (0,15 mL, 2,62 mmols) foram adicionados a uma solução do composto do exemplo 45a) (2,15 g, 13,59 mmols) em EtOH (20 mL). A reação foi aquecida no micro-ondas a 150 °C durante 30 minutos. A reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 30 %) para fornecer o composto do título (1,66 g, 43 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,76 - 11,13 (m, 1 H) 4,01 - 4,38 (m, 4 H) 3,39 - 3,61 (m, 2 H) 1,07 - 1,33 (m, 15 H).

45c) 6-(1,1-Dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. KOtBu (solução 1 M em *t*-BuOH, 9,4 mL, 9,38 mmols) foi adicionado ao composto do

exemplo 45b) (1,79 g, 6,25 mmols). A reação foi aquecida no micro-ondas a 150 °C durante 20 minutos. A reação foi esfriada e H₂O foi adicionado seguido por HCl 1 N para precipitar o produto. O sólido foi filtrado para fornecer o composto do título (1,04 g, 69 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,73 (s, 1 H) 12,64 (s, 1 H) 4,30 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 1,30 (s, 9 H) 1,28 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H).

45d) 2-[(2-Clorofenil)metil]-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

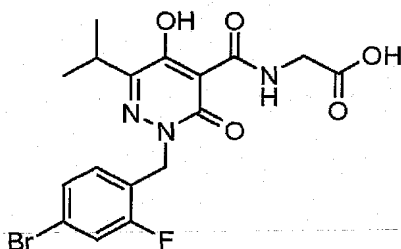
piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (42 mg, 1,00 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 45c) (10 mg, 0,42 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos.

A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-clorobenzila (0,05 mL, 0,42 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 20 a 50 %) para fornecer o composto do título (106 mg, 69 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,67 (s, 1 H) 7,48 (ddd, *J* = 7,14, 5,75, 3,54 Hz, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 2 H) 7,11 - 7,19 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 4,29 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 1,23 - 1,30 (m, 12 H).

45e) *N*-[2-[(2-Clorofenil)metil]-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (49 mg, 0,51 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 45d) (93 mg, 0,25 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (79 mg, 81 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,43 (s, 1 H) 12,99 (s, 1 H) 10,26 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,11 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 1,28 (s, 9 H).

Exemplo 46



N-[2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-
piridazinil]carbonil]glicina

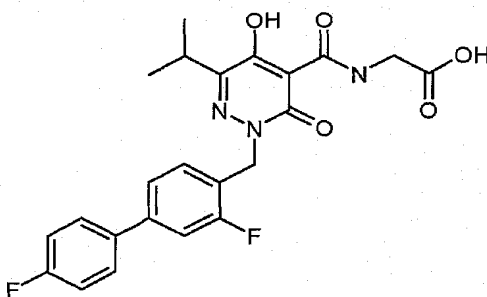
46a) 2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinocarboxilato de etila. A uma solução de 5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinocarboxilato de etila (9,5 g, 42,0 mmols) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (250 ml) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo, 2,52 g, 63,0 mmols) em porções. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 45 minutos e depois novamente esfriada a 0 °C e brometo de 4-bromo-2-fluorobenzila (12,38 g, 46,2 mmols) foi adicionado às porções. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 2,5 horas depois extinta com HCl 1 N (10 ml) e diluída com água (30 ml). A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2 × 100 ml), as camadas orgânicas combinadas e lavadas com água (100 ml) e salmoura (100 ml), secas em sulfato de magnésio, filtradas e os solventes removidos com evaporação rotatória. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna instantânea (acetato de etila em hexanos 10 a 100 %) para fornecer o produto bruto (8 g, ~75 % puro, 35 % de rendimento) como um sólido amarelo claro. O material foi purificado por HPLC em fase reversa (C18, acetonitrila/formiato de amônio aquoso 0,3 M, 75 a 90 %) para fornecer o composto do título como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H) 1,26 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 3,09 - 3,17 (m, 1 H) 4,26 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 7,21 (t, *J* = 8,08 Hz, 1 H) 7,40 (dd, *J* = 8,34, 1,77 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J* = 9,73, 1,89 Hz, 1 H) 12,31 (s, 1 H). MS(ES+) *m/e* 413 [M+H]⁺.

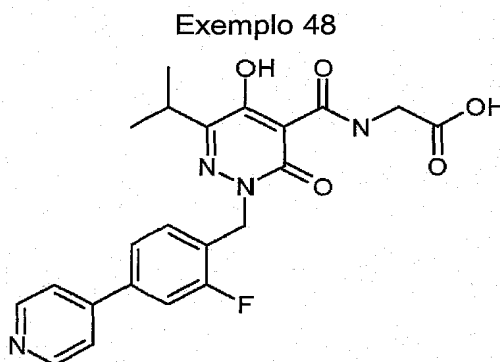
46b) *N*-[2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. A um frasco de fundo redondo de 500 mL foram adicionados 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (9 g, 21,78 mmols) e glicina, sal de sódio (5,28 g, 54,4 mmols) em 2-metoxietanol (150 ml) e a mistura foi submetida ao refluxo a 135 °C durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml) e acidificada com HCl 1 N para fornecer um precipitado branco amarelado que foi coletado por filtração e lavado com água, hexanos e éter para fornecer *N*-[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina (7,20 g, 16,20 mmols, 74,4 % de rendimento). O material 98 % puro foi recristalizado em etanol para produzir 7,0 g de pó cristalino branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,91 (s, 1 H), 12,97 (s, 1 H), 10,11 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 7,58 (dd, *J* = 9,60, 2,02 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,21, 1,64 Hz, 1 H), 7,25 (t, *J* = 8,21 Hz, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,16 (sept, *J* = 6,85, 6,69 Hz, 1 H), 1,16 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) *m/e* 444 [M+H]⁺.

Exemplo 47



N-{[2-[(3,4'-Difluoro-4-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 46(b), 40 mg, 0,09 mmol), ácido 4-fluorobenzenoborônico (15,2 mg, 0,11 mmol), carbonato de potássio (38 mg, 0,272 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (3 mg, 2,7 μ mols), 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 25 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (23,5 mg, 0,051 mmol, 57 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,91 (s, 1 H), 12,96 (s, 1 H), 10,15 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 7,69 - 7,80 (m, 2 H), 7,55 (dd, *J* = 11,62, 1,77 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 8,08, 1,77 Hz, 1 H), 7,23 - 7,38 (m, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 1,19 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) *m/e* 458 [M+H]⁺.

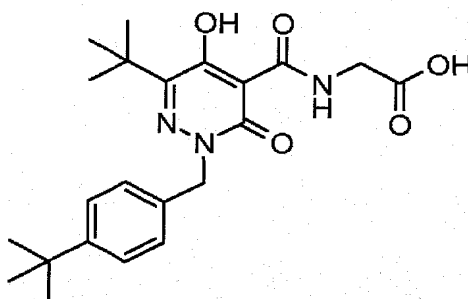


N-{[2-[(2-Fluoro-4-(4-piridinil)fenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 46(b), 40 mg, 0,09 mmol), ácido (4-nitrofenil)borônico (18,1 mg, 0,11 mmol), carbonato de potássio (38 mg, 0,272 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (3 mg, 2,7 μ mols), 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 15 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (10 mg, 0,023 mmol, 25 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,93 (s, 1 H), 12,99 (s, 1 H), 10,13 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H), 8,73 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 7,91 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 7,81 (dd, *J* = 11,37, 1,52 Hz, 1 H), 7,70

(dd, $J = 8,08$, 1,52 Hz, 1 H), 7,43 (t, $J = 8,08$ Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 4,10 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 1,19 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 441 [M+H]⁺.

Exemplo 49

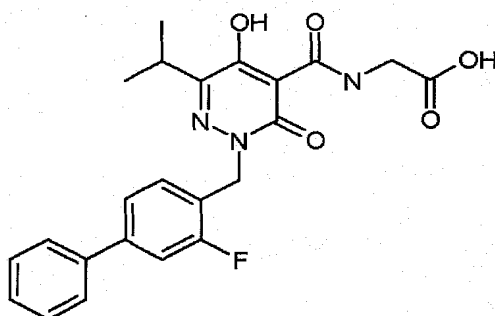


N-[(6-(1,1-Dimetiletil)-2-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

49a) 6-(1,1-Dimetiletil)-2-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (42 mg, 1,00 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 45c) (100 mg, 0,42 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 4-*terc*-butilbenzila (0,08 mL, 0,42 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 20 a 50 %) para fornecer o composto do título (116 mg, 72 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,56 (s, 1 H) 7,36 (ddd, $J = 8,46$, 2,15, 2,02 Hz, 2 H) 7,23 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 4,27 (q, $J = 7,16$ Hz, 2 H) 1,33 (s, 9 H) 1,22 - 1,29 (m, 12 H).

49b) N-[(6-(1,1-Dimetiletil)-2-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (54 mg, 0,55 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 49a) (107 mg, 0,28 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (68 mg, 59 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,36 (s, 1 H) 12,98 (s, 1 H) 10,30 (t, $J = 5,43$ Hz, 1 H) 7,37 (ddd, $J = 8,46$, 2,15, 2,02 Hz, 2 H) 7,25 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 4,09 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 1,35 (s, 9 H) 1,25 (s, 9 H).

Exemplo 50

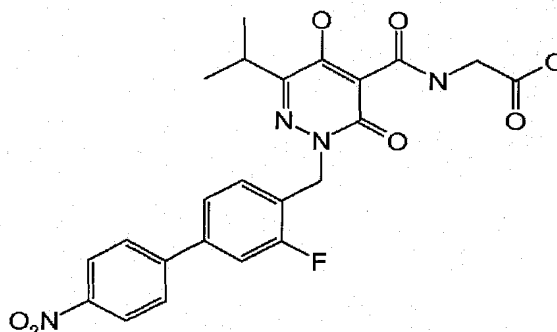


N-{[2-[(3-Fluoro-4-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

- 5 (exemplo 46(b), 40 mg, 0,09 mmol), ácido fenilborônico (13,2 mg, 0,11 mmol), carbonato de potássio (38 mg, 0,272 mmol), tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (3 mg, 2,7 μ mols), 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes
- 10 removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 15 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (10 mg, 0,023 mmol, 25 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) d ppm 15,91 (s, 1 H), 12,97 (br s, 1 H), 10,16 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 7,33 Hz, 2 H), 7,55 (dd, *J* = 11,62, 1,52 Hz, 1 H), 7,51 - 7,43 (m, 3 H), 7,38 - 7,42
- 15 (m, 1 H), 7,35 (t, *J* = 7,96 Hz, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 3,18 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 1,19 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) *m/e* 440 [M+H]⁺.

Exemplo 51

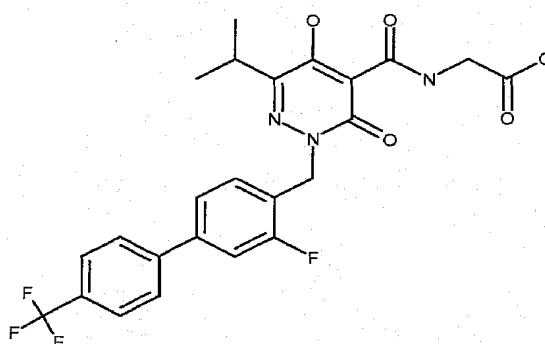


N-{[2-[(3-Fluoro-4'-nitro-4-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

- 20 A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 46(b), 1 g, 2,261 mmols), ácido 4-nitrobenzenborônico (0,377 g, 2,261 mmols), carbonato de potássio (0,938 g, 6,78 mmols), tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (0,078 g,

0,068 mmol), 1,4-Dioxano (5 ml) e Água (1,667 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (10 ml) e acidificada com HCl 1 N para fornecer um precipitado branco amarelado que foi coletado por filtração. A mistura de produtos foi purificada por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 100 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (450 mg, 0,920 mmol, 40,7 % de rendimento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,93 (s, 1 H), 12,97 (br s, 1 H), 10,14 (t, J = 5,68 Hz, 1 H), 8,30 (td, J = 9,16, 2,65, 2,34 Hz, 2 H), 8,01 (td, J = 9,16, 2,65, 2,34 Hz, 2 H), 7,73 (dd, J = 11,37, 1,77 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 7,96, 1,89 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 7,96 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,10 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,19 (sept, J = 6,86 Hz, 1 H), 1,19 (d, J = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 485 [M+H] $^+$.

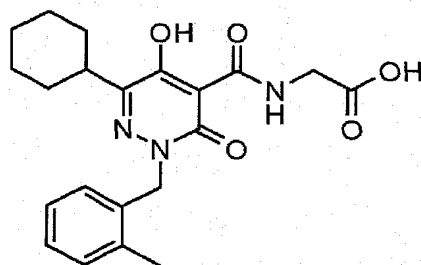
Exemplo 52



N-([2-([3-Fluoro-4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-([2-([4-bromo-2-fluorofenil]metil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina (exemplo 46(b), 40 mg, 0,09 mmol), ácido (4-trifluorometil-fenil)borônico (18,1 mg, 0,11 mmol), carbonato de potássio (38 mg, 0,272 mmol), e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (3 mg, 2,7 μmols), 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi seca em MgSO_4 , filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 15 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (25 mg, 0,049 mmol, 55 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,88 (s, 1 H), 12,95 (s, 1 H), 10,15 (t, J = 6,06 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,67 (dd, J = 11,37, 1,77 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 7,96, 1,89 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 7,96 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,09 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 1,19 (d, J = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 508 [M+H] $^+$.

Exemplo 53



N-({6-Cicloexil-5-hidróxi-2-[(2-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina

53a) 3-{2-[1-Cicloexil-2-(etilóxi)-2-oxoetilideno]hidrazino}-3-oxopropionato de etila.

Uma solução de oxilato de dietila (4,1 mL, 30,0 mmols) em THF (50 mL) foi esfriada a -78 °C. Brometo de cicloexil magnésio (solução 1,0 M em THF, 36 mL, 36,0 mmols) foi adicionado às gotas e a solução agitada sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1,5 h a -78 °C. A reação foi levada a 0 °C e extinta com HCl 6 N. Et₂O e H₂O foram adicionados e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com Et₂O várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOH (20 mL) e particionado entre dois frascos de micro-ondas. 3-Hidrazino-3-oxopropionato de etila (2,41 g, 18,0 mmols) e AcOH catalítico (0,2 mL, 3,50 mmols) foram adicionados a cada frasco. As reações foram aquecidas no micro-ondas a 150 °C durante 1 h. As reações foram esfriadas e combinadas em um frasco de fundo redondo. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi submetido à azeotropia com Tolueno várias vezes. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 10 a 30 %) para fornecer o composto do título (1,93 g, 21 % em 2 etapas). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,44 - 11,78 (m, 1 H) 3,99 - 4,34 (m, 4 H) 3,44 - 3,67 (m, 2 H) 2,52 - 2,63 (m, 1 H) 1,52 - 1,84 (m, 5 H) 1,04 - 1,37 (m, 11 H).

53b) 6-Cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. KHMDS

(1,24 g, 6,19 mmols) foi adicionado em várias porções a uma solução do composto do exemplo 53a) (1,29 g, 4,13 mmols) em 1,4-dioxano na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 3 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e HCl 6 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado várias vezes com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (795 mg, 72 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,64 (s, 1 H) 12,29 (s, 1 H) 4,28 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 2,69 - 2,88 (m, 1 H) 1,60 - 1,88 (m, 5 H) 1,29 - 1,41 (m, 4 H) 1,27 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 0,97 - 1,24 (m, 1 H).

53c) 6-Cicloexil-5-hidróxi-2-[(2-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (38 mg, 0,94 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 53b) (100 mg, 0,38 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (1,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-metilbenzila (0,05 mL, 0,38 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante

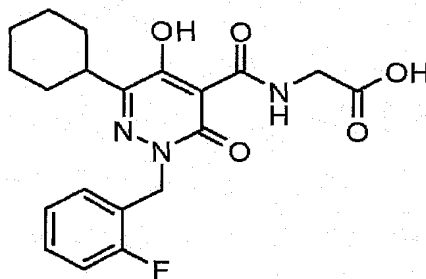
3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 30 %) para fornecer o composto do título (88 mg, 62 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,22 (s, 1 H) 7,06 - 7,22 (m, 3 H) 7,01 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 4,26 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 2,77 - 2,91 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 1,55 - 1,89 (m, 5 H) 1,28 - 1,42 (m, 4 H) 1,25 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,05 - 1,23 (m, 1 H).

53d)

N-(6-Cicloexil-5-hidróxi-2-[(2-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil}carbonil)glicina. Glicina, sal de sódio (45 mg, 0,46 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 53c) (86 mg, 0,23 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (43 mg, 47 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,87 (s, 1 H) 12,97 (s, 1 H) 10,19 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 7,08 - 7,25 (m, 3 H) 7,02 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 4,10 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 2,80 - 2,94 (m, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 1,63 - 1,91 (m, 5 H) 1,12 - 1,45 (m, 5 H).

Exemplo 54



N-(6-Cicloexil-2-[(2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina

54a)

6-Cicloexil-2-[(2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (38 mg, 0,94 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 53b) (100 mg, 0,38 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (1,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-fluorobenzila (0,05 mL, 0,38 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 30 %) para fornecer o composto do título (64 mg, 45 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-

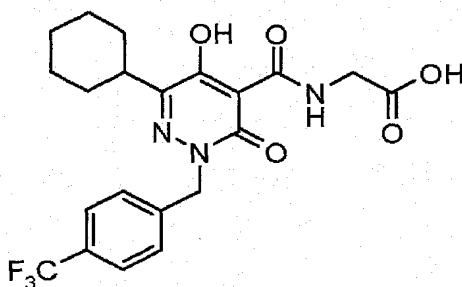
d_6) δ ppm 12,27 (s, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 4,26 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 2,78 - 2,89 (m, 1 H) 1,61 - 1,87 (m, 5 H) 1,28 - 1,40 (m, 4 H) 1,25 (t, J = 7,20 Hz, 3 H) 1,08 - 1,22 (m, 1 H).

54b)

N-[(6-Cicloexil-2-[(2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

5 piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (32 mg, 0,33 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 54a) (61 mg, 0,16 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e
10 Hexanos para fornecer o composto do título (30 mg, 46 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,90 (s, 1 H) 12,96 (s, 1 H) 10,14 (t, J = 5,68 Hz, 1 H) 7,31 - 7,41 (m, 1 H) 7,11 - 7,29 (m, 3 H) 5,30 (s, 2 H) 4,09 (d, J = 5,56 Hz, 2 H) 2,78 - 2,93 (m, 1 H) 1,61 - 1,91 (m, 5 H) 1,08 - 1,44 (m, 5 H).

Exemplo 55



15

N-[(6-Cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina

55a)

6-Cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-diidro-4-

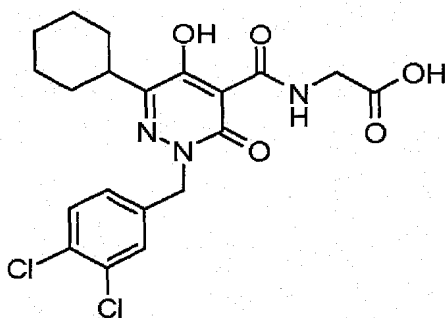
piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (38 mg, 0,94 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 53b) (100 mg, 0,38 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (1,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 4-(trifluorometil)-benzila (90 mg, 0,38 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As
25 camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 30 %) para fornecer o composto do título (103 mg, 64 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,30 (s, 1 H) 7,72 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,46 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 4,26 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 2,79 - 2,89 (m, 1 H) 1,61 - 1,90 (m, 5 H) 1,29 - 1,44 (m, 4 H)
30 1,25 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,12 - 1,22 (m, 1 H).

55b)

N-[(6-Cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2-{[4-(trifluorometil)fenil]-metil}-2,3-diidro-4-

piridazinil}carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (45 mg, 0,47 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 55a) (99 mg, 0,23 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (49 mg, 47 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,40 (br s, 1 H) 7,70 (d, *J* = 8,08 Hz, 2 H) 7,46 (d, *J* = 8,08 Hz, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 3,93 (d, *J* = 5,31 Hz, 2 H) 2,81 - 2,97 (m, 1 H) 1,61 - 1,90 (m, 5 H) 1,12 - 1,45 (m, 5 H).

Exemplo 56



N-({6-Cicloexil-2-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil}glicina

56a)

6-Cicloexil-2-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (38 mg, 0,94 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 53b) (100 mg, 0,38 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (1,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 3,4-diclorobenzila (0,07 mL, 0,48 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 35 %) para fornecer o composto do título (113 mg, 70 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,32 (s, 1 H) 7,62 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J* = 8,34, 2,02 Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 4,26 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 2,78 - 2,91 (m, 1 H) 1,62 - 1,87 (m, 5 H) 1,29 - 1,44 (m, 4 H) 1,25 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,13 - 1,22 (m, 1 H).

56b)

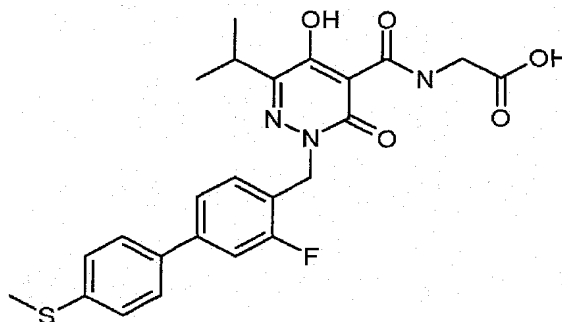
N-({6-Cicloexil-2-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil}carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (44 mg, 0,45 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 56a) (96 mg, 0,23 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e

Hexanos para fornecer o composto do título (77 mg, 74 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,91 (s, 1 H) 12,98 (s, 1 H) 10,12 (t, $J = 5,56$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H) 7,26 (dd, $J = 8,34, 2,02$ Hz, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 4,09 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H) 2,76 - 2,93 (m, 1 H) 1,62 - 1,93 (m, 5 H) 1,10 - 1,50 (m, 5 H).

5

Exemplo 57



N-{[2-{[3-Fluoro-4'-(metiltio)-4-bifenilil]metil}-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

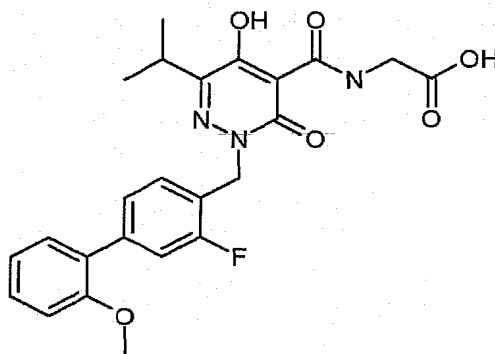
A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-{(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

10 (exemplo 46(b), 75 mg, 0,17 mmol), ácido [4-(metiltio)fenil]borônico (34 mg, 0,20 mmol), carbonato de potássio (70 mg, 0,51 mmol), e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (6 mg, 5 μmol s), 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em

15 MgSO_4 , filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por c18 em fase reversa de baixa pressão (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 15 a 95 %) para fornecer o composto do título (5 mg, 0,010 mmol, 6 % de rendimento) como um pó branco amarelado. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,92 (s, 1 H), 12,95 (s, 1 H), 10,16 (t, $J = 5,43$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 7,54 (dd, $J =$

20 11,62, 1,52 Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J = 7,96, 1,64$ Hz, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 4,10 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H), 3,31 - 3,34 (m, 3 H), 3,18 (m, 1 H), 1,19 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

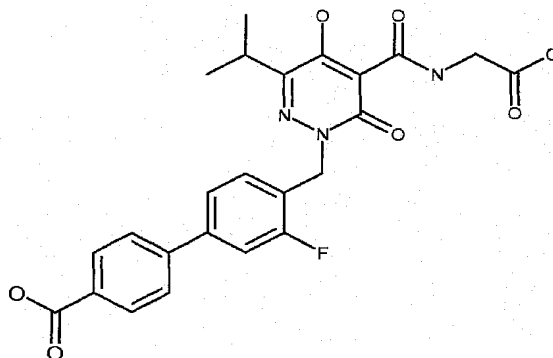
Exemplo 58



N-{[2-{[3-Fluoro-2'-(metilóxi)-4-bifenilil]metil}-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-{[4-bromo-2-fluorofenil]metil}-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 46(b), 75 mg, 0,17 mmol), ácido 2-metoxifenilborônico (31 mg, 0,20 mmol), carbonato de potássio (70 mg, 0,51 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (6 mg, 5 μ mols), 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 15 a 95 %) para fornecer o composto do título (25 mg, 0,053 mmol, 31 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,91 (s, 1 H), 12,93 (br s, 1 H), 10,16 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 7,23 - 7,41 (m, 5 H), 7,12 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,03 (dt, *J* = 7,39, 0,88 Hz, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,19 (sept, *J* = 6,86 Hz, 1 H), 1,20 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) *m/e* 470 [M+H]⁺.

Exemplo 59

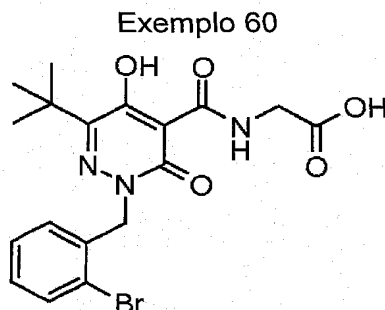


Ácido 4'-{[5-{[(carboximetil)amino]carbonil}-4-hidróxi-3-(1-metiletil)-6-oxo-1(6*H*)-piridazinil]metil}-3'-fluoro-4-bifenilcarboxílico

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-{[4-bromo-2-fluorofenil]metil}-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 46(b), 75 mg, 0,17 mmol), ácido 4-carboxibenzenoborônico (34 mg, 0,20 mmol), carbonato de potássio (70 mg, 0,51 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (6 mg, 5 μ mols), 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 15 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (20 mg, 0,041 mmol, 24 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,93 (s, 1 H), 13,03 (br s, 2

H), 10,15 (t, $J = 5,43$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 7,83 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 7,64 (dd, $J = 11,37, 1,77$ Hz, 1 H), 7,57 (dd, $J = 7,96, 1,64$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J = 7,96$ Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,10 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H), 3,19 (sept, $J = 6,86$ Hz, 1 H), 1,19 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H). MS(ES⁺) m/e 484 [M+H]⁺.

5



N-([2-[(2-Bromofenil)metil]-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

60a)

N-([2-[(2-Bromofenil)metil]-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

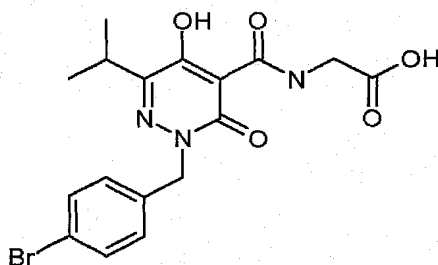
piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (37 mg, 0,92 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 45c) (100 mg, 0,42 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (1,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-bromobenzila (104 mg, 0,42 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 10 a 30 %) para fornecer o composto do título (96 mg, 56 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,68 (s, 1 H) 7,65 (dd, $J = 8,08, 1,26$ Hz, 1 H) 7,36 (td, $J = 7,52, 1,14$ Hz, 1 H) 7,25 (td, $J = 7,64, 1,64$ Hz, 1 H) 7,11 (dd, $J = 7,71, 1,64$ Hz, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 4,29 (q, $J = 7,16$ Hz, 2 H) 1,25 (s, 9 H) 1,23 - 1,30 (m, 3 H).

60b)

N-([2-[(2-Bromofenil)metil]-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (44 mg, 0,45 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 60a) (93 mg, 0,23 mmol) em 2-metoxietanol (2 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (29 mg, 29 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,43 (s, 1 H) 12,99 (s, 1 H) 10,26 (t, $J = 5,18$ Hz, 1 H) 7,67 (dd, $J = 7,96, 1,14$ Hz, 1 H) 7,37 (td, $J = 7,58, 1,26$ Hz, 1 H) 7,27 (td, $J = 7,71, 1,77$ Hz, 1 H) 7,16 (dd, $J = 7,71, 1,64$ Hz, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 4,11 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H) 1,27 (s, 9 H).

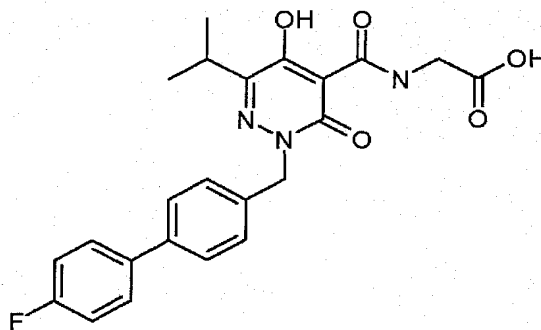
Exemplo 61



N-{[2-[(4-Bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A uma solução de 5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazincarboxilato de etila (exemplo 46a, 1,32 g, 5,83 mmols) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (30 ml) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (0,5 g, 14,58 mmols) em porções. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 30 minutos e depois novamente esfriada a 0 °C e brometo de 4-bromobenzila (1,46 g, 5,83 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas, depois extinta com HCl 1 N (10 ml). A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2 × 50 ml), as camadas orgânicas combinadas, secas em Sulfato de magnésio, filtradas e os solventes removidos com evaporação rotatória. O resíduo bruto foi dissolvido em 2-metoxietanol (10 ml), colocado em um tubo de micro-ondas de 20 ml e glicina, sal de sódio (0,75 g, 7,7 mmols) foi adicionada. A mistura foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos, diluída com água (15 ml) e acidificada com HCl 1 N para causar um precipitado. O precipitado foi coletado por filtração e seco para fornecer o produto como um sólido branco amarelado (0,750 g, 1,77 mmol, 30,3 %) RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,89 (s, 1 H), 12,97 (s, 1 H), 10,16 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,26 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 1,19 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) *m/e* 425 [M+H]⁺.

Exemplo 62

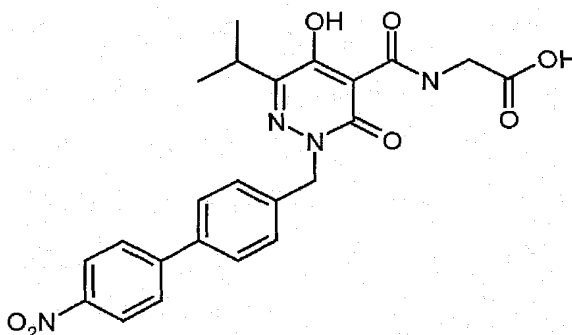


N-{[2-[(4'-Fluoro-4-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(4-bromofenil)metil]-5-hidroxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 61, 40 mg, 0,094 mmol), ácido 4-fluorobenzenoborônico (14 mg, 0,10 mmol), carbonato de potássio (40 mg, 0,290 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (6 mg, 5 μmols) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e

Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos, diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 15 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (16,6 mg, 0,038 mmol, 40 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,88 (s, 1 H), 12,99 (br s, 1 H), 10,20 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 2 H), 7,62 (d, *J* = 8,08 Hz, 2 H), 7,39 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,23 - 7,33 (m, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 3,20 (sept, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 1,22 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) *m/e* 440 [M+H]⁺.

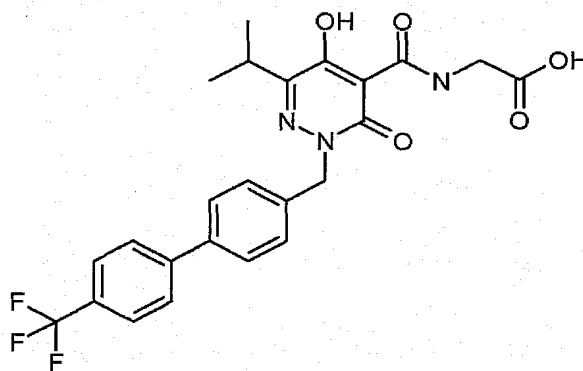
Exemplo 63



N-({5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-2-[(4'-nitro-4-bifenilil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(4-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 61, 40 mg, 0,094 mmol), ácido 4-nitrobenzenoborônico (19 mg, 0,10 mmol), carbonato de potássio (40 mg, 0,290 mmol), e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (6 mg, 5 μmols) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos, diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 15 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (16,8 mg, 0,036 mmol, 38 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,90 (s, 1 H), 12,96 (br s, 1 H), 10,19 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H), 8,30 (ddd, *J* = 9,09, 2,53, 2,27 Hz, 2 H), 7,95 (ddd, *J* = 9,35, 2,53, 2,27 Hz, 2 H), 7,78 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,45 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,20 (qq, *J* = 7,07, 6,87 Hz, 1 H), 1,22 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) *m/e* 467 [M+H]⁺.

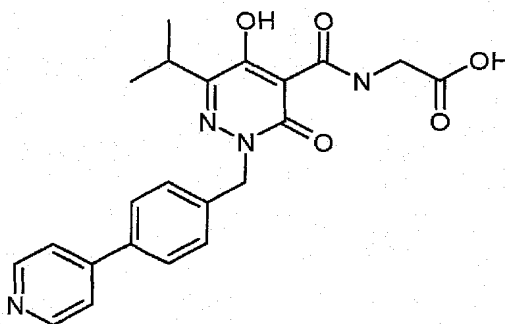
Exemplo 64



N-[(5-Hidroxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-[2-[(4-bromofenil)metil]-5-hidroxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina (exemplo 61, 40 mg, 0,094 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilborônico (22 mg, 0,10 mmol), carbonato de potássio (40 mg, 0,290 mmol), e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (6 mg, 5 μ mol) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos, diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 15 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (17,1 mg, 0,035 mmol, 37 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,89 (s, 1 H), 12,98 (br s, 1 H), 10,19 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H), 7,88 (d, 2 H), 7,81 (d, 2 H), 7,72 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,43 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,20 (sept, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 1,22 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) *m/e* 490 [M+H]⁺.

Exemplo 65

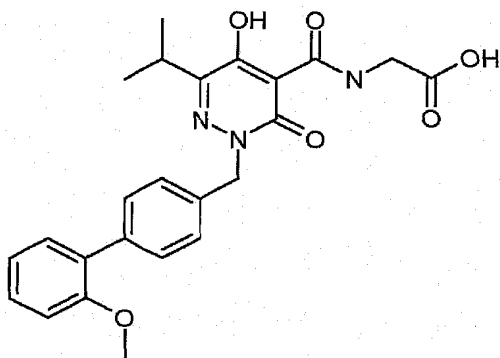


N-[(5-Hidroxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-[4-(4-piridinil)fenil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-[2-[(4-bromofenil)metil]-5-hidroxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina (exemplo 61, 40 mg, 0,094 mmol), ácido 4-piridinilborônico (14 mg, 0,10 mmol), carbonato de potássio (40 mg, 0,290 mmol), e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (6 mg, 5 μ mol) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água

(0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos, diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 15 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (11,0 mg, 0,026 mmol, 28 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,91 (s, 1 H), 13,01 (s, 1 H), 10,17 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 8,80 (d, *J* = 6,32 Hz, 2 H), 8,04 (d, *J* = 6,32 Hz, 2 H), 7,91 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 1,22 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) *m/e* 423 [M+H]⁺.

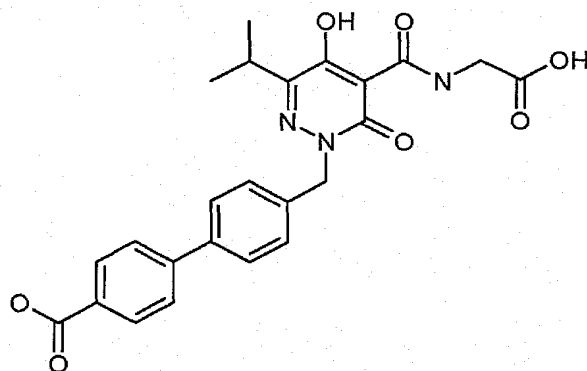
Exemplo 66



N-[5-Hidroxi-6-(1-metiletil)-2-[(2'-(metilóxi)-4-bifenilil]metil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(4-bromofenil)metil]-5-hidroxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina (exemplo 61, 40 mg, 0,094 mmol), ácido 2-metoxifenilborônico (17,2 mg, 0,10 mmol), carbonato de potássio (40 mg, 0,290 mmol), e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (6 mg, 5 μmols) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos, diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 15 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (15,0 mg, 0,033 mmol, 35 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,88 (s, 1 H), 12,97 (s, 1 H), 10,21 (t, *J* = 5,94 Hz, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 2 H), 7,31 - 7,37 (m, 3 H), 7,26 (dd, *J* = 7,58, 1,77 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,01 (dt, *J* = 7,45, 1,01 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,20 (m, 1 H), 1,23 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) *m/e* 452 [M+H]⁺.

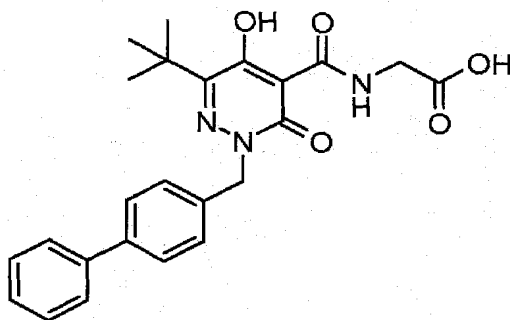
Exemplo 67



Ácido 4'--[5-[[[(carboximetil)amino]carbonil]-4-hidróxi-3-(1-metiletil)-6-oxo-1(6H)-piridazinil]metil]-4-bifenilcarboxílico

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-[2-[(4-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 61, 40 mg, 0,094 mmol), ácido 4-carboxibenzenoborônico (19 mg, 0,10 mmol), carbonato de potássio (40 mg, 0,290 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (6 mg, 5 μ mols) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos, diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 15 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (16,0 mg, 0,034 mmol, 36 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,89 (s, 1 H), 12,99 (br s, 1 H), 10,19 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H), 8,01 (m, 2 H), 7,78 (m, 2 H), 7,72 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,42 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,20 (qq, *J* = 6,85, 6,69 Hz, 1 H), 1,22 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) *m/e* 466 [M+H]⁺.

Exemplo 68



N-[2-(4-Bifenililmetil)-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina
68a)

2-(4-Bifenililmetil)-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (34 mg, 0,86 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 45c) (94 mg, 0,39 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (1,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e 4-(bromometil)-bifenila (97 mg, 0,39 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h

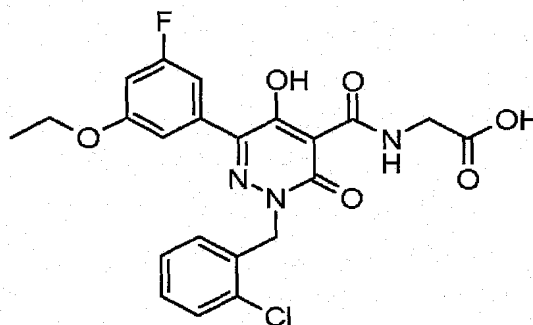
seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 20 a 50 %) para fornecer o composto do título (108 mg, 68 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,60 (s, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 4 H) 7,31 - 7,51 (m, 5 H) 5,17 (s, 2 H) 4,28 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 1,33 (s, 9 H) 1,27 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H).

68b)

N-{[2-(4-Bifenilimetil)-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina.

Glicina, sal de sódio (52 mg, 0,53 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 68a) (108 mg, 0,27 mmol) em 2-metoxietanol (2 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos. O produto foi purificado por recristalização a partir de AcOH quente para fornecer o composto do título (44 mg, 37 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,40 (s, 1 H) 12,97 (s, 1 H) 10,31 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 4 H) 7,39 - 7,50 (m, 4 H) 7,31 - 7,39 (m, 1 H) 5,28 (s, 2 H) 4,11 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 1,36 (s, 9 H).

Exemplo 69



N-{[2-[(2-Clorofenil)metil]-6-[3-(etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

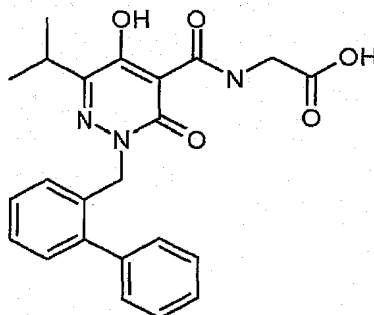
69a) 6-[3-(Etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. KHMDS (7,28 g, 36,50 mmols) foi adicionado em várias porções a uma solução do composto do exemplo 30a) (5,00 g, 14,60 mmols) em 1,4-dioxano (55 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 3 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer uma mistura do composto do exemplo 30b) e do composto do título. O produto foi purificado por HPLC em fase reversa preparativa (NH₄OAc (aq) 80 %, pH 6,8) para fornecer o composto do título (263 mg, 6 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,11 (s, 1 H) 7,01 - 7,13 (m, 2 H) 6,91 (dt, *J* = 10,93, 2,37 Hz, 1 H) 4,31 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,07 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 1,34 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H) 1,29 (t, *J* =

7,07 Hz, 3 H).

69b) 2-[(2-Clorofenil)metil]-6-[3-(etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (31 mg, 0,78 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 69a) (100 mg, 0,31 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (1,5 mL) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-clorobenzila (0,04 mL, 0,31 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 25 a 55 %) para fornecer o composto do título (69 mg, 50 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,47 - 7,54 (m, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,03 - 7,10 (m, 2 H) 6,91 (dt, *J* = 11,05, 2,31 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,30 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,04 (q, *J* = 6,82 Hz, 2 H) 1,33 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H) 1,28 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H).

69c) *N*-[2-[(2-Clorofenil)metil]-6-[3-(etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (29 mg, 0,30 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 69b) (66 mg, 0,15 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 1,5 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado seguido por HCl 1 N para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título (61 mg, 86 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,02 (s, 1 H) 10,19 (t, *J* = 5,18 Hz, 1 H) 7,52 (dd, *J* = 7,71, 1,64 Hz, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 6,95 (dt, *J* = 11,05, 2,31 Hz, 1 H) 5,46 (s, 2 H) 4,14 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 4,04 (q, *J* = 6,99 Hz, 2 H) 1,33 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H).

Exemplo 70



N-[2-(2-Bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

70a) 2-(2-Bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. A uma solução de 5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (exemplo 46(a), 125 mg, 0,55 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (5 ml) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (55 mg, 0,138 mmol) em porções. A

mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 45 minutos e depois novamente esfriada a 0 °C e brometo de 2-fenilbenzila (101 μ l, 0,55 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 3 horas, depois extinta com HCl 1 N (3 ml), e extraída com acetato de etila (2 $\times$ 20 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secas em Sulfato de magnésio, filtradas e os solventes removidos com evaporação rotatória. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna instantânea (acetato de etila em hexanos 10 a 100 %) para fornecer o composto do título, 2-(2-bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (126 mg, 0,32 mmol, 58 % de rendimento) como um óleo amarelo claro que foi usado imediatamente na etapa seguinte.

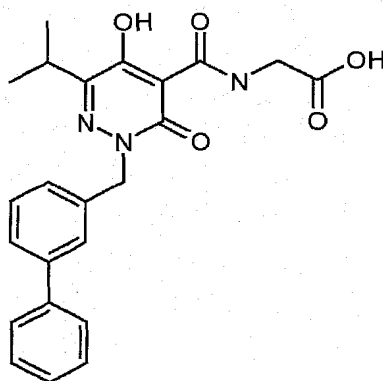
MS(ES+) m/e 393 [M+H]⁺.

70b)

N-{[2-(2-Bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina.

A um tubo de micro-ondas de 20 ml foram adicionados o produto do exemplo 70a) (0,125 g, 0,318 mmol) e Glicina, Sal de Sódio (0,046 g, 0,477 mmol) em 2-metoxietanol (2 ml) e a mistura foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (4 ml) e acidificada com HCl 1 N. A solução aquosa gelatinosa foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 25 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (84,0 mg, 0,199 mmol, 62 % de rendimento) como um pó branco amarelado. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,83 (s, 1 H), 12,94 (s, 1 H), 10,09 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H), 7,29 - 7,50 (m, 7 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,07 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,13 (sept, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 1,13 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 422 [M+H]⁺.

Exemplo 71



N-{[2-(3-Bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

71a)

2-(3-Bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila.

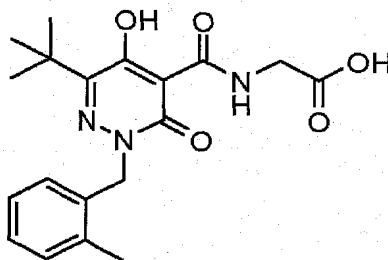
A uma solução de 5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (exemplo 46(a), 0,125 g, 0,55 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (5 ml) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (0,055 g, 0,138 mmol) em porções. A

mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 45 minutos e depois novamente esfriada a 0 °C e brometo de 3-fenilbenzila (0,137 g, 0,55 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 3 horas, depois extinta com HCl 1 N (3 ml), e extraída com acetato de etila (2 × 20 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secas em Sulfato de magnésio, filtradas e os solventes removidos com evaporação rotatória. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna instantânea (acetato de etila em hexanos 10 a 100 %) para fornecer o composto do título, 2-(2-bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (125 mg, 0,32 mmol, 58 % de rendimento) como um sólido amarelo claro que foi usado imediatamente na etapa seguinte. MS(ES+) m/e 393 [M+H]+

71b)

N-{[2-(3-Bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina. A um tubo de micro-ondas de 20 ml foram adicionados o produto do exemplo 18a (0,125 g, 0,318 mmol) e Glicina, Sal de Sódio (0,046 g, 0,477 mmol) em Metoxietanol (2 ml) e a mistura foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (4 ml), acidificada com HCl 1 N, e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 25 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título (94,0 mg, 0,223 mmol, 70 % de rendimento) como um pó branco amarelado. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,88 (s, 1 H), 12,97 (br s, 1 H), 10,19 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 7,54 - 7,70 (m, 4 H), 7,40 - 7,51 (m, 3 H), 7,37 (tt, *J* = 7,33, 1,26 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,09 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 3,19 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 1,21 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 422 [M+H]+.

Exemplo 72



N-{[6-(1,1-Dimetiletil)-5-hidróxi-2-[(2-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

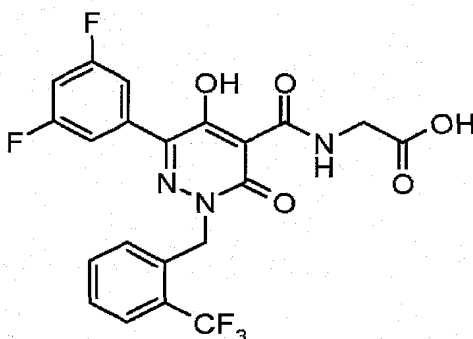
72a)

6-(1,1-Dimetiletil)-5-hidróxi-2-[(2-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (42 mg, 1,05 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 45c) (100 mg, 0,416 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (1,5 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e 1-(bromometil)-2-metilbenzeno (0,06 ml, 0,45 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante

3 h seguido por adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com H₂O e EtOAc e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 10 a 25 %) para fornecer o composto do título (74 mg, 52 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,57 (s, 1 H) 7,05 - 7,23 (m, 4 H) 5,14 (s, 2 H) 4,28 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 1,23 - 1,31 (m, 12 H).

72b) *N*-({6-(1,1-Dimetiletil)-5-hidróxi-2-[(2-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina. Glicina, sal de sódio (37 mg, 0,38 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 72a) (66 mg, 0,19 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e purificado por precipitação a partir de CH₂Cl₂/Hexanos para fornecer o composto do título como um sólido branco amarelado (54 mg, 75 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,99 (s, 1 H) 10,31 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H) 7,07 - 7,23 (m, 4 H) 5,25 (s, 2 H) 4,10 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 1,31 (s, 9 H).

Exemplo 73



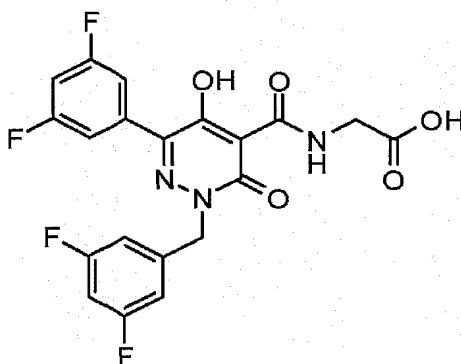
N-[(6-(3,5-Difluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

73a) 6-(3,5-Difluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (33,8 mg, 0,844 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 30b) (100 mg, 0,338 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-(trifluorometil)-benzila (0,05 ml, 0,328 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A reação foi diluída com H₂O e EtOAc e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos

30 a 70 %) para fornecer o composto do título (99 mg, 65 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,79 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H) 7,65 (t, $J = 7,58$ Hz, 1 H) 7,53 (t, $J = 7,58$ Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,36 (tt, $J = 9,25, 2,37$ Hz, 1 H) 7,23 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 4,30 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 1,28 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H).

- 5 73b) *N*-[6-(3,5-Difluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (40 mg, 0,412 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 73a) (94 mg, 0,207 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H_2O foi adicionado. A solução foi
- 10 filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H_2O e Hexanos. O produto foi purificado por recristalização a partir de CH_2Cl_2 quente para fornecer o composto do título como um sólido branco (39 mg, 39 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,03 (s, 1 H) 10,07 - 10,18 (m, 1 H) 7,81 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H) 7,64 (t, $J = 7,45$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,59 (m, 3 H) 7,41 (tt, $J = 9,32, 2,31$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H)
- 15 5,57 (s, 2 H) 4,12 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H).

Exemplo 74

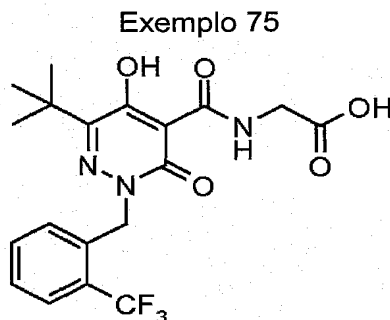


N-[6-(3,5-Difluorofenil)-2-[(3,5-difluorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

- 74a) 6-(3,5-Difluorofenil)-2-[(3,5-difluorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (34 mg, 0,850 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 30b) (100 mg, 0,338 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 3,5-difluorobenzila (0,044 ml, 0,338 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada
- 25 durante 3 h seguido por adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com H_2O e EtOAc e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 30 a 70 %) para fornecer o composto do título (98 mg, 69 %). RMN de ^1H
- 30 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,42 - 7,51 (m, 2 H) 7,37 (tt, $J = 9,32, 2,31$ Hz, 1 H) 7,19 (tt, $J =$

9,47, 2,40 Hz, 1 H) 7,01 - 7,11 (m, $J = 14,91, 6,57, 2,27$ Hz, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 4,29 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 1,28 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H).

74b) *N*-([6-(3,5-Difluorofenil)-2-[(3,5-difluorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil)glicina. Glicina, sal de sódio (45 mg, 0,464 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 74a) (98 mg, 0,232 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos. O produto foi purificado por recristalização a partir de CH₂Cl₂ quente para fornecer o composto do título como um sólido branco (53 mg, 51 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,01 (s, 1 H) 10,15 (t, $J = 5,18$ Hz, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 2 H) 7,41 (tt, $J = 9,25, 2,37$ Hz, 1 H) 7,19 (tt, $J = 9,47, 2,27$ Hz, 1 H) 7,05 - 7,15 (m, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 4,13 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H).



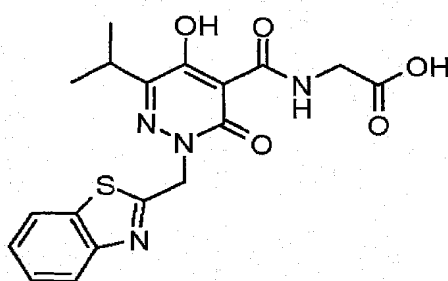
N-([6-(1,1-Dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

75a) 6-(1,1-Dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (41,6 mg, 1,041 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 45c) (100 mg, 0,416 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-(trifluorometil)-benzila (99 mg, 0,416 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido por adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com H₂O e EtOAc e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 10 a 25 %) para fornecer o composto do título como um óleo incolor (129 mg, 78 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,72 (s, 1 H) 7,77 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H) 7,65 (t, $J = 7,45$ Hz, 1 H) 7,52 (t, $J = 7,58$ Hz, 1 H) 7,17 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 4,29 (q, $J = 7,16$ Hz, 2 H) 1,20 - 1,32 (m, 12 H).

75b) *N*-([6-(1,1-Dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-diidro-

4-piridazinil)carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (61 mg, 0,629 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 75a) (125 mg, 0,314 mmol) em 2-metoxietanol (2 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto como uma goma castanha. A goma foi filtrada e lavada com H₂O e Hexanos. O produto foi purificado por recristalização a partir de CH₂Cl₂ quente para fornecer o composto do título como um sólido branco (103 mg, 77 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,98 (s, 1 H) 10,23 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,64 (t, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,53 (t, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 7,21 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 5,43 (s, 2 H) 4,10 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 1,28 (s, 9 H).

Exemplo 76



N-{[2-(1,3-Benzotiazol-2-ilmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

76a) 2-(1,3-Benzotiazol-2-ilmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

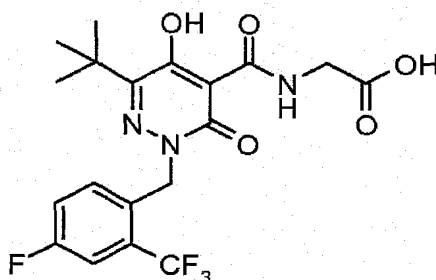
piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (53 mg, 1,326 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 14a) (120 mg, 0,530 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (3 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e 2-(bromometil)-1,3-benzotiazol (112 mg, 0,491 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 35 a 60 %) para fornecer o composto do título como um óleo laranja (61 mg, 0,163 mmol, 31 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,48 (s, 1 H) 8,05 - 8,11 (m, 1 H) 7,97 - 8,02 (m, 1 H) 7,52 (ddd, *J* = 8,21, 7,20, 1,26 Hz, 1 H) 7,44 (td, *J* = 7,58, 1,26 Hz, 1 H) 5,59 (s, 2 H) 4,27 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 3,20 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 1,26 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,19 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

76b) N-{[2-(1,3-Benzotiazol-2-ilmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (29 mg, 0,299 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 76a) (56 mg, 0,150 mmol) em 2-metoxietanol (2,5 ml) na

temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos. O produto foi purificado por precipitação a partir de CH₂Cl₂/Hexanos para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (41 mg, 68 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H) 3,14 - 3,29 (m, 1 H) 4,10 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 5,70 (s, 2 H) 7,41 - 7,48 (m, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 1 H) 7,96 - 8,04 (m, 1 H) 8,06 - 8,12 (m, 1 H) 10,07 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H) 12,99 (s, 1 H) 16,06 (s, 1 H).

Exemplo 77



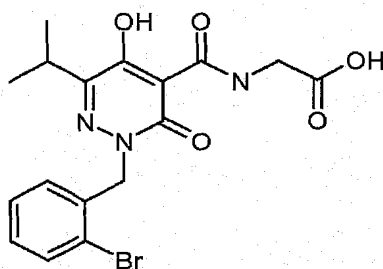
10 N-[(6-(1,1-Dimetiletil)-2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

77a) 6-(1,1-Dimetiletil)-2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (46 mg, 1,150 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 45c) (110 mg, 0,458 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2,5 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e 4-fluoro-brometo de 2-(trifluorometil)-benzila (118 mg, 0,458 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 25 a 50 %) para fornecer o composto do título como um óleo incolor (136 mg, 71 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,71 (s, 1 H) 7,68 (dd, *J* = 9,35, 2,78 Hz, 1 H) 7,54 (td, *J* = 8,53, 2,65 Hz, 1 H) 7,30 (dd, *J* = 8,72, 5,43 Hz, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 4,29 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 1,27 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,24 (s, 9 H).

77b) N-[(6-(1,1-Dimetiletil)-2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (27 mg, 0,365 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 77a) (75 mg, 0,180 mmol) em 2-metoxietanol (2 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e H₂O adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N adicionado para precipitar o produto. O sólido foi filtrado,

depois redissolvido em uma solução de NaOH 1 N em MeOH/THF. Depois de agitar durante 1 h na temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida e H₂O foi adicionado. HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto, que foi filtrado como uma goma castanha. A goma foi dissolvida em CH₂Cl₂ quente e a solução concentrada para fornecer o composto do título como um sólido branco amarelado (60 mg, 75 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,23 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J* = 9,09, 2,78 Hz, 1 H) 7,53 (td, *J* = 8,46, 2,78 Hz, 1 H) 7,34 (dd, *J* = 8,59, 5,31 Hz, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 4,09 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 1,26 (s, 9 H).

Exemplo 78



N-{[2-[(2-Bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

78a)

2-[(2-Bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinocarboxilato de etila. A uma solução de 5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (exemplo 46(a), 3 g, 13,26 mmols) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (50 ml) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (0,796 g, 19,89 mmols) em porções. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 45 minutos e depois novamente esfriada a 0 °C e 2-bromobenzilbrometo (3,31 g, 13,26) foi adicionado às porções. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 2,5 horas, depois extinta com HCl 1 N (10 ml) e diluída com água (30 ml). A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2 × 100 ml), as camadas orgânicas combinadas e lavadas com água (100 ml) e salmoura (100 ml), secas em Sulfato de magnésio, filtradas e os solventes removidos com evaporação rotatória. O sólido bruto foi triturado com éter e filtrado. O material sólido foi 100 % material de partida (1 g). O filtrado foi purificado por cromatografia em coluna instantânea (acetato de etila em hexanos 10 a 100 %) para fornecer o composto do título, (2-[(2-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (1,3 g, 2,96 mmols, 22,32 % de rendimento) como um sólido amarelo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,33 (br s, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 8,08, 1,26 Hz, 1 H), 7,35 (td, *J* = 7,52, 1,14 Hz, 1 H), 7,25 (td, *J* = 7,58, 1,77 Hz, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 7,83, 1,52 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,28 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 3,15 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H), 1,11 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) *m/e* 396 [M+H]⁺.

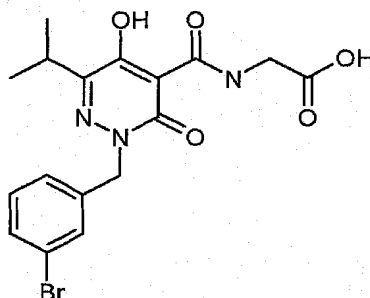
78b)

N-{[2-[(2-Bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina. A um tubo de micro-ondas de 20 ml foram adicionados 2-[(2-

bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (1,2 g, 3,04 mmols) e Glicina, Sal de Sódio (0,589 g, 6,07 mmols) em 2-metoxietanol (8 ml) e a mistura foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (10 ml) e acidificada com HCl 1 N para fornecer um precipitado branco amarelado que foi coletado por filtração e lavado com água, hexanos e éter para fornecer *N*-{[2-[(2-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (1,06 g, 2,499 mmols, 82 % de rendimento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,94 (s, 1 H), 12,99 (s, 1 H), 10,15 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H), 7,67 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,35 (td, *J* = 7,52, 1,14 Hz, 1 H), 7,26 (td, *J* = 7,58, 1,77 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J* = 7,71, 1,64 Hz, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 3,17 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 1,14 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) *m/e* 425 [M+H]⁺.

Exemplo 79



N-{[2-[(3-Bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

79a) 2-[(3-Bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. A uma solução de 5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (exemplo 46(a), 3 g, 13,26 mmols) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (50 ml) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (0,796 g, 19,89 mmols) em porções. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 45 minutos e depois novamente esfriada a 0 °C e brometo de 3-bromobenzila (3,31 g, 13,26 mmols) foi adicionado às porções. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 2,5 horas, depois extinta com HCl 1 N (10 ml) e diluída com água (30 ml). A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2 × 100 ml), as camadas orgânicas combinadas e lavadas com água (100 ml) e salmoura (100 ml), secas em Sulfato de magnésio, filtradas e os solventes removidos com evaporação rotatória. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna instantânea (acetato de etila em hexanos 10 a 100 %) para fornecer o composto do título, (2-[(3-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (890 mg, 1,801 mmol, 13,58 % de rendimento) como um sólido amarelo claro. O produto isolado foi uma mistura 5:1 do (4-O-benzil) monoalquilado para o bisalquilado desejado (LCMS = 564). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,33 (s, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 2 H), 7,24 - 7,35 (m, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 4,26 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 3,17 (sept,

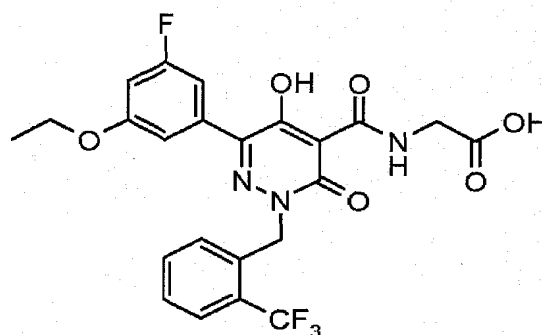
$J = 6,78$ Hz, 1 H), 1,26 (t, $J = 7,20$ Hz, 3 H), 1,16 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 396 [M+H]⁺.

79b)

N-{[2-[(3-Bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina. A um tubo de micro-ondas de 20 ml foram adicionados 2-[(3-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (700 mg, 1,771 mmol) e Glicina, Sal de Sódio (172 mg, 1,771 mmol) em Metoxietanol (8 ml) e a mistura foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (10 ml) e acidificada com HCl 1 N para fornecer um precipitado branco amarelado que foi coletado por filtração e lavado com água, hexanos e éter para fornecer *N*-{[2-[(3-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (270 mg, 0,636 mmol, 35,9 % de rendimento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,91 (s, 1 H), 12,98 (s, 1 H), 10,15 (t, $J = 5,43$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J = 1,52$ Hz, 1 H), 7,50 (dt, $J = 7,58$, 1,77 Hz, 1 H), 7,32 (t, $J = 7,71$ Hz, 1 H), 7,28 (ddd, $J = 7,71$, 1,39, 1,26 Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,10 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H), 3,19 (sept, $J = 6,78$ Hz, 1 H), 1,20 (d, $J = 7,07$ Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 425 [M+H]⁺.

Exemplo 80



N-[(6-[3-(Etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina

80a)

6-[3-(Etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-

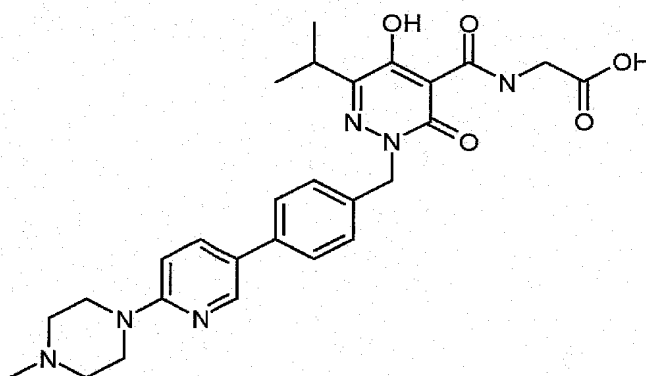
diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (24 mg, 0,600 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 69a) (78 mg, 0,242 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-(trifluorometil)-benzila (58 mg, 0,243 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido por adição de HCl 1 N. A reação foi diluída com H₂O e EtOAc e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 25 a 50 %) para fornecer o composto do título (104 mg, 89 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,79 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H) 7,65 (t, $J = 7,45$ Hz, 1 H) 7,53 (t, $J = 7,71$ Hz, 1

H) 7,22 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H) 7,03 - 7,10 (m, 2 H) 6,91 (dt, $J = 10,86, 2,27$ Hz, 1 H) 5,44 (s, 2 H) 4,30 (q, $J = 7,16$ Hz, 2 H) 4,04 (q, $J = 6,99$ Hz, 2 H) 1,32 (t, $J = 6,95$ Hz, 3 H) 1,28 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H).

80b) *N*-[6-[3-(Etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-

- 5 2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (41 mg, 0,422 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 80a) (101 mg, 0,210 mmol) em 2-metoxietanol (2 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H₂O foi adicionado seguido por HCl 1 N para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com
- 10 H₂O e Hexanos. O produto foi purificado por recristalização a partir de EtOH quente para fornecer o composto do título como um sólido branco (77 mg, 72 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,01 (s, 1 H) 10,15 (t, $J = 5,18$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H) 7,64 (t, $J = 7,45$ Hz, 1 H) 7,54 (t, $J = 7,58$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 2 H) 6,95 (dt, $J = 10,93, 2,37$ Hz, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 4,13 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H) 4,05 (q, $J = 6,91$ Hz,
- 15 2 H) 1,33 (t, $J = 6,95$ Hz, 3 H).

Exemplo 81

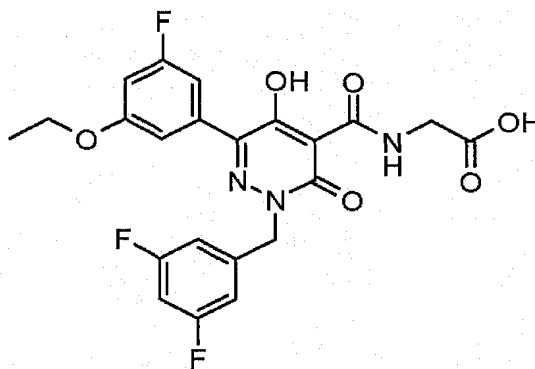


N-[5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-2-({4-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]fenil}metil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

- A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-[2-[(4-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina (exemplo 61, 31 mg, 0,073 mmol), 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (22,16 mg, 0,073 mmol), carbonato de potássio (30,3 mg, 0,219 mmol), e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (2,53 mg, 2,192 μ mol) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi
- 20 diluída com água (4 ml) e acidificada com HCl 1 N (1 ml), depois filtrada para remover qualquer resíduo seguido por purificação por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 75 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, *N*-[[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-({4-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]fenil}metil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina (23 mg, 0,036 mmol, 49,7 % de rendimento) como um pó branco
- 25

(sal do TFA). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15,87 (s, 1 H), 10,19 (t, $J = 5,68$ Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H), 8,48 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H), 7,94 (dd, $J = 9,09, 2,53$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 7,38 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 7,06 (d, $J = 9,09$ Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,47 (d, $J = 13,39$ Hz, 2 H), 4,10 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H), 3,53 (dd, $J = 10,23, 6,44$ Hz, 2 H), 2,99 - 3,26 (m, 5 H), 2,85 (s, 3 H), 1,22 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 82

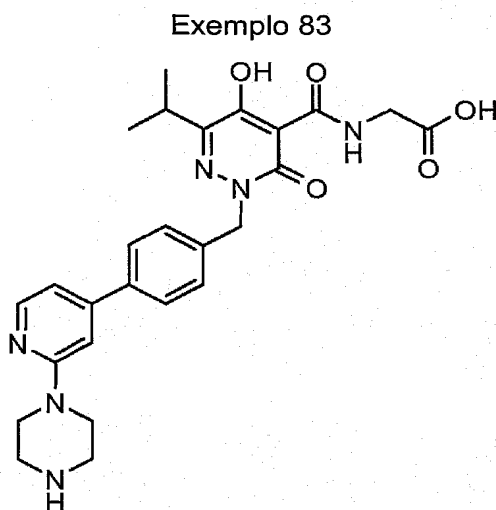


N-({2-[(3,5-Difluorofenil)metil]-6-[3-(etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina

82a) 2-[(3,5-Difluorofenil)metil]-6-[3-(etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (23 mg, 0,575 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 69a) (75 mg, 0,233 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (2 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e 3,5-difluorobenzilbrometo (0,030 ml, 0,232 mmol) foi adicionado. Depois de agitar durante 3 h na temperatura ambiente, H_2O foi adicionado seguido por HCl 1 N para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 25 a 50 %) para fornecer o composto do título como um sólido branco (66 mg, 63 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,19 (tt, $J = 9,44, 2,31$ Hz, 1 H) 7,00 - 7,13 (m, 4 H) 6,93 (dt, $J = 11,12, 2,27$ Hz, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 4,30 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 4,07 (q, $J = 6,99$ Hz, 2 H) 1,34 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,28 (t, $J = 7,20$ Hz, 3 H).

82b) *N*-({2-[(3,5-Difluorofenil)metil]-6-[3-(etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina. Glicina, sal de sódio (27 mg, 0,278 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 82a) (63 mg, 0,141 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H_2O foi adicionado seguido por HCl 1 N para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e lavado com H_2O e Hexanos. O produto foi purificado por recristalização a partir de EtOH quente para fornecer o composto do título como um sólido branco (15 mg, 22 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13,01 (s, 1 H) 10,16 (t, $J = 5,31$ Hz, 1 H) 7,15 - 7,24 (m, 3 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 6,97 (dt, $J = 11,05, 2,31$ Hz, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 4,13 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H) 4,08 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 1,34 (t, $J =$

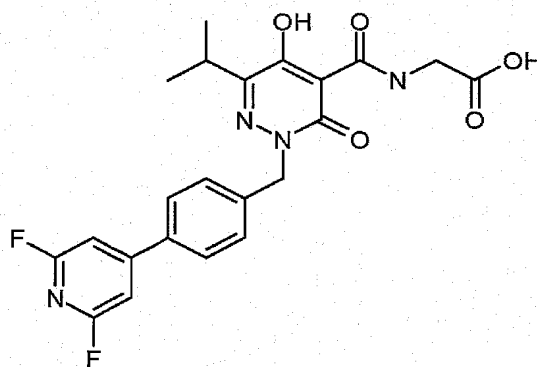
6,95 Hz, 3 H).



N-{[5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-({4-[2-(1-piperazinil)-4-piridinil]fenil}metil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

- 5 A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(4-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 61, 31 mg, 0,073 mmol), 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (21,13 mg, 0,073 mmol), carbonato de potássio (30,3 mg, 0,219 mmol), e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (2,53 mg, 2,192 μ mol) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a
- 10 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (10 ml) e acidificada com HCl 1 N. A mistura depois foi extraída com acetato de etila (2 $\times$ 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas, secas em sulfato de magnésio, filtradas, e os solventes removidos por evaporação rotatória. A mistura de produtos, por TLC, foi purificada por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 100 % (TFA 0,1 %)). Entretanto, o
- 15 produto não estava presente, mas foi encontrado no extrato aquoso, 100 % puro, que foi evaporado para fornecer o composto do título, *N*-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-({4-[2-(1-piperazinil)-4-piridinil]fenil}metil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (26 mg, 0,049 mmol, 66,7 % de rendimento) como um sal do TFA. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,89 (s, 1 H), 10,18 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 8,80 (br s, 2 H), 8,21 (d, J = 5,56 Hz, 1 H), 7,78 (d, J =
- 20 8,34 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,09 (dd, J = 5,31, 1,01 Hz, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,11 (d, J = 5,81 Hz, 2 H), 3,76 - 3,87 (m, 4 H), 3,13 - 3,29 (m, 5 H), 1,22 (d, J = 7,07 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

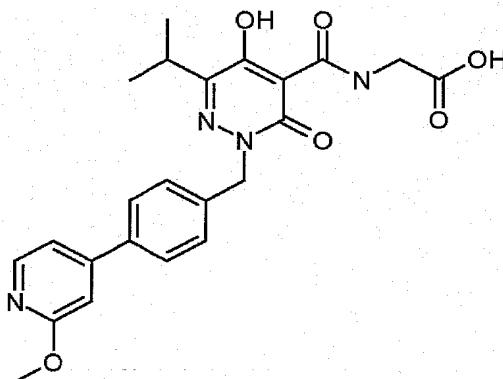
Exemplo 84



N-{[2-([4-(2,6-Difluoro-4-piridinil)fenil]metil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-([4-bromofenil]metil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 61, 31 mg, 0,073 mmol), ácido 2,6-difluoropiridino-4-borônico (11,61 mg, 0,073 mmol), carbonato de potássio (30,3 mg, 0,219 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (2,53 mg, 2,192 μ mol) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (4 ml), acidificada com HCl 1 N (1 ml), e diluída com metanol (2 ml), depois filtrada para remover qualquer resíduo seguido por purificação por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 75 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, *N*-{[2-([4-(2,6-difluoro-4-piridinil)fenil]metil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (15 mg, 0,033 mmol, 44,8 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,91 (s, 1 H), 12,98 (s, 1 H), 10,17 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,57 (s, 2 H), 7,45 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 4,10 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,20 (sept, J = 6,82 Hz, 1 H), 1,21 (d, J = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES $^{+}$) m/e 459 [M+H] $^{+}$.

Exemplo 85

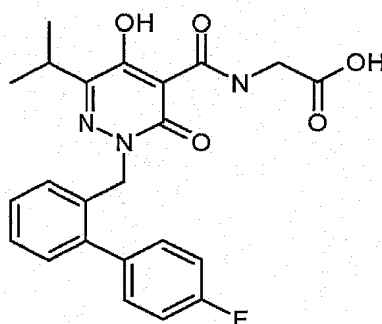


N-{[5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-2-([4-[2-(metilóxi)-4-piridinil]fenil]metil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um tubo de micro-ondas de 20 ml foram adicionados *N*-{[2-([4-bromofenil]metil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 61, 31 mg, 0,073

mmol), ácido [2-(metilóxi)-4-piridinil]borônico (11,18 mg, 0,073 mmol), carbonato de potássio (30,3 mg, 0,219 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (2,53 mg, 2,192 μ mols) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (4 ml) e acidificada com HCl 1 N (1 ml), depois filtrada para remover qualquer resíduo seguido por purificação por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 75 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, *N*-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-({4-[2-(metilóxi)-4-piridinil]fenil]metil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (15 mg, 0,031 mmol, 43,1 % de rendimento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,89 (s, 1 H), 12,96 (br s, 1 H), 10,18 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,30 (dd, J = 5,43, 1,39 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,10 (d, J = 5,81 Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,19 (sept, J = 6,78 Hz, 1 H), 1,21 (d, J = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 453 [M+H] $^+$.

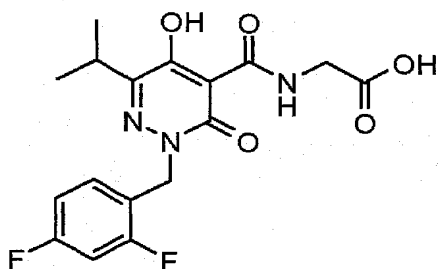
Exemplo 86



N-{[2-[(4'-Fluoro-2-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(2-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 78(b), 75 mg, 0,177 mmol), ácido 4-fluorobenzenoborônico (24,74 mg, 0,177 mmol), carbonato de potássio (73,3 mg, 0,530 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (6,13 mg, 5,30 μ mols) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi seca em MgSO_4 , filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 75 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, *N*-{[2-[(4'-fluoro-2-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (42 mg, 0,095 mmol, 53,5 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,83 (s, 1 H), 12,95 (s, 1 H), 10,08 (t, J = 5,68 Hz, 1 H), 7,44 (ddd, J = 11,94, 5,37, 2,91 Hz, 2 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,22 - 7,30 (m, 3 H), 7,11 - 7,19 (m, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,07 (d, J = 5,81 Hz, 2 H), 3,13 (sept, J = 6,82 Hz, 1 H), 1,12 (d, J = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 440 [M+H] $^+$.

Exemplo 87



N-{[2-[(2,4-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

87a) 2-[(2,4-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

5 piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (46 mg, 1,150 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 14a) (105 mg, 0,464 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (3 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e 2,4-difluorobenzilbrometo (0,06 ml, 0,468 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada

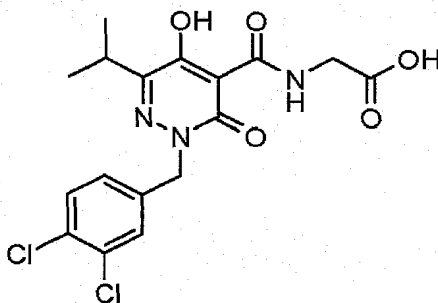
10 durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com EtOAc e H₂O e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 35 %) para fornecer o composto do título como um sólido branco (132 mg, 81 %). RMN

15 de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,30 (s, 1 H) 7,33 (td, *J* = 8,59, 6,82 Hz, 1 H) 7,26 (ddd, *J* = 10,29, 9,54, 2,65 Hz, 1 H) 7,03 - 7,11 (m, *J* = 8,56, 8,56, 2,59, 1,01 Hz, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 4,26 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H) 3,14 (qq, *J* = 6,95, 6,80 Hz, 1 H) 1,26 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,12 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

87b) *N*-{[2-[(2,4-Difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

20 piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (71 mg, 0,732 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 87a) (128 mg, 0,363 mmol) em 2-metoxietanol (2 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e H₂O adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto. O produto foi purificado por recristalização a

25 partir de EtOH quente para fornecer o composto do título como um sólido branco (61 mg, 44 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,90 (s, 1 H) 12,97 (s, 1 H) 10,14 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 7,37 (td, *J* = 8,53, 6,69 Hz, 1 H) 7,27 (ddd, *J* = 10,42, 9,41, 2,65 Hz, 1 H) 7,02 - 7,12 (m, *J* = 8,53, 8,53, 2,53, 0,88 Hz, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 4,09 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 3,17 (m, 1 H) 1,16 (d, *J* = 7,07 Hz, 6 H).



N-[2-[2-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

88a)

2-[2-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

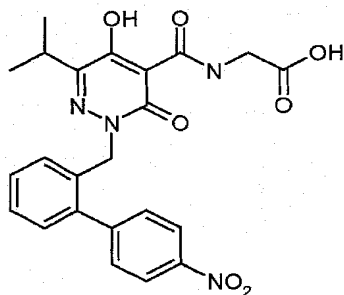
piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (46 mg, 1,150 mmol) foi adicionado a uma
5 solução do composto do exemplo 14a) (105 mg, 0,464 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (3 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 3,4-diclorobenzila (0,07 ml, 0,481 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A reação foi diluída com H₂O e EtOAc e as
10 camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 35 %) para fornecer o composto do título como um sólido branco (136 mg, 76 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,35 (s, 1 H) 7,62 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H) 7,24 (dd, *J* = 8,34, 2,02 Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 4,26 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 3,16 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,16 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

88b)

N-[2-[2-[(3,4-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (68,0 mg, 0,701 mmol) foi adicionada a uma
20 solução do composto do exemplo 88a) (135 mg, 0,350 mmol) em 2-metoxietanol (2,5 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e H₂O adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e depois purificado por recristalização a partir de EtOH quente para fornecer o composto do título como um sólido rosa claro (81 mg, 56 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,92 (s, 1 H) 12,98 (s, 1 H) 10,13 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H) 7,27 (dd, *J* = 8,34, 2,02 Hz, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 4,09 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 3,18 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 1,19 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

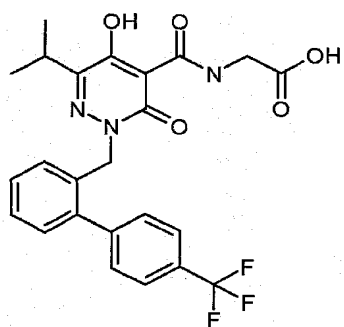
Exemplo 89



N-({5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-2-[(4'-nitro-2-bifenilil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N-{{2-[(2-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil}glicina* (exemplo 78(b), 75 mg, 0,177 mmol), ácido (4-nitrofenil)borônico (29,5 mg, 0,177 mmol), carbonato de potássio (73,3 mg, 0,530 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (6,13 mg, 5,30 μ mols) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (4 ml), acidificada com HCl 1 N (1 ml), e diluída com metanol (2 ml), depois filtrada para remover qualquer resíduo seguido por purificação por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 75 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, *N-{{5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-[(4'-nitro-2-bifenilil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil}glicina* (41 mg, 0,087 mmol, 49,2 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,04 (t, J = 5,43 Hz, 1 H), 8,27 (ddd, J = 9,03, 2,40, 2,21 Hz, 2 H), 7,69 (ddd, J = 9,03, 2,40, 2,21 Hz, 2 H), 7,37 - 7,48 (m, 2 H), 7,20 - 7,34 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 4,03 (d, J = 5,81 Hz, 2 H), 3,10 (sept, J = 6,86 Hz, 1 H), 1,09 (d, J = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES $^{+}$) m/e 467 [M+H] $^{+}$.

Exemplo 90

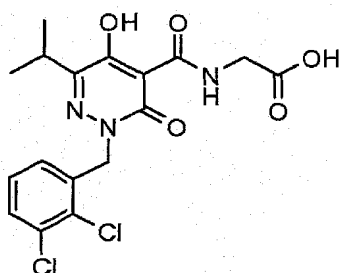


N-[(5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-{[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]metil}-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil]glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N-{{2-[(2-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil}glicina* (exemplo 78(b), 75 mg, 0,177 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilborônico (33,6 mg, 0,177 mmol), carbonato de potássio (73,3 mg, 0,530 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (6,13 mg, 5,30 μ mols) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20

minutos. A mistura de reação foi diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi seca em MgSO_4 , filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 75 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, *N*-[(5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina (44 mg, 0,081 mmol, 45,8 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15,81 (s, 1 H), 12,99 (s, 1 H), 10,05 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,35 - 7,49 (m, 2 H), 7,21 - 7,35 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 4,06 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,09 (sept, J = 6,82 Hz, 1 H), 1,09 (d, J = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 91



N-([2-[(2,3-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

91a)

2-[(2,3-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (44 mg, 1,100 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 14a) (100 mg, 0,442 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (3 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2,3-diclorobenzila (106 mg, 0,442 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h. H_2O foi adicionado seguido por HCl 1 N para precipitar o produto. O produto foi filtrado e purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 15 a 40 %) para fornecer o composto do título como um sólido branco (130 mg, 76 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,38 (s, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,08, 1,52 Hz, 1 H) 7,35 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J = 7,71, 1,39 Hz, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 4,27 (q, J = 7,24 Hz, 2 H) 3,15 (sept, J = 6,82 Hz, 1 H) 1,26 (t, J = 7,20 Hz, 3 H) 1,11 (d, J = 6,82 Hz, 6 H).

91b)

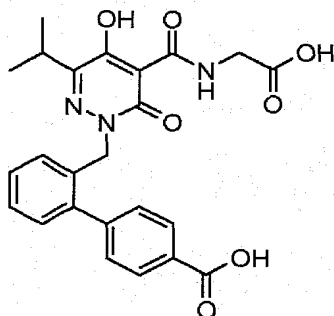
N-([2-[(2,3-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (35 mg, 0,361 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 91a) (90 mg, 0,234 mmol) em Etanol (3 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida no micro-ondas a 150 °C durante 20 minutos. A reação foi esfriada e H_2O foi adicionado seguido por HCl 1 N para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado várias vezes com H_2O e Hexanos para fornecer o composto do

título como um sólido branco (72 mg, 74 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15,96 (s, 1 H) 12,98 (s, 1 H) 10,11 (t, $J = 5,43$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J = 8,08, 1,52$ Hz, 1 H) 7,34 (t, $J = 7,83$ Hz, 1 H) 7,12 (dd, $J = 7,83, 1,26$ Hz, 1 H) 5,37 (s, 2 H) 4,10 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H) 3,17 (m, 1 H) 1,14 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

5

Exemplo 92



Ácido 2'-{[5-[[[(carboximetil)amino]carbonil]-4-hidróxi-3-(1-metiletil)-6-oxo-1(6H)-piridazinil]metil]-4-bifenilcarboxílico

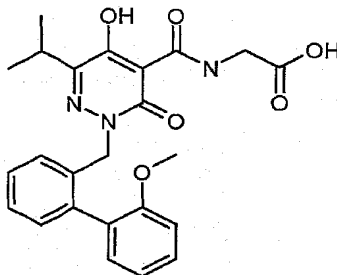
A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(2-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 78(b), 75 mg, 0,177 mmol), ácido 4-carboxibenzenoborônico (29,3 mg, 0,177 mmol), carbonato de potássio (73,3 mg, 0,530 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (6,13 mg, 5,30 μmol s) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi seca em MgSO_4 , filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 75 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, ácido 2'-{[5-[[[(carboximetil)amino]carbonil]-4-hidróxi-3-(1-metiletil)-6-oxo-1(6H)-piridazinil]metil]-4-bifenilcarboxílico (nome não preferido) (30 mg, 0,064 mmol, 36,1 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15,82 (s, 1 H), 12,99 (br s, 2 H), 10,06 (t, $J = 5,68$ Hz, 1 H), 7,99 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 7,52 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 7,38 (dt, $J = 4,36, 2,24$ Hz, 2 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,06 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H), 3,11 (sept, $J = 6,82$ Hz, 1 H), 1,10 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

15

20

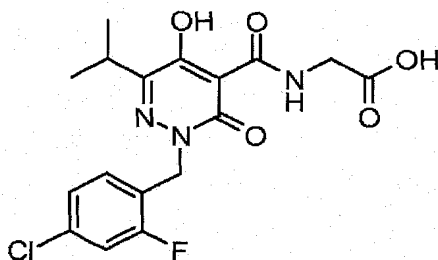
Exemplo 93



N-[5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-2-{[2'-(metilóxi)-2-bifenilil]metil}-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(2-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina (exemplo 78(b), 75 mg, 0,177 mmol), ácido 2-metoxifenilborônico (26,9 mg, 0,177 mmol), carbonato de potássio (73,3 mg, 0,530 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (6,13 mg, 5,30 μ mol) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (5 ml), acidificada com HCl 1 N (2 ml), e extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada, e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 75 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, *N*-[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-{[2'-(metilóxi)-2-bifenilil]metil}-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina (40 mg, 0,088 mmol, 49,6 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,80 (s, 1 H), 12,99 (br s, 1 H), 10,09 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H), 7,26 - 7,39 (m, 3 H), 7,04 - 7,19 (m, 4 H), 6,98 (td, *J* = 7,45, 0,76 Hz, 1 H), 5,00 - 5,16 (m, *rotômeros*, 2 H), 4,06 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,08 (m, 1 H), 1,03 - 1,13 (m, *rotômeros*, 6 H). MS(ES+) *m/e* 452 [M+H]⁺.

Exemplo 94



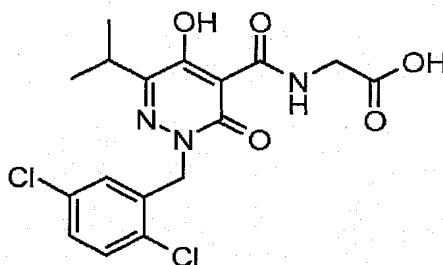
N-[2-[(4-Cloro-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

94a) 2-[(4-Cloro-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (44 mg, 1,100 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 14a) (100 mg, 0,442 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (3 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e 4-cloro-brometo de 2-fluorobenzila (99 mg, 0,442 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. H₂O e EtOAc foram adicionados e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 35 %) para fornecer o composto do título como um sólido branco (124 mg, 76 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,32 (s, 1 H) 7,45 (dd, *J* = 9,73, 1,14 Hz, 1 H) 7,24 - 7,31

(m, 2 H) 5,17 (s, 2 H) 4,26 (q, $J = 7,24$ Hz, 2 H) 3,14 (sept, $J = 6,82$ Hz, 1 H) 1,26 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,12 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

94b) *N*-{[2-[(4-Cloro-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (49 mg, 0,505 mmol) foi adicionada a uma
5 solução do composto do exemplo 94a) (94 mg, 0,255 mmol) em Etanol (3 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida no micro-ondas a 150 °C durante 20 minutos. A reação foi esfriada e H₂O adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e purificado por recristalização a partir de EtOH
10 quente para fornecer o composto do título como um sólido branco (48 mg, 47 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,92 (s, 1 H) 12,97 (s, 1 H) 10,12 (t, $J = 5,56$ Hz, 1 H) 7,47 (dd, $J = 9,98, 1,89$ Hz, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 4,10 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 3,16 (qq, $J = 6,85, 6,69$ Hz, 1 H) 1,16 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

Exemplo 95



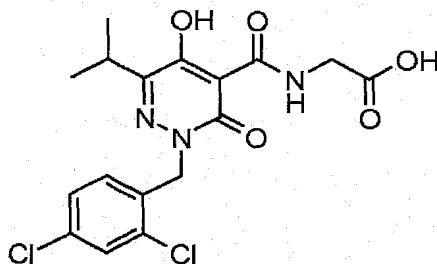
N-{[2-[(2,5-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

95a) 2-[(2,5-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (44 mg, 1,100 mmol) foi adicionado a uma
15 solução do composto do exemplo 14a) (100 mg, 0,442 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (3 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2,5-diclorobenzila (106 mg, 0,442 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A reação foi diluída com H₂O e EtOAc e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 30 %) para fornecer o composto do título como um sólido branco (122 mg, 0,317 mmol, 72 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,40 (s, 1 H) 7,51 - 7,55 (m, 1 H) 7,43 (dd, $J = 8,59, 2,53$ Hz, 1 H) 7,22 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 4,28 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 3,15 (qq, $J = 7,07, 6,82$ Hz, 1 H) 1,27 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,11 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

95b) *N*-{[2-[(2,5-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (41 mg, 0,422 mmol) foi adicionada a uma
30 solução do composto do exemplo 95a) (82 mg, 0,213 mmol) em Etanol (2 ml) na

temperatura ambiente. A reação foi aquecida no micro-ondas a 150 °C durante 15 minutos. A reação foi esfriada e H₂O adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e purificado por recristalização a partir de EtOH quente para fornecer o composto do título como um sólido branco (17 mg, 19 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,95 (s, 1 H) 12,97 (s, 1 H) 10,11 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H) 7,44 (dd, *J* = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,10 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 3,17 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 1,14 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

Exemplo 96



N-([2-((2,4-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

96a)

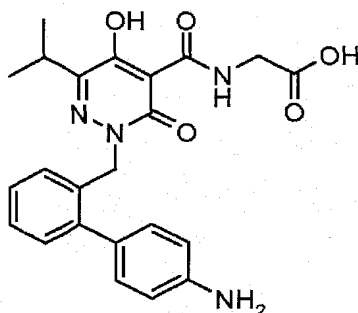
2-((2,4-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. Hidreto de sódio (50 mg, 1,250 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 14a) (113 mg, 0,499 mmol) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (3 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e cloreto de 2,4-diclorobenzila (0,07 ml, 0,501 mmol) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3 h seguido pela adição de HCl 1 N. A reação foi diluída com H₂O e EtOAc e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 15 a 30 %) para fornecer o composto do título como um sólido branco (90 mg, 47 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,36 (s, 1 H) 7,66 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H) 7,42 (dd, *J* = 8,34, 2,27 Hz, 1 H) 7,16 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 4,27 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 3,14 (sept, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,11 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

96b)

N-([2-((2,4-Diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. Glicina, sal de sódio (44 mg, 0,453 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 96a) (88 mg, 0,228 mmol) em 2-metoxietanol (2 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida e submetida ao refluxo durante 2 h. A reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e H₂O adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e lavado várias vezes com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título como um sólido branco amarelado (43 mg, 45 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,94 (s, 1 H) 12,98 (s, 1 H) 10,12 (t, *J* =

5,56 Hz, 1 H) 7,68 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H) 7,41 (dd, $J = 8,34, 2,27$ Hz, 1 H) 7,21 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,10 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H) 3,16 (sept, $J = 6,78$ Hz, 1 H) 1,14 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

Exemplo 97

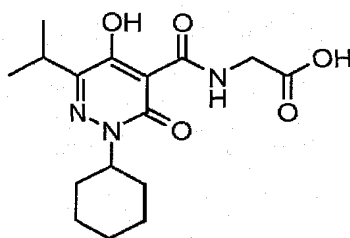


5 *N*-{[2-[(4'-Amino-2-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um frasco agitador Parr foram adicionados *N*-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-[(4'-nitro-2-bifenilil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 89, 65 mg, 0,139 mmol) e paládio em carbono (7,41 mg, 0,070 mmol) em Metanol (10 ml) e Acetato de etila
 10 (2,500 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi colocada em um agitador Parr sob Hidrogênio 50 psi durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada para remover o paládio em carbono seguido por remoção do solvente por evaporação rotatória e purificação por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 85 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, *N*-{[2-[(4'-amino-2-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (29 mg, 0,063 mmol, 45,3 % de rendimento) como um
 15 pó branco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,86 (s, 1 H), 10,11 (t, $J = 5,56$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,36 (m, 5 H), 7,05 (d, $J = 7,07$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 7,33$ Hz, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 4,08 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H), 3,16 (sept, $J = 6,82$ Hz, 1 H), 1,15 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 437 [M+H] $^+$.

20

Exemplo 98



N-{[2-Cicloexil-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

98a) Etil-2-(cicloexilidrazono)-3-metilbutanoato. 3-Metil-2-oxobutanoato de etila (1 ml, 6,78 mmols) e DBU (1,23 ml, 8,16 mmols) foram adicionados a uma solução de cloridreto de cicloexilidrazina (1,23 g, 8,16 mmols) em Etanol (10 ml) na temperatura
 25 ambiente. A reação foi aquecida no micro-ondas a 150 °C durante 45 min. A reação foi

esfriada e diluída com H₂O e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1 N (2×) e Salmoura. A solução foi seca (MgSO₄), filtrada, e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 5 a 20 %) para
 5 fornecer o composto do título como um óleo incolor (1,21 g, 74 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,94 (d, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 4,15 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 3,16 - 3,31 (m, *J* = 13,89, 9,35, 4,80 Hz, 1 H) 2,82 (sept, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 1,78 - 1,92 (m, 2 H) 1,46 - 1,73 (m, 3 H) 1,26 - 1,38 (m, 4 H) 1,24 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,08 - 1,21 (m, 1 H) 1,02 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

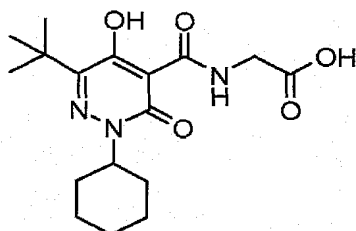
10 98b) Etil-2-{cicloexil[3-(etilóxi)-3-oxopropanoil]hidrazono}-3-metilbutanoato. DBU (0,35 ml, 2,322 mmols) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 98a) (0,51 g, 2,122 mmols) em Tetraidrofurano (THF) (1 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 10 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e cloreto de etil malonila (0,32 ml, 2,374 mmols) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura
 15 ambiente e agitada durante 2,5 h. HCl 1 N foi adicionado e a solução diluída com H₂O e EtOAc. As camadas foram separadas e a fase aquosa novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 10 a 25 %) para fornecer uma mistura do composto do título e o
 20 produto ciclizado 55c) (126 mg, 13 %). LCMS (ES⁻) *m/z* 355,2, 309,2 (MH⁺).

98c) 2-Cicloexil-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. DBU (0,06 mL, 0,398 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 98b) (92 mg, 0,260 mmol) em 1,4-dioxano (1,5 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida no micro-ondas a 130 °C durante 20 minutos. A reação foi esfriada e H₂O e EtOAc
 25 foram adicionados. As camadas foram separadas e a fase aquosa novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 10 a 20 %) para fornecer o composto do título como um óleo incolor (36 mg, 45 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,06 (s, 1 H) 4,66 (tt, *J* =
 30 11,37, 4,04 Hz, 1 H) 4,26 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 3,15 (sept, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 1,51 - 1,89 (m, 7 H) 1,29 - 1,44 (m, 2 H) 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,16 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H) 1,08 - 1,22 (m, 1 H).

98d) *N*-{[2-Cicloexil-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina. Glicina, sal de sódio (19 mg, 0,196 mmol) foi adicionada a uma
 35 solução do composto do exemplo 98c) (30 mg, 0,097 mmol) em 2-metoxietanol (1 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi esfriada e diluída com H₂O. A solução foi filtrada e HCl 1 N adicionado para precipitar o

produto. O produto foi filtrado e lavado com H₂O e Hexanos para fornecer o composto do título como um sólido branco (24 mg, 73 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,77 (s, 1 H) 13,01 (s, 1 H) 10,35 (t, *J* = 4,80 Hz, 1 H) 4,67 - 4,83 (m, 1 H) 4,11 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 3,18 (sept, *J* = 6,86 Hz, 1 H) 1,55 - 1,91 (m, 7 H) 1,31 - 1,48 (m, 2 H) 1,20 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H) 1,14 - 1,25 (m, 1 H).

Exemplo 99



N-([2-Cicloexil-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

99a) Etil-2-(cicloexilidrazono)-3,3-dimetilbutanoato. A uma solução de ácido trimetilpirúvico (0,6 g, 2,77 mmols) em MTBE (4,0 ml) foi adicionado DBU (0,58 ml, 3,85 mmols) seguido por bromoetano (0,5 ml, 6,70 mmols) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida no micro-ondas a 120 °C durante 20 minutos. A reação foi esfriada e NaHCO₃ (aq) 10 % adicionado. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi novamente lavada com NaHCO₃ (aq) 10 %. A camada aquosa novamente extraída com Et₂O várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O óleo resultante foi redissolvido em Etanol (5,0 mL) e cloridreto de cicloexilidrazina (0,500 g, 3,32 mmols) e DBU (0,500 ml, 3,32 mmols) foram adicionados. A reação foi aquecida no micro-ondas a 150 °C durante 25 minutos. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e HCl 1 N adicionado. A solução foi diluída com H₂O e EtOAc e as camadas separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/Hexanos 5 a 15 %) para fornecer o composto do título como um óleo incolor (0,403 g, 57 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,32 (d, *J* = 4,80 Hz, 1 H) 4,20 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 3,08 - 3,26 (m, 1 H) 1,79 - 1,94 (m, 2 H) 1,48 - 1,74 (m, 3 H) 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,22 - 1,37 (m, 5 H) 1,15 (s, 9 H).

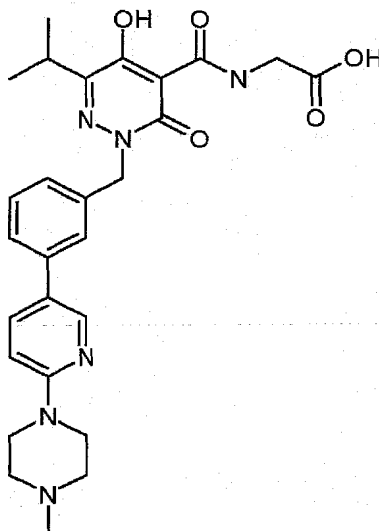
99b) Etil-2-{cicloexil[3-(etilóxi)-3-oxopropanoil]hidrazono}-3,3-dimetilbutanoato. DBU (0,21 ml, 1,393 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 99a) (0,323 g, 1,270 mmol) em Tetraidrofurano (THF) (1 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 10 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e cloreto de etil malonila (0,19 ml, 1,410 mmol) foi adicionado. A reação agitada durante 2,5 h na temperatura ambiente seguido pela adição de HCl 1 N. A solução foi diluída com H₂O e EtOAc e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias

vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexanos 5 a 25 %) para fornecer uma mistura do composto do título e o produto ciclizado 56c) (197 mg, 42 %). LCMS (ES^+) m/z 369,0, 323,0 (MH^+).

5 99c) 2-Cicloexil-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. DBU (0,11 ml, 0,730 mmol) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 99b) (173 mg, 0,470 mmol) em 1,4-dioxano (2,5 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi novamente esfriada até a temperatura ambiente e H_2O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N foi adicionado para precipitar o produto como uma goma castanha. A goma foi filtrada e lavada com H_2O e Hexanos. O produto foi purificado por recristalização a partir de CH_2Cl_2 quente para fornecer o composto do título como um sólido branco (103 mg, 77 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,39 (s, 1 H) 4,65 (tt, $J = 11,49, 3,79$ Hz, 1 H) 4,27 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 1,52 - 1,87 (m, 7 H) 1,33 - 1,44 (m, 2 H) 1,32 (s, 9 H) 1,26 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,06 - 1,21 (m, 1 H).

15 99d) N-([2-Cicloexil-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil)glicina. Glicina, sal de sódio (58 mg, 0,598 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 99c) (97 mg, 0,301 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 1,5 h. A reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e H_2O foi adicionado. A solução foi filtrada e HCl 1 N adicionado para precipitar o produto. O produto foi filtrado e redissolvido em CH_2Cl_2 . A solução foi concentrado sob pressão reduzida e Hexanos adicionados. O produto foi filtrado para fornecer o composto do título como um sólido branco amarelado (79 mg, 75 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 16,27 (s, 1 H) 13,01 (s, 1 H) 10,45 (t, $J = 5,43$ Hz, 1 H) 4,66 - 4,83 (m, 1 H) 4,12 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 1,57 - 1,89 (m, 7 H) 1,36 - 1,52 (m, 2 H) 1,34 (s, 9 H) 1,05 - 1,30 (m, 1 H).

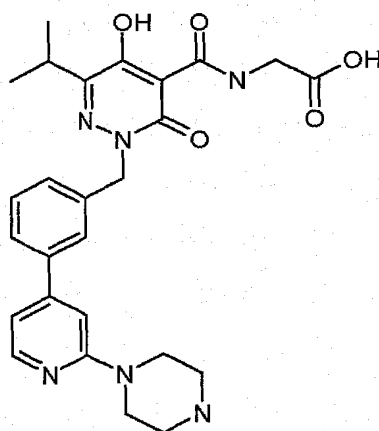
Exemplo 100



N-{[5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-2-({3-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]fenil}metil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(3-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 79, 31 mg, 0,073 mmol), 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (22,16 mg, 0,073 mmol), carbonato de potássio (303 mg, 2,192 mmols), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (2,53 mg, 2,192 μ mols) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (4 ml) e acidificada com HCl 1 N (1 ml), depois filtrada para remover qualquer resíduo seguido por purificação por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 75 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, *N*-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-({3-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]fenil}metil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (32 mg, 0,048 mmol, 65,7 % de rendimento) como um pó branco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,88 (s, 1 H), 12,98 (br s, 1 H), 10,18 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 9,71 (br s, 1 H), 8,46 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 2 H), 7,42 (t, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,48 (d, J = 12,63 Hz, 2 H), 4,09 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,52 (d, J = 10,36 Hz, 2 H), 3,00 - 3,26 (m, 5 H), 2,86 (d, J = 4,04 Hz, 3 H), 1,21 (d, J = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 521 [M+H] $^+$.

Exemplo 101

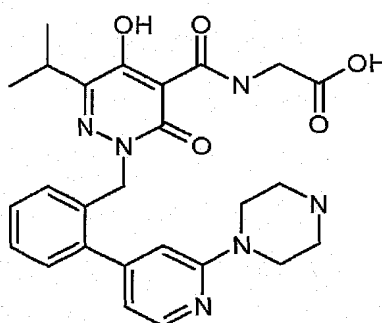


N-{[5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-({3-[2-(1-piperazinil)-4-piridinil]fenil}metil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(3-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 79, 31 mg, 0,073 mmol), 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (21,13 mg, 0,073 mmol), carbonato de potássio (30,3 mg, 0,219 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (2,53 mg, 2,192 μ mols) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (3 ml) e acidificada

com HCl 1 N. A mistura depois foi filtrada para remover sais residuais e purificada por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 75 % (TFA 0,1 %)). O composto do título, *N*-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-({3-[2-(1-piperazinil)-4-piridinil]fenil}metil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (22 mg, 0,034 mmol, 46,2 % de rendimento), foi obtido como um sólido branco (sal do TFA). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,88 (s, 1 H), 12,90 (br s, 1 H), 10,17 (t, *J* = 5,81 Hz, 1 H), 8,75 (br s, 2 H), 8,22 (d, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,48 (t, *J* = 7,71 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,01 (dd, *J* = 5,31, 1,01 Hz, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,09 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,75 - 3,84 (m, 4 H), 3,13 - 3,27 (m, 5 H), 1,21 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) *m/e* 507 [M+H]⁺.

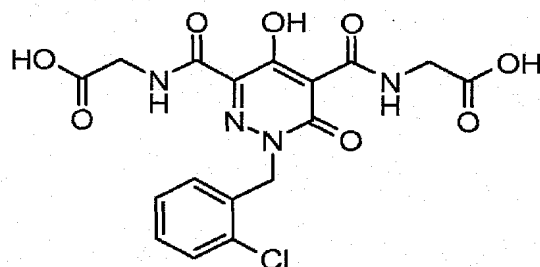
Exemplo 102



N-{[5-Hidroxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-({2-[2-(1-piperazinil)-4-piridinil]fenil}metil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados *N*-{[2-[(2-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (exemplo 78(b), 75 mg, 0,177 mmol), 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (51,1 mg, 0,177 mmol), carbonato de potássio (73,3 mg, 0,530 mmol), e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (6,13 mg, 5,30 μmols) em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e Água (0,500 ml). A mistura foi irradiada a 100 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (3 ml) e HCl 1 N (1 mL). A mistura depois foi filtrada para remover sais residuais e purificada por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 75 % (TFA 0,1 %)). O composto do título, *N*-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-({2-[2-(1-piperazinil)-4-piridinil]fenil}metil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (52 mg, 0,083 mmol, 47,0 % de rendimento), foi obtido como um sólido branco (sal do TFA) depois da trituração com éter. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,83 (s, 1 H), 13,02 (br s, 1 H), 10,07 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H), 8,79 (br s, 2 H), 8,19 (d, *J* = 5,05 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 5,68, 3,41 Hz, 2 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 5,43, 3,66 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,78 (d, *J* = 5,05 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,08 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,69 - 3,85 (m, 4 H), 3,20 (br s, 4 H), 3,12 (m, 1 H), 1,12 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) *m/e* 507 [M+H]⁺.

Exemplo 103



Ácido 2,2'-[[1-[(2-clorofenil)metil]-4-hidróxi-6-oxo-1,6-diidropiridazino-3,5-diil]bis[(oxometanodiil)imino]]diacético

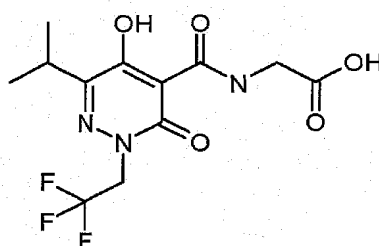
103a) 4-Hidróxi-6-oxo-1,6-diidro-3,5-piridazinodicarboxilato de dietila. Cetomalonato de dietila (5 ml, 32,8 mmols) e AcOH catalítico (0,45 ml, 7,86 mmols) foram adicionados a uma solução de etil-3-hidrazino-3-oxopropionato (5,75 g, 39,3 mmols) em Etanol (50 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 3,5 h. A reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em EtOAc e lavado com HCl 1 N (2×). A fase aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas para fornecer um óleo amarelo. O óleo foi dissolvido em Etanol (60 ml) e DBU (7,4 ml, 49,1 mmols) foi adicionado na temperatura ambiente. A reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 2 h. A reação foi esfriada e H₂O foi adicionado seguido por HCl 6 N para precipitar o produto. A suspensão foi esfriada a 0 °C e deixada assentada durante 15 min. O sólido foi filtrado e lavado várias vezes com H₂O e Hexanos. O produto foi purificado por recristalização a partir de EtOH quente para fornecer o composto do título como um sólido marrom (1,73 g, 21 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,53 (s, 1 H) 4,34 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 4,27 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 1,31 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,26 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H).

103b) 1-[(2-Clorofenil)metil]-4-hidróxi-6-oxo-1,6-diidro-3,5-piridazinodicarboxilato de dietila. Hidreto de sódio (273 mg, 6,83 mmols) foi adicionado a uma solução do composto do exemplo 103a) (700 mg, 2,73 mmols) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (10 ml) a 0 °C. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A temperatura depois foi reduzida a 0 °C e brometo de 2-clorobenzila (0,36 ml, 2,77 mmols) foi adicionado. A reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada durante 3,5 h seguido pela adição de HCl 1 N. H₂O e EtOAc foram adicionados e as camadas separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com EtOAc várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Salmoura, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ 0 a 5 %) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (681 mg, 66 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 7,24 - 7,42 (m, 2 H) 7,03 - 7,15 (m, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,33 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,27 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 1,28 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

103c) Ácido 2,2'-[[1-[(2-clorofenil)metil]-4-hidróxi-6-oxo-1,6-diidropiridazino-3,5-

diil}bis[(oxometanodiil)imino]}diacético. Glicina, sal de sódio (175 mg, 1,799 mmol) foi adicionada a uma solução do composto do exemplo 103b) (571 mg, 1,500 mmol) em Etanol (10 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida no micro-ondas a 120 °C durante 25 minutos. A reação foi esfriada e solvente removido sob pressão reduzida. H₂O foi adicionado seguido por HCl 1 N para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e depois redissolvido em DMSO. O produto foi purificado por HPLC (ACN/H₂O 10 a 85 %) para fornecer o composto do título como um sólido branco (13 mg, 2 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,26 (s, 1 H) 12,99 (s, 1 H) 12,75 (s, 1 H) 10,00 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 7,51 (dd, *J* = 7,71, 1,39 Hz, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 2 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 4,11 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 3,95 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H).

Exemplo 104



N-[[5-Hidroxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina

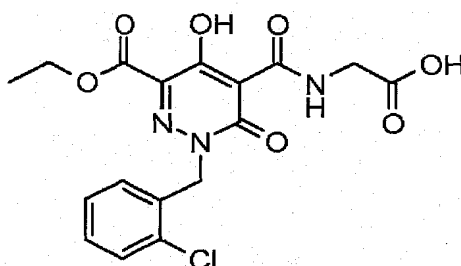
104a) Etil-3-metil-2-[(2,2,2-trifluoroetil)hidrazono]butanoato. A um tubo de micro-ondas foram adicionados etil-3-metil-2-oxobutirato (2,212 g, 15,34 mmols) e 2,2,2-trifluoroetilidrazina (2,5 g, 15,34 mmols) em Etanol (10 ml) e Ácido acético (0,5 ml). A reação foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi particionada entre água (15 ml) e acetato de etila (25 ml), e a camada orgânica separada. Depois de uma extração adicional, as camadas orgânicas foram combinadas, secas em MgSO₄, filtradas e depois evaporadas para fornecer um óleo claro. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna instantânea (EtOAc:Hexanos 5 a 25 %) para fornecer o produto como um óleo claro (etil-3-metil-2-[(2,2,2-trifluoroetil)hidrazono]butanoato (2,55 g, 10,51 mmol, 68,5 % de rendimento). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 10,07 (s, 1 H), 4,26 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 3,92 (dq, *J* = 8,88, 5,18 Hz, 2 H), 2,91 (sept, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 1,35 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H), 1,10 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) *m/e* 241 [M+H]⁺.

104b) Etil-5-hidroxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato. A um tubo de micro-ondas foi adicionado etil-3-metil-2-[(2,2,2-trifluoroetil)hidrazono]butanoato (2,5 g, 10,41 mmols) e Cloreto de etil malonila (1,539 ml, 11,45 mmols) em 1,4-Dioxano (15 ml). A reação foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos. A mistura de reação bruta foi evaporada para fornecer um óleo amarelo. O óleo bruto foi recolocado em suspensão em 1,4-Dioxano (20 ml) e DBU (1,726 ml, 11,45 mmols) foi adicionado. A solução foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos, diluída com água (5 ml) e acidificada com HCl 6 N. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna instantânea

(EtOAc:Hexanos 5 a 25 %). O produto desejado foi inseparável, porém apresentado por LCMS e o material conduzido para a etapa seguinte. 5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (50 mg, 0,162 mmol, 1,559 % de rendimento). MS(ES+) m/e 309 [M+H]⁺.

- 5 104c) N-[[5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. A um tubo de micro-ondas de 20 ml foram adicionados 5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (35 mg, 0,114 mmol) e Glicina, Sal de Sódio (27,5 mg, 0,284 mmol) em 2-metoxietanol (2 ml) e a mistura foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com água
- 10 (10 ml) e acidificada com HCl 1 N para fornecer um precipitado branco amarelado que foi coletado por filtração e lavado com água, hexanos e éter para fornecer N-[[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina (21 mg, 0,062 mmol, 54,3 % de rendimento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,25 (br s, 1 H), 13,01 (br s, 1 H), 10,01 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H), 4,95 (q, *J* = 9,01 Hz, 2 H), 4,12 (d, *J* = 5,56 Hz,
- 15 2 H), 3,12 - 3,25 (m, 1 H), 1,19 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 338 [M+H]⁺.

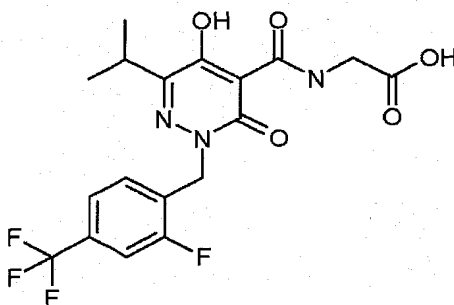
Exemplo 105



N-((2-((2-Clorofenil)metil)-6-((etilóxi)carbonil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina

- Glicina, sal de sódio (175 mg, 1,799 mmol) foi adicionada a uma solução do
- 20 composto do exemplo 103b) (571 mg, 1,500 mmol) em Etanol (10 ml) na temperatura ambiente. A reação foi aquecida no micro-ondas a 120 °C durante 25 minutos. A reação foi esfriada e solvente removido sob pressão reduzida. H₂O foi adicionado seguido por HCl 1 N para precipitar o produto. O sólido foi filtrado e depois redissolvido em DMSO. O produto foi
- 25 purificado por HPLC (ACN/H₂O 10 a 85 %) para fornecer o composto do título como um sólido branco (75 mg, 12 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,01 (s, 1 H) 9,96 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 7,51 (dd, *J* = 7,71, 1,39 Hz, 1 H) 7,27 - 7,40 (m, 2 H) 7,17 (dd, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1 H) 5,41 (s, 2 H) 4,32 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,10 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 1,28 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H).

Exemplo 106



N-{[2-{[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

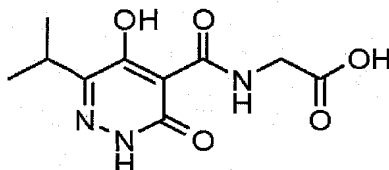
106a) 2-{[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-

diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. A uma solução de 5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (exemplo 14(a), 0,5 g, 2,210 mmols) em *N,N*-Dimetilformamida (DMF) (50 ml) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (0,133 g, 3,32 mmols) em porções. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 45 minutos e depois novamente esfriada a 0 °C e 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzeno (0,568 g, 2,210 mmols) foi adicionado às porções. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 2,5 horas, depois extinta com HCl 1 N (2 ml) e diluída com água (10 ml). A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2 × 30 ml), as camadas orgânicas combinadas e lavadas com água (100 ml) e salmoura (100 ml), secas em Sulfato de magnésio, filtradas e os solventes removidos com evaporação rotatória. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna instantânea (acetato de etila em hexanos 5 a 100 %) para fornecer o composto do título, (2-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (335 mg, 0,749 mmol, 33,9 % de rendimento) como um óleo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,36 (s, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 7,45 (t, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,27 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 3,15 (sept, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H), 1,13 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) *m/e* 403 [M+H]⁺.

106b) *N*-{[2-{[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina. A um tubo de micro-ondas de 5 ml foram adicionados 2-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (275 mg, 0,684 mmol) e Glicina, Sal de Sódio (166 mg, 1,709 mmol) em 2-metoxietanol (2 ml) e a mistura foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos. A mistura de reação bruta tornou-se um azul violeta. A mistura foi diluída com água (10 ml) e acidificada com HCl 1 N. A solução aquosa depois foi extraída com acetato de etila (40 mL), os orgânicos secos em MgSO₄, filtrados e os solventes removidos por evaporação. O óleo azul bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 25 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, *N*-{[2-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

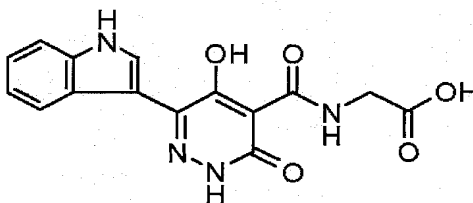
(45 mg, 0,103 mmol, 15,11 % de rendimento), como um sólido branco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15,94 (s, 1 H), 12,97 (br s, 1 H), 10,09 (t, $J = 5,18$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 10,11$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,49 (t, $J = 7,45$ Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 4,09 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H), 3,17 (sept, $J = 6,82$ Hz, 1 H), 1,17 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 107

*N*-{[5-Hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um frasco de fundo redondo de 100 mL foi adicionado 5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (exemplo 14(a), 55 mg, 0,243 mmol) e Glicina, Sal de Sódio (59,0 mg, 0,608 mmol) em 2-metoxietanol (10 ml) e a mistura foi submetida ao refluxo a 130 °C durante 2 horas. A mistura foi diluída com água (10 ml) e acidificada com HCl 1 N. A solução aquosa depois foi extraída com acetato de etila (40 mL), os orgânicos secos em MgSO_4 , filtrados e os solventes removidos por evaporação. O óleo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 25 a 95 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, *N*-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (45 mg, 0,175 mmol, 71,8 % de rendimento), como um sólido branco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15,74 (br s, 1 H), 13,07 (s, 1 H), 10,19 (t, $J = 5,68$ Hz, 1 H), 4,11 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H), 3,14 (sept, $J = 6,82$ Hz, 1 H), 1,17 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

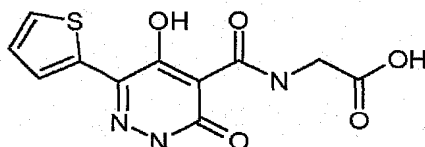
Exemplo 108

*N*-{[5-Hidróxi-6-(1H-indol-3-il)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

A um tubo de micro-ondas foi adicionado 1H-indol-3-il(oxo)acetato de etila (1 g, 4,60 mmols) e Etil Malonil hidrazina (0,807 g, 5,52 mmols) em Etanol (5 ml) e Ácido acético (0,5 ml). A reação foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos. A mistura de reação bruta foi evaporada para fornecer um óleo amarelo. O óleo bruto foi recolocado em suspensão em 1,4-Dioxano (20 ml) e DBU (1,041 ml, 6,91 mmols) foi adicionado. A solução foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos, diluída com água (5 ml) e acidificada com HCl 6 N para causar um precipitado. O precipitado laranja foi coletado por filtração e seco. O precipitado foi determinado para conter o éster intermediário desejado por LCMS e conduzido na reação

seguinte sem purificação. A um tubo de micro-ondas de 5 mL, uma mistura do éster intermediário bruto (50 mg, 0,167 mmol), Glicina, Sal de Sódio (40,5 mg, 0,418 mmol) e 2-metoxietanol (2 ml) foi submetida ao refluxo a 150 °C durante 20 minutos. A mistura foi diluída com água (10 ml) e acidificada com HCl 1 N. A solução aquosa depois foi extraída com acetato de etila (40 mL), os orgânicos secos em MgSO₄, filtrados e os solventes removidos por evaporação. O óleo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (sílica ODS, gradiente de acetonitrila/água 10 a 85 % (TFA 0,1 %)) para fornecer o composto do título, *N*-{[5-hidróxi-6-(1H-indol-3-il)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina (11 mg, 0,032 mmol, 19,05 % de rendimento), como um sólido amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,23 (s, 1 H), 12,99 (br s, 1 H), 11,47 - 11,77 (m, 1 H), 10,22 - 10,55 (m, 1 H), 8,02 - 8,37 (m, 2 H), 7,48 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 1 H), 4,16 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H). MS(ES⁺) *m/e* 329 [M+H]⁺.

Exemplo 109

*N*-{[5-Hidroxi-3-oxo-6-(2-tienil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina

109a) 3-[(2E)-2-[2-(Etilóxi)-2-oxo-1-(2-tienil)etilideno]hidrazino]-3-oxopropanoato de etila. A um tubo de micro-ondas foram adicionados oxo(2-tienil)acetato de etila (2 g, 10,86 mmols) e Etil Malonil hidrazina (1,904 g, 13,03 mmols) em Etanol (5 ml) e Ácido acético (0,5 ml). A reação foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos. A mistura de reação bruta foi evaporada para fornecer um óleo amarelo. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna instantânea (EtOAc:hexanos 5 a 25 %) para fornecer o produto como um óleo claro, 3-[(2E)-2-[2-(etilóxi)-2-oxo-1-(2-tienil)etilideno]hidrazino]-3-oxopropanoato de etila (0,6 g, 1,921 mmol, 17,69 % de rendimento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,52 (s, 1 H), 7,67 (dd, *J* = 5,05, 1,01 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 3,79, 1,01 Hz, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 4,41 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H), 4,11 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 1,33 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H), 1,19 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H). MS(ES⁺) *m/e* 313 [M+H]⁺.

109b) 5-Hidroxi-3-oxo-6-(2-tienil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila. A um tubo de micro-ondas foram adicionados 3-[(2E)-2-[2-(etilóxi)-2-oxo-1-(2-tienil)etilideno]hidrazino]-3-oxopropanoato de etila (600 mg, 1,921 mmol) e carbonato de potássio (133 mg, 0,960 mmol) em Etanol (2 ml). A reação foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos. A mistura de reação bruta foi diluída com água (10 ml) e acidificada com HCl 1 N que forneceu um precipitado. O precipitado foi filtrado e seco para fornecer o produto, 5-hidroxi-3-oxo-6-(2-tienil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (450 mg, 1,690 mmol, 88 % de rendimento) como um pó branco amarelado. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,02 (s, 1 H), 7,83 (dd, *J* = 3,66, 1,14 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 5,05, 1,26 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J*

= 5,05, 3,79 Hz, 1 H), 4,31 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H), 1,29 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H). MS(ES+) m/e 267 [M+H]⁺.

109c) N-[[5-Hidróxi-3-oxo-6-(2-tienil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina. A um tubo de micro-ondas de 5 mL foram adicionados 5-hidróxi-3-oxo-6-(2-tienil)-2,3-diidro-4-piridazinocarboxilato de etila (60 mg, 0,225 mmol) e Glicina, Sal de Sódio (54,7 mg, 0,563 mmol) em 2-metoxietanol (2 ml) e a mistura foi irradiada a 150 °C durante 20 minutos. A mistura foi diluída com água (10 ml) e acidificada com HCl 1 N. O precipitado foi coletado por filtração e recristalizado em etanol para fornecer o composto do título, N-[[5-hidróxi-3-oxo-6-(2-tienil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina (30 mg, 0,101 mmol, 44,6 % de rendimento), como um sólido branco amarelado. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,41 (s, 1 H), 13,00 (s, 1 H), 10,25 (t, $J = 5,81$ Hz, 1 H), 7,79 - 7,97 (m, 1 H), 7,70 (d, $J = 4,55$ Hz, 1 H), 7,18 (dd, $J = 5,05, 3,79$ Hz, 1 H), 4,16 (d, $J = 5,81$ Hz, 2 H). MS(ES+) m/e 296 [M+H]⁺.

Fundamentos Biológicos:

As referências seguintes apresentam informações sobre as enzimas alvo, HIF proil hidroxilases, e métodos e materiais para medir a inibição das mesmas por moléculas pequenas.

M. Hirsilä, P. Koivunen, V. Gunzler, K. I. Kivirikko, e J. Myllyharju "Characterization of the Human Prolyl 4-Hydroxylases That Modify the Hypoxia-inducible Factor" *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 30772-30780.

C. Willam, L. G. Nicholls, P. J. Ratcliffe, C. W. Pugh, P. H. Maxwell "The prolyl hydroxylase enzymes that act as oxygen sensors regulating destruction of hypoxia-inducible factor α " *Advan. Enzyme Regul.*, 2004, 44, 75-92

M. S. Wiesenor, J. S. Jürgensen, C. Rosenberger, C. K. Scholze, J. H. Horstrup, C. Warnecke, S. Mandriota, I. Bechmann, U. A. Frei, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe, S. Bachmann, P. H. Maxwell, e K.-U. Eckardt "Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs" *FASEB J.*, 2003, 17, 271-273.

S. J. Klaus, C. J. Molineaux, T. B. Neff, V. Guenzler-Pukall, I. Lansetmo Parobok, T. W. Seeley, R. C. Stefenson "Use of hypoxia-inducible factor α (HIF α) stabilizers for enhancing erythropoiesis" *PCT Int. Appl.* (2004), WO 2004108121 A1

C. Warnecke, Z. Zaborowska, J. Kurreck, V. A. Erdmann, U. Frei, M. Wiesenor, e K.-U. Eckardt "Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α (EPAS-1) by use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2 α target gene in Hep3B e Kelly cells" *FASEB J.*, 2004, 18, 1462-1464.

Para a expressão de EGLN3 veja:

R. K. Bruick e S. L. McKnight "A Conserved Family of Prolyl-4-Hydroxylases That Modify HIF" *Science*, 2001, 294, 1337-1340.

Para a expressão de HIF2 α -CDD veja:

a) P. Jaakkola, D. R. Mol, Y.-M. Tian, M. I. Wilson, J. Gielbert, S. J. Gaskell, A. von Kriegsheim, H. F. Hebestreit, M. Mukherji, C. J. Schofield, P. H. Maxwell, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe "Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O₂-Regulated Prolyl Hydroxylation" *Science*, 2001, 292, 468-472.

b) M. Ivan, K. Kondo, H. Yang, W. Kim, J. Valiando, M. Ohh, A. Salic, J. M. Asara, W. S. Lane, W. G. Kaelin Jr. "HIF α Targeted for VHL-Mediated Destruction by Proline Hydroxylation: Implications for O₂ Sensing" *Science*, 2001, 292, 464-468.

Para a expressão de VHL, elongina b e elongina c veja:

A. Pause, S. Lee, R. A. Worrell, D. Y. T. Chen, W. H. Burgess, W. M. Linehan, R. D. Klausner "The von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 2156-2161.

Ensaio(s) Biológico(s)

Ensaio de EGLN3

Materiais:

His-MBP-EGLN3 (6HisMBPAttB1EGLN3(1-239)) foi expressado em *E. Coli* e purificado a partir de uma coluna de afinidade para amilase. Biotina-VBC [6HisSumoCysVHL(2-213), 6HisSumoElonginB(1-118), e 6HisSumoElonginC(1-112)] e His-GB1-HIF2 α -CDD (6HisGB1tevHIF2A(467-572)) foram expressados a partir de *E. Coli*.

Método:

HIF2 α CDD marcado em Cy5, e um complexo VBC marcado em biotina foram usados para determinar a inibição de EGLN3. A hidroxilação de EGLN3 do substrato Cy5CDD resulta em sua identificação pelo biotina-VBC. A adição de um quelato de Európio/estreptavidina (Eu/SA) resulta na proximidade de Eu a Cy5 no produto, considerando a detecção por transferência de energia. Uma razão da emissão de Cy5 para Eu (Razão LANCE) é a última leitura, conforme seu parâmetro normalizado tem variação significativamente menor do que a emissão de Cy5 sozinha.

Depois, 50 nL de inibidores em DMSO (ou controles DMSO) foram vedados em uma placa Coming NBS de baixo volume com 384 poços, seguido por adição de 2,5 μ L de enzima [tampão 50 mL (HEPES 50 mM/KCl 50 mM) + 1 mL de uma BSA 10 mg/mL em tampão + 6,25 μ L de uma solução de FeCl₂ 10 mg/mL em água + 100 μ L de uma solução 200 mM de ácido ascórbico em água + EGLN3 15,63 μ L] ou controle [tampão 50 mL + 1 mL de uma BSA 10 mg/mL em tampão + 6,25 μ L de uma solução de FeCl₂ 10 mg/mL em água + 100 μ L de uma solução 200 mM de ácido ascórbico em água]. Após uma incubação de 3 minutos, 2,5 μ L de substrato [Tampão 50 mL + biotina-VBC 68,6 μ L + Eu 70,4 μ L (em estoque 710 μ g/mL) + Cy5CDD 91,6 μ L + 50 μ L de uma solução 20 mM de ácido 2-

oxoglutárico em água + CHAPS 0,3 mM] foram adicionados e incubados durante 30 minutos. A placa foi carregada em um PerkinElmer Viewlux para imageamento. Para experimentos de resposta de dose, dados normalizados foram ajustados por ABASE/XC50 usando a equação $y = a + (b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d)$, onde a é a % de atividade mínima, b é a % de atividade máxima, c é a plC_{50} , e d é o coeficiente angular de Hill.

A IC_{50} para compostos exemplificados no ensaio de EGLN3 variou de aproximadamente 1 a 3.200 nanomolar. Esta variação representa os dados acumulados como do tempo do arquivamento desta aplicação inicial. Mais tarde, os testes podem mostrar as variações nos dados da IC_{50} devido às variações em reagentes, condições e variações no(s) método(s) usado(s) a partir daqueles fornecidos acima neste relatório. Então, esta variação deve ser vista como ilustrativa, e não um conjunto absoluto de números.

Medição da Proteína Epo Produzida pela Linhagem Celular Hep3B Usando o Método ELISA.

Células Hep3B obtidas da American Type Culture Collection (ATCC) são semeadas em 2×10^4 células/poço em Meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) + FBS 10 % em placas de 96 poços. As células são incubadas a 37 °C/CO₂ 5 %/umidade 90 % (condições de incubação de cultura celular padrão). Depois da aderência durante a noite, o meio é removido e substituído com DMEM sem soro contendo o composto de teste ou controle negativo DMSO. Após 48 horas de incubação, o meio de cultura celular é coletado e avaliado por ELISA para quantificar a proteína Epo.

Medição da Proteína Epo Produzida pela Linhagem Celular Hep3B Usando o Método AlfaLISA.

Células Hep3B obtidas da American Type Culture Collection (ATCC) são semeadas em 2×10^4 células/poço em Meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) + FBS 10 % em placas de 96 poços. As células são incubadas a 37 °C/CO₂ 5 %/umidade 90 % (condições de incubação de cultura celular padrão). Depois da aderência durante a noite, o meio é removido e substituído com DMEM com soro 2 % contendo o composto de teste ou controle negativo DMSO. Após 48 horas de incubação, o meio de cultura celular é coletado e congelado para ensaio posterior ou imediata avaliação por AlfaLISA para quantificar a proteína Epo.

A EC_{50} para compostos exemplares nos ensaios ELISA e AlfaLISA de Hep3B variou de aproximadamente 0,4 a 100 micromolar, exceto o exemplo 26, usando os reagentes e sob as condições esboçadas acima neste relatório. O exemplo 26 demonstrou uma EC_{50} no ensaio ELISA de Hep3B de mais do que 100 micromolar, a concentração máxima testada. Esta variação representa os dados acumulados como do tempo do arquivamento desta aplicação inicial. Mais tarde, os testes podem mostrar as variações nos dados da EC_{50}

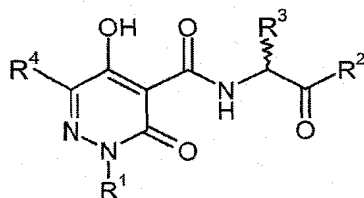
devido às variações em reagentes, condições e variações no(s) método(s) usado(s) a partir daqueles fornecidos acima neste relatório. Então, esta variação deve ser vista como ilustrativa, e não um conjunto absoluto de números.

- 5 Acredita-se que estes compostos sejam úteis na terapia, conforme definido acima, e não têm efeitos inaceitáveis ou adversos quando usados em complacência com um regime terapêutico permitido.

Os exemplos e ensaios precedentes foram apresentados para ilustrar a invenção e não limitá-la. O que é reservado aos inventores deve ser determinado como referência às reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é da fórmula (I):



(I)

em que:

5 R¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, -NR⁵R⁶, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquila C₃-C₈, cicloalquenila C₅-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquenila C₅-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-heterocicloalquila C₃-C₈, arila, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila e alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

10 R⁴ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, COOR⁹, CONR⁷R⁸, -NR⁵R⁶, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquila C₃-C₈, cicloalquenila C₅-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquenila C₅-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-heterocicloalquila C₃-C₈, arila, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila e alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

R² é -NR⁷R⁸ ou -OR⁹;

15 R³ é H ou alquila C₁-C₄;

R⁵ e R⁶ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquila C₃-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-heterocicloalquila C₃-C₈, arila, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila, alquila C₁-C₁₀-heteroarila, -CO(alquila C₁-C₄), -CO(cicloalquila C₃-C₆), -CO(heterocicloalquila C₃-C₆), -CO(arila), -CO(heteroarila), e -SO₂(alquila C₁-C₄); ou R⁵ e R⁶ tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel saturado de 5 ou 6 ou 7 membros contendo opcionalmente um outro heteroátomo selecionado do grupo que consiste de oxigênio, nitrogênio e enxofre;

25 R⁷ e R⁸ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, arila e heteroarila;

R⁹ é H ou um cátion, ou alquila C₁-C₁₀ que é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de cicloalquila C₃-C₆, heterocicloalquila, arila, e heteroarila; e

30 em que qualquer carbono ou heteroátomo de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ é não substituído ou, onde possível, é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de alquila C₁-C₆, arila, heteroarila, halogênio, -OR¹⁰, -NR⁵R⁶, ciano, nitro, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -

NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R¹⁰, -N(R⁵)C(O)OR¹⁰, -OC(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -N(R⁵)SO₂R¹⁰, alquenila C₁-C₁₀, alquinila C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₆, heterocicloalquila C₃-C₆, grupo arila e heteroarila; em que R⁵ e R⁶ são os mesmos, conforme definidos acima, e R¹⁰ é hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, -CO(alquila C₁-C₄), -CO(arila), -CO(heteroarila), -CO(cicloalquila C₃-C₆), -CO(heterocicloalquila C₃-C₆), -SO₂(alquila C₁-C₄), cicloalquila C₃-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, arila C₆-C₁₄, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila, ou alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquila C₃-C₈, cicloalquenila C₅-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquenila C₅-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-heterocicloalquila C₃-C₈, arila, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila e alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

R⁴ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, COOR⁹, CONR⁷R⁸, -NR⁵R⁶, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquila C₃-C₈, cicloalquenila C₅-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquenila C₅-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-heterocicloalquila C₃-C₈, arila, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila e alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

R² é -NR⁷R⁸, -OR⁹;

R³ é H ou alquila C₁-C₄;

R⁹ é H ou um cátion, ou alquila C₁-C₁₀ que é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de cicloalquila C₃-C₆, heterocicloalquila, arila, e heteroarila; e

em que qualquer carbono ou heteroátomo de R¹, R², R³, R⁴, R⁹ é não substituído ou, onde possível, é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de alquila C₁-C₆, arila, heteroarila, halogênio, -OR¹⁰, -NR⁵R⁶, ciano, nitro, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R¹⁰, -N(R⁵)C(O)OR¹⁰, -OC(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -N(R⁵)SO₂R¹⁰, alquenila C₁-C₁₀, alquinila C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₆, heterocicloalquila C₃-C₆, grupo arila e heteroarila, em que R⁵ e R⁶ são os mesmos, conforme definidos acima, e R¹⁰ é hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, -CO(alquila C₁-C₄), -CO(arila), -CO(heteroarila), -CO(cicloalquila C₃-C₆), -CO(heterocicloalquila C₃-C₆), -SO₂(alquila C₁-C₄), cicloalquila C₃-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, arila C₆-C₁₄, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila, ou alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de

que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquila C_3-C_8 , cicloalquenila C_5-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquenila C_5-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -heterocicloalquila C_3-C_8 , arila, alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila e alquila C_1-C_{10} -heteroarila;

R^4 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, $COOR^9$, $CONR^7R^8$, $-NR^5R^6$, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquila C_3-C_8 , cicloalquenila C_5-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquenila C_5-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -heterocicloalquila C_3-C_8 , arila, alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila e alquila C_1-C_{10} -heteroarila;

R^2 é $-NR^7R^8$, $-OR^9$;

R^3 é H;

R^9 é H ou um cátion;

em que qualquer carbono ou heteroátomo de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 é não substituído ou, onde possível, é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de alquila C_1-C_6 , arila, heteroarila, halogênio, $-OR^{10}$, $-NR^5R^6$, ciano, nitro, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)OR^{10}$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-N(R^5)SO_2R^{10}$, alquenila C_1-C_{10} , alquinila C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_6 , heterocicloalquila C_3-C_6 , grupo arila ou heteroarila, em que R^5 e R^6 são os mesmos, conforme definidos acima, e R^{10} é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , $-CO$ (alquila C_1-C_4), $-CO$ (arila), $-CO$ (heteroarila), $-CO$ (cicloalquila C_3-C_6), $-CO$ (heterocicloalquila C_3-C_6), $-SO_2$ (alquila C_1-C_4), cicloalquila C_3-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , arila C_6-C_{14} , alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila, e alquila C_1-C_{10} -heteroarila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquila C_3-C_8 , cicloalquenila C_5-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquenila C_5-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -heterocicloalquila C_3-C_8 , arila, alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila e alquila C_1-C_{10} -heteroarila;

R^4 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, $COOR^9$, $CONR^7R^8$, $-NR^5R^6$, alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquila C_3-C_8 , cicloalquenila C_5-C_8 , alquila C_1-C_{10} -cicloalquenila C_5-C_8 , heterocicloalquila C_3-C_8 , alquila C_1-C_{10} -heterocicloalquila C_3-C_8 , arila, alquila C_1-C_{10} -arila, heteroarila e alquila C_1-C_{10} -heteroarila;

R^2 é $-OR^9$;

R^3 é H;

R⁹ é H ou um cátion;

em que qualquer carbono ou heteroátomo de R¹, R⁴ é não substituído ou, onde possível, é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₆, arila, heteroarila, halogênio, -OR¹⁰, -NR⁵R⁶, ciano, nitro, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R¹⁰, -N(R⁵)C(O)OR¹⁰, -OC(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -N(R⁵)SO₂R¹⁰, alquenila C₁-C₁₀, alquinila C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₆, heterocicloalquila C₃-C₆, grupo arila ou heteroarila, em que R⁵ e R⁶ são os mesmos, conforme definidos acima, e R¹⁰ é hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, -CO(alquila C₁-C₄), -CO(arila), -CO(heteroarila), -CO(cicloalquila C₃-C₆), -CO(heterocicloalquila C₃-C₆), -SO₂(alquila C₁-C₄), cicloalquila C₃-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, arila C₆-C₁₄, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila, e alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R¹ é 2-fluoro-4-bromobenzila, 4-bromobenzila, 4-(halofenil)benzila, 2-fluoro-4-(halofenil)benzila, 2-fluoro-4-trifluorometilbenzila, 4-trifluorobenzila, ou 2-fluoro-4-(alcoxifenila C₁-C₄)benzila;

R² é OH;

R³ é H;

R⁴ é isopropila, *t*-butila ou cicloexila; ou

um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é:

N-{[5-hidróxi-6-metil-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[(5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina;

N-{[2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2-(2-feniletil)-2,3-diidropiridazin-4-il]carbonil}glicina;

N-{[2-(2-ciclopropiletil)-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-(2-clorobenzil)-5-hidróxi-3-oxo-6-fenil-2,3-diidropiridazin-4-il]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[6-cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[(6-cicloexil-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina;

N-({2-[(2-clorofenil)metil]-6-cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina;

N-[(2,6-dicicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina;

5 *N*-{[2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[2-[(2-clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[2-[(3,5-difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

10 piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[2-(4-bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[2-(2-cicloexiletil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil];

N-{[2-(4-bifenililmetil)-6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

15 piridazinil]carbonil]glicina;

N-[(6-(4-clorofenil)-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[2-(4-bifenililmetil)-6-(4-clorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina;

20 *N*-{[2-[(2-clorofenil)metil]-6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[6-(4-clorofenil)-2-[(2-clorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[6-(4-clorofenil)-2-(2-cicloexiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

25 piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[2-(2-ciclopropiletil)-6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina;

N-[(6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-

diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

30 *N*-{[2-[(2-clorofenil)metil]-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[5-hidróxi-6-metil-2-[(2-nitrofenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina;

N-[(6-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-diidro-4-

35 piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[2-[(2-clorofenil)metil]-6-(3,5-difluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina;

N-({2-[(2-clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[4-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina;

N-({2-[(3,5-difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[4-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina;

5 *N*-{[2-[(2-clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(4-hidroxifenil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(3,5-difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(4-hidroxifenil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

10 *N*-[(5-hidróxi-6-[3-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina;

N-({2-[(2-clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[3-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina;

N-({2-[(2-clorofenil)metil]-5-hidróxi-6-[2-(metilóxi)fenil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina;

15 *N*-{[2-[(2,6-diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(4-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

20 *N*-[(5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2,3-diidro-4-piridazinil)carbonil]glicina;

N-{[2-[(3-cianofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-({5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-[(2-nitrofenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil}carbonil)glicina;

25 *N*-{[2-[(2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(2,5-difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

30 *N*-{[2-[(2-clorofenil)metil]-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(3,4'-difluoro-4-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

35 *N*-{[2-[[2-fluoro-4-(4-piridinil)fenil]metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-[(6-(1,1-dimetiletil)-2-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[2-[(3-fluoro-4-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

5 *N*-{[2-[(3-fluoro-4'-nitro-4-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[2-[(3-fluoro-4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

N-{(6-cicloexil-5-hidróxi-2-[(2-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

10 *N*-{(6-cicloexil-2-[(2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

N-[(6-cicloexil-5-hidróxi-3-oxo-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

15 *N*-{(6-cicloexil-2-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[2-[(3-fluoro-4'-(metiltio)-4-bifenilil]metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[2-[(3-fluoro-2'-(metilóxi)-4-bifenilil]metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

20 ácido 4'-[[5-[[[(carboximetil)amino]carbonil]-4-hidróxi-3-(1-metiletil)-6-oxo-1(6*H*)-piridazinil]metil]-3'-fluoro-4-bifenilcarboxílico;

N-{[2-[(2-bromofenil)metil]-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

25 *N*-{[2-[(4-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

N-{[2-[(4'-fluoro-4-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

N-{(5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-[(4'-nitro-4-bifenilil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

30 *N*-[(5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-[[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

N-[(5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-[[4-(4-piridinil)fenil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

35 *N*-[(5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-[[2'-(metilóxi)-4-bifenilil]metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil]glicina;

ácido 4'-[[5-[[[(carboximetil)amino]carbonil]-4-hidróxi-3-(1-metiletil)-6-oxo-1(6*H*)-piridazinil]metil]-4-bifenilcarboxílico;

N-{[2-(4-bifenililmetil)-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(2-clorofenil)metil]-6-[3-(etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

5 *N*-{[2-(2-bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-(3-bifenililmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

10 *N*-{[6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-2-[(2-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[6-(3,5-difluorofenil)-5-hidróxi-3-oxo-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[6-(3,5-difluorofenil)-2-[(3,5-difluorofenil)metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

15 *N*-{[6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

20 *N*-{[6-(1,1-dimetiletil)-2-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(2-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(3-bromofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

25 *N*-{[6-[3-(etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-({4-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]fenil}metil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

30 *N*-{[2-[(3,5-difluorofenil)metil]-6-[3-(etilóxi)-5-fluorofenil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-({4-[2-(1-piperazinil)-4-piridinil]fenil}metil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[[4-(2,6-difluoro-4-piridinil)fenil]metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

35 *N*-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-({4-[2-(metilóxi)-4-piridinil]fenil}metil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(4'-fluoro-2-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(2,4-difluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-[(4'-nitro-2-bifenilil)metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-[(4'-(trifluorometil)-2-bifenilil)metil]-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(2,3-diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

ácido 2'-{[5-[[carboximetil]amino]carbonil]-4-hidróxi-3-(1-metiletil)-6-oxo-1(6*H*)-piridazinil]metil}-4-bifenilcarboxílico;

N-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-[[2'-(metilóxi)-2-bifenilil]metil]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(2,5-diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(2,4-diclorofenil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(4'-amino-2-bifenilil)metil]-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-cicloexil-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-cicloexil-6-(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-2-({3-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]fenil}metil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-({3-[2-(1-piperazinil)-4-piridinil]fenil}metil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-({2-[2-(1-piperazinil)-4-piridinil]fenil}metil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

ácido 2,2'-{[1-[(2-clorofenil)metil]-4-hidróxi-6-oxo-1,6-diidropiridazino-3,5-diil]bis[(oxometanodiil)imino]}diacético;

N-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-[(2-clorofenil)metil]-6-[(etilóxi)carbonil]-5-hidróxi-3-oxo-2,3-diidro-4-

piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[2-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-6-(1-metiletil)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

5 *N*-{[5-hidróxi-6-(1*H*-indol-3-il)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

N-{[5-hidróxi-3-oxo-6-(2-tienil)-2,3-diidro-4-piridazinil]carbonil}glicina;

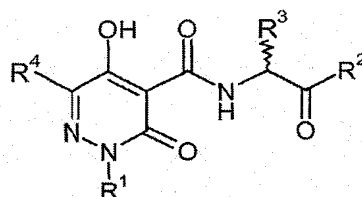
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Método para tratar anemia em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal ou solvato do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, a um mamífero sofrendo de anemia que pode ser tratada inibindo-se HIF prolil hidroxilases.

8. Uso de um composto, de acordo com a fórmula (I) da reivindicação 1 para tratar anemia em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal ou solvato do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, a um mamífero sofrendo de anemia que pode ser tratada inibindo-se HIF prolil hidroxilases.

9. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal ou solvato, de acordo com a reivindicação 1, e um ou mais entre portadores, diluentes e excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

10. Processo para preparar um composto da fórmula (I)



(I)

CARACTERIZADO pelo fato de que:

R¹ e R⁴ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, -NR⁵R⁶, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquila C₃-C₈, cicloalquenila C₅-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquenila C₅-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-heterocicloalquila C₃-C₈, arila, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila ou alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

R² é -NR⁷R⁸ ou -OR⁹;

R³ é H ou alquila C₁-C₄;

30 R⁵ e R⁶ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-cicloalquila C₃-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, alquila C₁-C₁₀-heterocicloalquila C₃-C₈, arila, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila, alquila C₁-C₁₀-heteroarila, -CO(alquila C₁-C₄), -CO(cicloalquila C₃-C₆), -

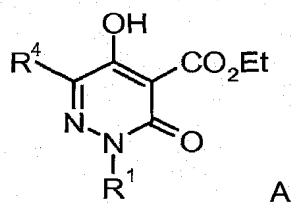
CO(heterocicloalquila C₃-C₆), -CO(arila), -CO(heteroarila), -SO₂(alquila C₁-C₄); ou R⁵ e R⁶ tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel saturado de 5 ou 6 ou 7 membros contendo opcionalmente um outro heteroátomo selecionado de oxigênio, nitrogênio e enxofre;

5 R⁷ e R⁸ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, arila e heteroarila;

10 R⁹ é H ou um cátion, ou alquila C₁-C₁₀ que é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de cicloalquila C₃-C₆, heterocicloalquila, arila, e heteroarila;

onde qualquer carbono ou heteroátomo de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ é não substituído ou, onde possível, é substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₆, arila, heteroarila, halogênio, -OR¹⁰, -NR⁵R⁶, ciano, nitro, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R¹⁰, -N(R⁵)C(O)OR¹⁰, -OC(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -N(R⁵)SO₂R¹⁰, alquenila C₁-C₁₀, alquinila C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₆, heterocicloalquila C₃-C₆, grupo arila ou heteroarila, em que R⁵ e R⁶ são os mesmos, conforme definidos acima, e R¹⁰ é hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, -CO(alquila C₁-C₄), -CO(arila), -CO(heteroarila), -CO(cicloalquila C₃-C₆), -CO(heterocicloalquila C₃-C₆), -SO₂(alquila C₁-C₄), cicloalquila C₃-C₈, heterocicloalquila C₃-C₈, arila C₆-C₁₄, alquila C₁-C₁₀-arila, heteroarila, e alquila C₁-C₁₀-heteroarila;

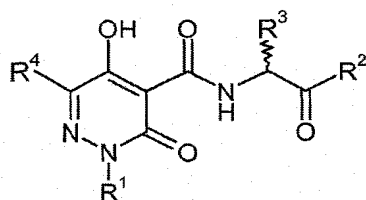
compreendendo tratar um composto da fórmula A:



em que R¹ e R⁴ são os mesmos como para aqueles grupos na fórmula (I) com um sal de sódio de α -aminoácido em um solvente apropriado, tal como 2-metoxietanol, sob quaisquer condições térmicas convencionais ou por irradiação com micro-ondas, para formar um composto da fórmula (I) onde R é -OH, para formar um composto da fórmula (I) onde R² é -OH.

RESUMO

“DERIVADOS DE GLICINA *N*-SUBSTITUÍDA: INIBIDORES DE HIDROXILASE”



(I)

5 A invenção descrita neste relatório refere-se a certos derivados de glicina *N*-substituída piridazinodiona da fórmula (I) que são antagonistas de HIF proil hidroxilases e são úteis para tratar doenças que se beneficiam da inibição desta enzima, anemia sendo um exemplo.