



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

(21) PI 0715462-3 A2



(22) Data de Depósito: 27/07/2007
(43) Data da Publicação: 06/05/2014
(RPI 2261)

(51) Int.Cl.:
C07D 237/14

(54) Título: COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA PARA INIBIR CASPASE

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 02/08/2006 KR 10-2006-0073029

(66) Prioridade Interna: 860446

(73) Titular(es): LG Life Sciences LTD.

(72) Inventor(es): HYE KYUNG CHANG, YEONG SOO OH,
YONG JIN JANG

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT KR2007003617 de
27/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/016239de
07/02/2008

“COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA INIBIR CASPASE”

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção diz respeito a um derivado de piridazinona ou sal deste farmacologicamente aceitável como um inibidor
5 contra várias caspases incluindo a caspase-1 [enzima que converte interleucina 1 β , ICE], caspase-3 [apopáina/ CPP-32], caspase-8, e caspase-9, e uma composição farmacêutica para a inibição de caspase que compreende o mesmo.

10

TÉCNICA FUNDAMENTAL

A caspase é um novo tipo de cisteína protease na forma de tetrâmero $\alpha_2\beta_2$ descoberto durante os últimos 10 anos. Cerca de 14 tipos destas foram conhecidos até agora. A caspase-1 (ICE), uma delas, é um tipo de citocina e participa na conversão da prointerleucina-1 β biologicamente
15 inativa para a interleucina-1 β ativa. A interleucina-1 consiste da interleucina-1 α e interleucina-1 β , ambas as quais são sintetizadas em monócitos na forma de precursor de 31 KDa. Apenas a prointerleucina-1 β é ativada pela ICE. As posições hidrolisadas pela caspase-1 são Asp²⁷-Gly²⁸ e Asp¹¹⁶-Ala¹¹⁷. A hidrólise da última posição dá a interleucina-1 β . A interleucina-1 β foi
20 relatada atuar como um mediador importante em causar a inflamação (1,3). A caspase-1 foi descoberta pela primeira vez em 1989, e a sua estrutura tridimensional foi determinada pelo método da cristalografia de raio X por dois grupos de estudo independentes.

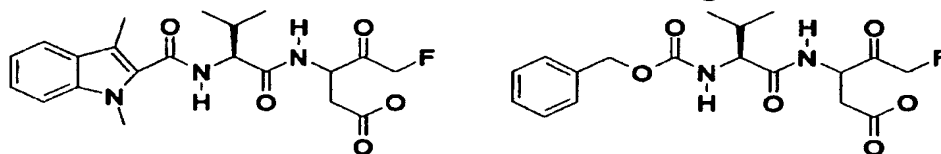
A Caspase-3 (CPP-32) é amplamente estudada quanto ao seu
25 papel ou mecanismo para ação, e a sua estrutura tridimensional foi determinada em 1996(2). A Caspase-3 (apopáina) ativada a partir da procaspase-3 é hidrolisada na posição do motivo (P₄)Asp-X-X-Asp(P₁), e os substratos conhecidos incluem poli(ADP-ribose) polimerase, UI 70.000 Mr de ribonucleoproteína nuclear pequena, a subunidade catalítica de 460.000 Mr de

proteína cinase dependente de DNA, etc. A estrutura de raio X da caspase 7 foi relatada ser muito similar àquela da caspase-3(4).

As caspases 8 e 9 estão presentes a montante das caspases 3, 6, 7, e todas estas caspases são conhecidas participar na cascata da apoptose. A estrutura de raio X da caspase-8 foi determinada em 1999(5), e particularmente os seus inibidores podem ser vantajosamente usados para tratar as doenças relacionadas com a apoptose.

Os inibidores de caspase significam aqueles compostos que inibem a atividade de caspase, e assim controlam sintomas tais como inflamação, apoptose, etc. causada pela atividade de caspase. As doenças ou sintomas que podem ser tratados ou atenuados pela administração dos inibidores incluem os seguintes: demência, acidente vascular cerebral, deterioração cerebral devido à AIDS, diabetes, úlcera gástrica, lesão cerebral pelo vírus da hepatite, doenças hepática induzida pela hepatite, hepatite aguda, insuficiência hepática fulminante, septicemia, rejeição a transplante de órgão, artrite reumática, doenças cardíacas isquêmicas, e cirrose hepática (6).

Entre os inibidores de caspase conhecidos até agora, os inibidores irreversíveis mais mencionados são os seguintes:

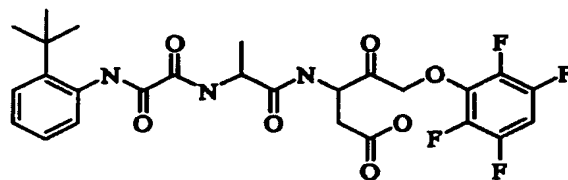


IDN-1965

MX-1013

Ambos os inibidores acima exibem a sua atividade com base no mecanismo comum que eles irreversivelmente inativam a enzima para suprimir a apoptose celular (inibidor irreversível, de amplo espectro). Foi relatado que o inibidor irreversível tem muito mais atividade de inibidor eficaz do que o inibidor reversível (7). Tanto o IDN-1965 da IDUN Co. quanto o MX-1013 da Maxim Co. são relatados mostrar atividade no modelo de apoptose de célula para a lesão hepática (8, 9). Estes compostos estão

agora no estágio de teste pré clínico. O inibidor irreversível IDN-6556 está agora no estágio de teste clínico de fase II como um agente terapêutico para a lesão hepática (10, 11).



IDN-6556

Referências:

- 5 (1) Inflamação: Basic Principles and Clinical Correlates, 2^a ed., ed por Gallin, Goldstein e Snyderman. Raven Press Ltd., Nova Iorque. 1992, pp 211-232; Blood, 1996, 87(6), 2095-2147.
- (2) Wilson, K. P. *et al*, Nature, 1994, 370. 270; Walker, N. P. C. *et al*. Cell, 1994, 78, 343; Nature Structural Biology, 1996, 3(7), 619.
- 10 (3) Thornberry, N. A. *et al*, Nature, 1992, 356. 768; Nature Biotechnology, 1996, 14, 297; Protein Science, 1995, 4, 3; Nature, 1995, 376 (6 de julho), 37; Protein Science, 1995, 4, 2149.
- (4) Wei, Y. *et al*, Chemistry and Biology, 2000, 7, 423.
- (5) Blanchard H. *et al*, Structure, 1999, 7, 1125; Blanchard H. *et al*, J. of Mol. Biol., 2000, 302, 9.
- 15 (6) Referências quanto às doenças relacionadas com a caspase Demência: Arch Neurol Março de 2003; 60(3): 369-76, Caspase gene expression in the brain as a function of the clinical progression of Alzheimer disease. Pompl PN, Yemul S, Xiang Z, Ho L, Haroutunian V, Purohit D, Mohs R, Pasinetti GM.
- 20 Acidente vascular cerebral: Proc Natl Acad Sci USA 2002 Nov 12;99 (23): 15188-93, Caspase activation and neuroprotection in caspase-3-deficient mice after in vivo cerebral ischemia and in vitro oxygen glucose deprivation. Le DA, Wu Y, Huang Z, Matsushita K, Plesnila N, Augustinack JC, Hyman BT, Yuan J, Kuida K, Flavell RA, Moskowitz MA.
- 25

Deterioração cerebral devido à AIDS: J Neurosci 15 de maio de 2002; 22(10): 4015-24, Caspase cascades in human immunodeficiency virus-associated neurodegeneration. Garden GA, Budd SL, Tsai E, Hanson L, Kaul M, D'Emilia DM, Friedlander RM, Yuan J, Masliah E, Lipton SA.

5 Diabetes: Diabetes Jun de 2002; 51(6): 1938-48, Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ.

10 Úlcera gástrica: J Physiol Pharmacol Dez de 1998; 49(4): 489-500, Role of basic fibroblast growth factor in the suppression of apoptotic caspase-3 during chronic gastric ulcer healing. Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A.

15 Lesão cerebral pelo vírus da hepatite: J Viral Hepat Março de 2003; 10(2): 81-6, Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC.

20 Insuficiência hepática fulminante: Gastroenterology Agosto de 2000; 119(2): 446-60, Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure. Streetz K, Leifeld L, Grundmann D, Ramakers J, Eckert K, Spengler U, Brenner D, Manns M, Trautwein C.

25 Septicemia: Nat Immunol Dez de 2000; 1(6): 496-501, Caspase inhibitors improve survival in sepsis: a critical role of the lymphocyte. Hotchkiss RS, Chang KC, Swanson PE, Tinsley KW, Hui JJ, Klender P, Xanthoudakis S, Roy S, Black C, Grimm E, Aspiotis R, Han Y, Nicholson DW, Karl IE.

Rejeição ao transplante de órgão: Xenotransplantation Maio de 2001; 8(2): 115-24, In vitro prevention of cell-mediated xeno-graft rejection via the Fas/FasL-pathway in CrmA-transduced porcine kidney cells. Fujino M, Li XK, Suda T, Hashimoto M, Okabe K, Yaginuma H, Mikoshiba K, Guo

L, Okuyama T, Enosawa S, Amemiya H, Amano T, Suzuki S.

Artrite reumática: *Prog Med Chem* 2002; 39: 1-72, Caspase inhibitors as anti-inflammatory and antiapoptotic agents. Graczyk PP.

Doenças cardíacas isquêmicas: *Am J Physiol Heart Circ Physiol* Set de 2002; 283(3): H990-5, Hypoxia-induced cleavage of caspase-3 and DFF45/ICAD in human failed cardiomyocytes. Todor A, Sharov VG, Tanhehco EJ, Silverman N, Bernabei A, Sabbah HN.

Anti-inflammation: *J Immunol* 15 de março de 2003; 170(6): 3386-91, A broad-spectrum caspase inhibitor attenuates allergic airway inflammation in murine asthma model. Iwata A, Nishio K, Winn RK, Chi EY, Henderson WR Jr, Harlan JM.

Doenças hepáticas induzidas pela hepatite: i) *J Viral Hepat.* Setembro de 2003; 10(5): 335-42. Apoptosis in hepatitis C Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D.; ii) Apoptosis. Dez de 2003; 8(6): 655-63. Apoptosis participates to liver damage in HSV-induced fulminant hepatitis. Pretet JL, Pelletier L, Bernard B, Coumes-Marquet S, Kantelip B, Mougin C.; iii) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24 de Jun de 2003; 100(13): 7797-802. Caspase 8 small interfering RNA prevents acute liver failure in mice. Zender L, Hutker S, Liedtke C, Tillmann HL, Zender S, Mundt B, Waltemathe M, Gosling T, Flemming P, Malek NP, Trautwein C, Manns MP, Kuhnel F, Kubicka S.

Cirrose hepática: i) *J Pharmacol Exp Ther.* Mar de 2004; 308(3): 1191-6, The caspase inhibitor Idn-6556 attenuates hepatic injury and fibrosis in the bile duct ligated mouse. Canbay A., Fledstein A., Baskin-Bey E., Bronk FS. Gores GJ.; ii) *Hepatology.* Fev de 2004; 39(2): 273-8, Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. Canbay A, Friedman S, Gores GJ.; iii) *Hepatology.* Nov de 2003; 38(5): 1188-98, Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, Werneburg N, Grambihler

A, Bronk SF, Gores GJ.

(7) Wu J. *et al*, Methods: A Companion to Methods in Enzymology, 1999, 17, 320.

(8) Hoglen N. C. *et al*, J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2001, 297, 811.

(9) Jaeschke H. *et al*, Toxicology and Applied Pharmacology, 2000, 169, 77.

(10) Hoglen N. C. *et al*, J. Pharmacol Exp. Ther., 2004, 309(2): 634. Characterization of IDN-6556 (3-[2-(2-tert-butylphenylaminoxyalyl)-amino]-propionylamino]-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenóxi)-pentanoic acid): a liver-targeted caspase inhibitor.

(11) Canbay A. *et al*, J Pharmacol. Exp. Ther., 2004, 308(3), 1191. The caspase inhibitor IDN-6556 attenuates hepatic injury and fibrosis in the bile duct ligated mouse.

15

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[Objeto Técnico]

Os presentes inventores estudaram extensivamente o planejamento de novos compostos que podem ser usados como um inibidor eficaz e mais seletivo contra caspases.

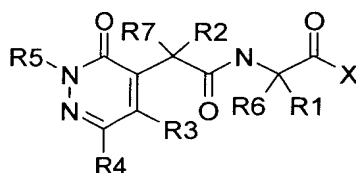
20

[Meios para Resolver o Objeto]

Para se obter um tal objetivo, os presentes inventores sintetizaram vários compostos, e determinaram a sua capacidade de ligação e atividade inibidora para as caspases. Como um resultado, os inventores descobriram que um composto da seguinte fórmula (1) atinge tais exigências, e completar a presente invenção.

25

Formula 1



em que

R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e X são definidos abaixo.

Portanto, a presente invenção fornece o novo derivado de piridazinona da fórmula (1) ou sal deste farmacologicamente aceitável tendo
5 atividade inibidora eficaz contra caspases.

É um outro objetivo da presente invenção para fornecer uma composição farmacêutica para inibir a caspase, especialmente uma composição para prevenir a inflamação e apoptose, que compreende composto da fórmula (1) ou sal deste farmacologicamente aceitável como um
10 ingrediente ativo junto com o veículo farmacologicamente aceitável.

Efeito Vantajoso

O composto da fórmula (I) de acordo com a presente invenção tem uma atividade inibidora excelente contra caspase, e assim pode ser vantajosamente usada para o tratamento de várias doenças e sintomas
15 mediadas pela caspase.

Melhor Modo para Realizar a Invenção

Em primeiro lugar, os termos importantes na presente invenção são definidos como segue:

(a) alquila C₁-C₅: hidrocarbonetos de cadeia reta ou ramificada
20 tendo de 1 a 5 átomos de carbono, que incluem metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, t-butila, etc., não são limitados a estes.

(b) C₃-C₁₀-cicloalquila: hidrocarbonetos cíclicos tendo de 3 a
10 átomos de carbono, que incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, etc., não são limitados a estes.

(c) Arila: grupo arila inclui todos os aromáticos e hetero-
25 aromáticos e seus derivados parcialmente reduzidos. O grupo aromático significa hidrocarboneto insaturado isolado ou fundido de 5 a 15 membros. O grupo heteroaromático significa o grupo aromático contendo de 1 a 5 heteroátomos selecionados de um grupo que consiste de oxigênio, enxofre, e

nitrogênio. O grupo arila inclui fenila, naftila, indolila, quinolinila, isoquinolila, imidazolinila, isoxazolila, oxazolila, tiazolila, etc., mas não é limitado a estes.

Um ou mais hidrogênios no dito grupo alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} ou arila pode ser substituído com um grupo(s) selecionado(s) dos seguintes: grupo acila, amino, carboalcóxi, carbóxi, carboxiamino, ciano, halo, hidróxi, nitro, tio, alquila, cicloalquila, alcóxi, arila, arilóxi, sulfóxi, e guanido.

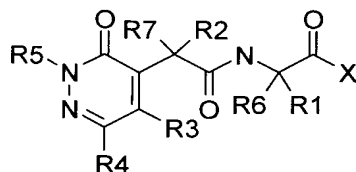
(d) Aminoácido natural inclui os seguintes: Glicina, Alanina, Valina, Leucina, Isoleucina, Serina, Treonina, Cisteína, Metionina, Prolina, Ácido aspártico, Asparagina, Ácido glutâmico, Glutamina, Lisina, Arginina, Histidina, Fenilalanina, Tirosina, e Triptofano.

Além disso, o presente relatório descritivo inclui as seguintes abreviações:

15 N-bromossuccinimida: NBS
Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio]: HATU
N,N-dimetilformamida: DMF
Sulfóxido de dimetila: DMSO
20 N-metilmorfolino: NMM
2,2'-Azobis(2-metil propionitrila): AIBN
2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidinilóxi, radical livre: TEMPO
bis(trimetilsilil)amida de lítio: LiHMDS
N-(2-Hidroxiethyl)piperazino-N'-(ácido 2'-etanossulfônico
25 acid): HEPES
3-[(3-Colamidopropil)dimetilamino]-1-propanossulfonato:
CHAPS
Ácido etilenodiaminotetraacético: EDTA
Ditiotreitól: DTT

A presente invenção será mais explicada em detalhes abaixo. Um aspecto da invenção diz respeito ao derivado de piridazinona da seguinte fórmula (1):

[Fórmula 1]



5 em que

I) R^1 representa H, alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , arila, ou um resíduo de cadeia lateral de todos os aminoácidos naturais,

II) R^2 representa H, alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , arila, ou um resíduo de cadeia lateral de todos os aminoácidos naturais,

10 III) R^3 representa H, alquila C_1-C_5 , hidróxi, alcóxi C_1-C_5 , ou halogênio,

IV) R^4 representa H, alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , ou arila,

V) R^5 representa H, alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , ou arila,

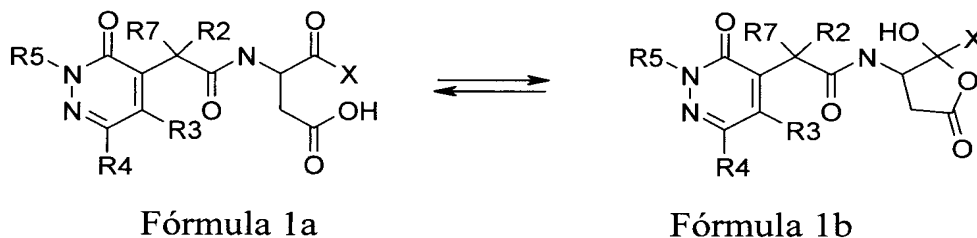
15 VI) R^6 e R^7 independentemente um do outro cada um representa H, alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , ou arila,

20 VII) X representa $-CH_2OR^9$ (R^9 é alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , ou arila), $-CH_2OC(=O)R^{10}$ (R^{10} é alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , ou arila), $-CH_2-OP(=O)R^{11}_2$ (R^{11} é alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , ou arila), ou $-CH_2-W$ (W é halogênio), ou sal deste farmacologicamente aceitável, que é útil como um inibidor para caspase.

No composto da fórmula (1) de acordo com a presente invenção, R^1 preferivelmente representa um resíduo de cadeia lateral de todos os aminoácidos naturais, mais preferivelmente $-CH_2COOH$. O composto da fórmula (1) pode incluir os dois tipos de estereoisômeros, ou misturas destes (misturas diastereoméricas) quando o carbono ao qual o R^1 está ligado torna-

se um estereocentro devido ao grupo R^1 . O composto da fórmula (1) pode incluir uma forma de éster ($-\text{CO}_2\text{Y}$ em que Y é alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$), uma forma de sulfonamida ($-\text{CONHSO}_2\text{Z}$ em que Z é alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$), e uma forma salina farmacologicamente aceitável, quando R^1 é um resíduo de cadeia lateral de um aminoácido que contém porção carboxila; ou o composto da fórmula (1) também pode existir na forma de um sal farmacologicamente aceitável quando R^1 é um resíduo de cadeia lateral de um aminoácido que contém uma porção de base.

O composto da presente invenção (fórmula 1a) pode existir na forma de um cetal cíclico (fórmula 1b) quando R^1 é $-\text{CH}_2\text{COOH}$, e assim um técnico habilitado pode entender que a forma de cetal cíclico (fórmula 1b) também pode ser abrangida pela presente invenção.



Também, as formas de equilíbrio dos ditos compostos deve ser entendidas abranger suas formas tautoméricas.

R^2 preferivelmente representa alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$, mais preferivelmente metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, ou t-butila. O composto da fórmula (1) pode incluir os dois tipos de estereoisômeros, ou misturas destes (misturas diastereoméricas) quando o carbono ao qual o R^2 está ligado torna-se um estereocentro devido ao grupo R^2 . O composto da fórmula (1) pode incluir uma forma de éster ($-\text{CO}_2\text{Y}$ em que Y é alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$), uma forma de sulfonamida ($-\text{CONHSO}_2\text{Z}$ em que Z é alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$), e uma forma salina farmacologicamente aceitável, quando R^2 é um resíduo de cadeia lateral de um aminoácido que contém porção carboxila; ou o composto da fórmula (1) também pode existir na forma de um sal farmacologicamente aceitável quando R^2 é um resíduo de cadeia lateral de um aminoácido que

contém uma porção de base.

R^3 preferivelmente representa H, alquila C_1-C_5 , alcóxi C_1-C_5 , ou halogênio, mais preferivelmente H, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, ou t-butila, metóxi, etóxi, flúor ou cloro.

5 R^4 preferivelmente representa H.

R^5 preferivelmente representa alquila C_1-C_5 substituído por cicloalquila C_3-C_{10} substituído ou não substituído ou por arila substituído ou não substituído; ou representa arila substituído ou não substituído. R^5 mais preferivelmente representa alquila C_1-C_5 substituído por cicloalquila C_3-C_{10} que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila C_1-C_5 , hidróxi, alcóxi C_1-C_5 e halogênio, ou por arila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila C_1-C_5 , hidróxi, alcóxi C_1-C_5 e halogênio; ou representa arila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila C_1-C_5 , hidróxi, alcóxi C_1-C_5 e halogênio. Por exemplo, R^5 é fenila, naftila, indolila, quinolinila, isoquinolila, imidazolinila, isoxazolila, oxazolila ou tiazolila, ou é metila substituído por fenila, naftila, indolila, quinolinila, isoquinolila, imidazolinila, isoxazolila, oxazolila, tiazolila ou cicloexila, cada um dos quais é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, t-butila, metóxi, etóxi, trialometila e halogênio.

R^6 e R^7 cada um preferivelmente representa H.

25 R^9 preferivelmente representa arila substituído por um ou mais halogênios, mais preferivelmente fenila substituído por um ou mais flúor, e mais preferivelmente 2,3,5,6-tetrafluorofenila, 2,3,6-tri-fluorofenila ou 2,6-difluorofenila.

R^{10} preferivelmente representa arila substituído por um ou mais halogênios, mais preferivelmente fenila substituído por um ou mais

cloros, mais preferivelmente 2,6-diclorofenila.

R¹¹ preferivelmente representa arila, mais preferivelmente fenila.

W preferivelmente representa F.

5 Os compostos mais preferidos são aqueles selecionados do seguinte grupo:

Ácido 5-fluoro-3-[2-(5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-4-oxo-pentanóico (1);

10 Ácido 3-[2-(2-benzil-5-metil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico (2);

Ácido 3-[2-(2-benzil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butiril-amino]-5-fluoro-4-oxopentanóico (3);

Ácido 3-[2-(2-benzil- 5-cloro-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico (4);

15 Ácido 3-[2-(2-benzil-5-metóxi-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico (5);

Ácido 3-2[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-5-fluoro-4-oxo-pentanóico (6);

20 Ácido 3-2-[2-(3-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin -4-il]-butirilamino-5-fluoro-4-oxo-pentanóico (7);

Ácido 5-fluoro-3-2-[2-(2-metil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico (8);

Ácido 5-fluoro-3-2-[2-(3-metil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico (9);

25 Ácido 5-fluoro-3-2-[2-(3-metóxi-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico (10);

Ácido 5-fluoro-3-[2-(2-naftalen-1-ilmetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-4-oxo-pentanóico (11);

Ácido 5-fluoro-3-[2-(2-naftalen-2-ilmetil-3-oxo-2,3-diidro-

piridazin-4-il)-butirilamino]-4-oxo-pentanóico (12);

Ácido 5-fluoro-3-2-[2-(2-metil-oxazol-4-ilmetil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico (13);

5 Ácido 5-fluoro-3-2-[2-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico (14);

Ácido 3-2-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-5-fluoro-4-oxo-pentanóico (15);

Ácido 3-[2-(2-cicloexilmetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico (16);

10 Ácido 5-fluoro-3-[2-(2-isoquinolin-1-ilmetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-4-oxo-pentanóico (17);

Ácido 3-{2-[2-(2-cloro-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-5-fluoro-4-oxo-pentanóico (18);

15 Ácido 3-{2-[2-(3-cloro-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-5-fluoro-4-oxo-pentanóico (19);

Ácido 3-{2-[2-(3-bromo-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-5-fluoro-4-oxo-pentanóico (20);

Ácido 5-fluoro-4-oxo-3-{2-[3-oxo-2-(2-trifluorometil-benzil)-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-pentanóico (21);

20 Ácido 5-fluoro-4-oxo-3-{2-[3-oxo-2-(3-trifluorometil-benzil)-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-pentanóico (22);

Éster (S)-3-{(R)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-4-carbóxi-2-oxo-butílico do ácido 2,6-dicloro-benzóico e éster (S)-3-{(S)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-4-carbóxi-2-oxo-butílico do ácido 2,6-dicloro-benzóico (23-1, 23-2);

Ácido (S)-3-{(R)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-fenóxi)-pentanóico e ácido (S)-3-{(S)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-

butirilaminol-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-fenóxi)- pentanóico (24-1, 24-2);

Ácido (S)-3-{(R)-2-[2-(3-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-
piridazin-4-il]-butirilamino}-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-fenóxi)-pentanóico
e

5 Ácido (S)-3-{(S)-2-[2-(3-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-
diidro-piridazin-4-il]-butirilaminol}-4-oxo-5-(2,3,5,6-
tetrafluoro-fenóxi)- pentanóico (25-1, 25-2);

Ácido (S)-3-{(R)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-
piridazin-4-il]-butirilaminol}-4-oxo-5-(2,3,6-trifluoro-fenóxi)-pentanóico e

10 Ácido (S)-3-{(S)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro -
piridazin-4-il]-butirilaminol}-4-oxo-5-(2,3,6-trifluoro-fenóxi)-pentanóico (26-
1, 26-2);

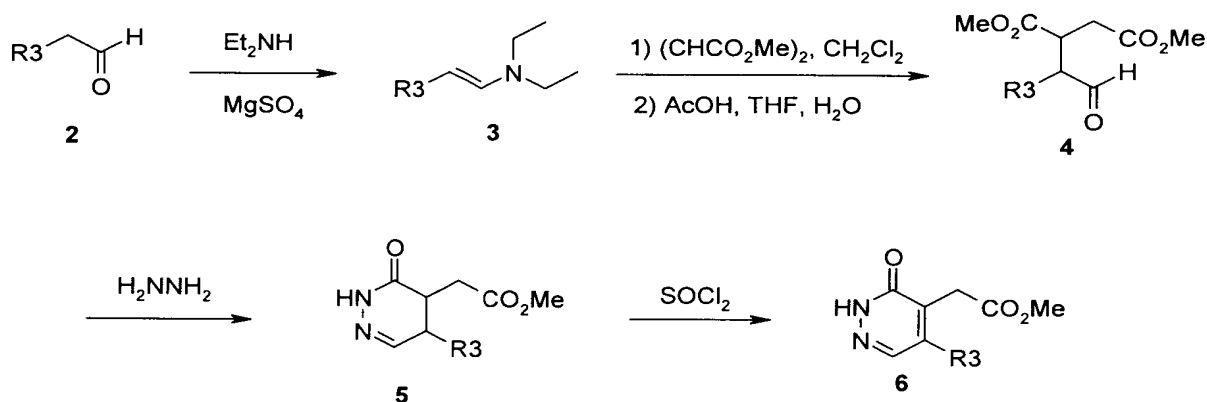
Ácido (S)-3-{(R)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro -
piridazin-4-il]-butirilamino}-5-(2,6-difluoro-fenóxi)-4-oxo-pentanóico e

15 Ácido (S)-3-{(S)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro -
piridazin-4-il]butirilamino}-5-(2,6-difluoro-fenóxi)-4-oxo-pentanóico (27-1,
27-2); e

Ácido (S)-3-{2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-
piridazin-4-il]butirilamino]-5-(difenil-fosfinoilóxi)-4-oxo-pentanóico (28).

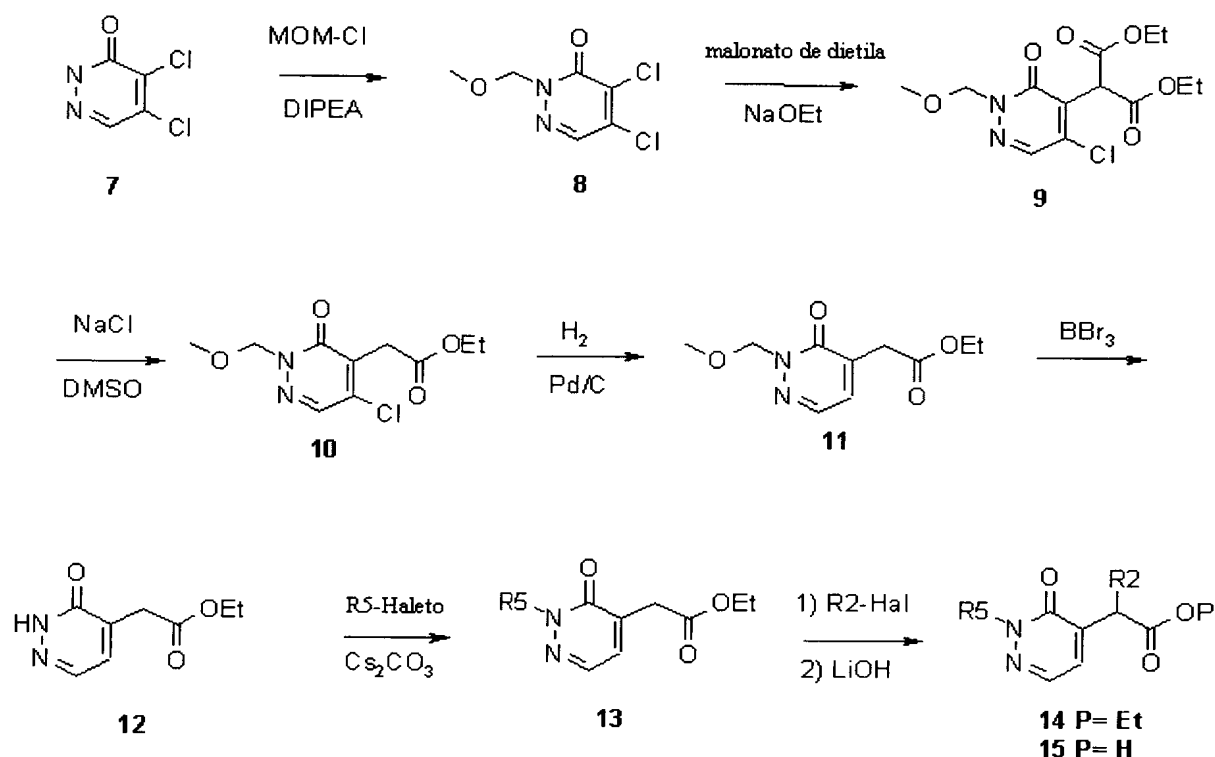
20 Os processos para a preparação do novo derivado de
piridazinona da fórmula (1) que mostram uma atividade inibidora contra
caspases são representados nos seguintes Esquemas de Reação de 1 a 4.
Entretanto, aqueles ilustrados nos seguintes Esquemas de Reação representam
apenas os processos típicos usados na presente invenção. A ordem de
25 manipulação, reagente, condição de reação, solvente, etc. pode ser trocada
sem nenhum limite.

Esquema de Reação 1



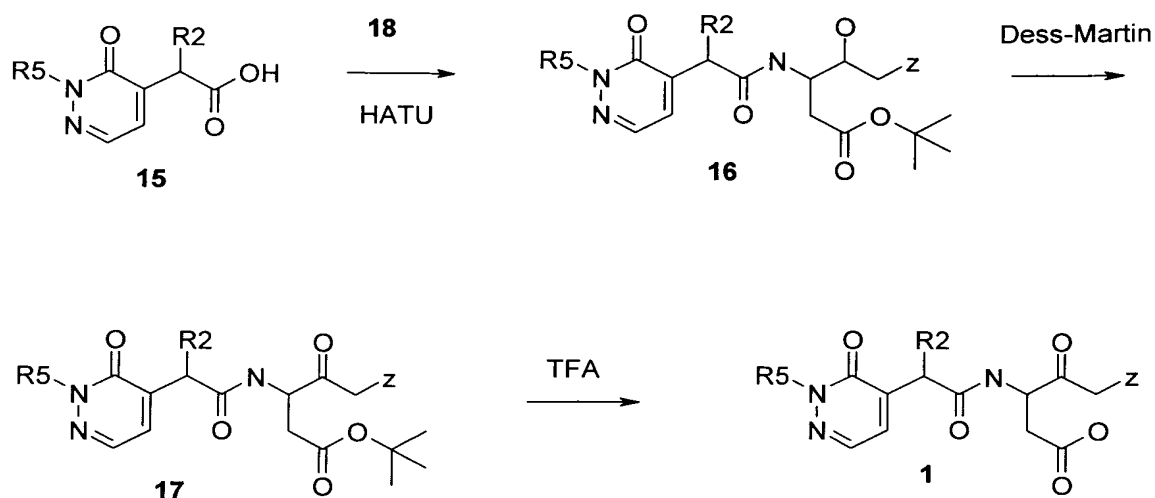
No Esquema de Reação 1 acima, um alquilaldeído (2), por exemplo propionaldeído, e uma amina secundária, por exemplo dietilamina, são desidratados na presença de sulfato de magnésio para dar um composto de enamina (3). Esta enamina (3) é reagida com um maleato de dialquila, por exemplo maleato de dimetila, em um solvente adequado, por exemplo cloreto de metileno e tratado com ácido acético para dar um composto de aldeído (4). Depois, o composto de aldeído (4) e hidrato de hidrazina são reagidos em um solvente adequado, por exemplo etanol, para dar um composto de diidropiridazinona (5). O composto de diidropiridazinona (5) é oxidado com um agente de oxidação adequado, por exemplo cloreto de tionila, em um solvente adequado, por exemplo cloreto de metileno, para dar o composto desejado da estrutura de piridazinona (6).

Esquema de Reação 2



No Esquema de Reação 2 acima, 4,5-dicloro-3(2H)-piridazinona (7) é protegida pelo grupo de proteção de metoximetila (8), e reagida com malonato de dietila e etóxido de sódio para dar um derivado manolato de dietila (9). O derivado (9) é aquecido com NaCl em DMSO para dar o monoacetato (10). O monoacetato assim obtido (10) é tratado com Pd/C sob atmosfera de hidrogênio para sintetizar o derivado (11). Este derivado (11) é desprotegido pelo uso de BBr₃, e derivado resultante (12) é reagido com um haleto de alquila adequado para dar o derivado (13). Este derivado (13) é reagido com LiHMDS e um haleto de alquila adequado para dar o derivado (14), que é ainda hidrolisado, se necessário, para dar para dar o derivado de ácido carboxílico (15) não tendo nenhum grupo de proteção.

Esquema de Reação 3

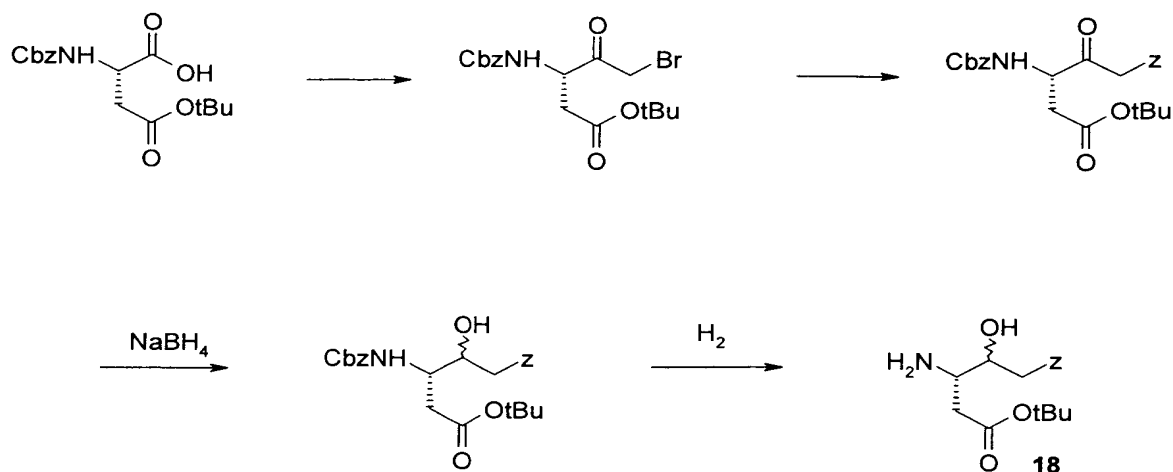


Nos Esquemas de Reação 3 e 4, Z representa -OR⁹ (R⁹ é alquila C₁-C₅, cicloalquila C₃-C₁₀ ou arila), -OC(=O)R¹⁰ (R¹⁰ é alquila C₁-C₅, cicloalquila C₃-C₁₀ ou arila), ou -W (W é halogênio).

5 Como representado no Esquema de Reação 3 acima, para dar o derivado de ácido carboxílico (15) é ligado com o derivado de ácido aspártico (18) (ver o seguinte Esquema de Reação 4) para dar o composto (16), que é depois submetido à reação de oxidação com periodinano de Dess-Martin, e reação de desproteção, se necessário, para dar o composto desejado da
10 fórmula (1).

O grupo funcional Z no composto (1) do Esquema de Reação 3 pode ser formado primeiro pela sintetização do composto (18) já tendo o grupo Z desejado de acordo com o processo do Esquema de Reação 4, e pela reação do composto (18) com o composto do ácido carboxílico (15) (ver WO
15 00/23421). Ou, o grupo Z desejado pode se introduzido mais tarde de acordo com o processo do Esquema de Reação 4 depois o composto do ácido carboxílico (15) é combinado com o éster metílico do ácido aspártico (β-t-Bu) e hidrazida. Quando Z é F, o composto racêmico pode ser preparado de acordo com um método conhecido em Tetrahedron Letters, 1994, 35(52),
20 9693-9696.

Esquema de Reação 4



O composto da fórmula (1) de acordo com a presente invenção tem um espectro amplo da atividade inibidora contra caspases como demonstrado pelos resultados dos seguintes experimentos, e assim tem um efeito para prevenir a inflamação e apoptose. Assim, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica para inibir a caspases, especialmente uma composição terapêutica para prevenir a inflamação e apoptose, que compreende composto da fórmula (1) ou sal deste farmacologicamente aceitável como um ingrediente ativo junto com o veículo farmacologicamente aceitável. Especialmente, a composição da presente invenção tem um efeito terapêutico ou preventivo para demência, acidente vascular cerebral, deterioração cerebral devido à AIDS, diabetes, úlcera gástrica, lesão cerebral pela hepatite, doenças hepáticas induzidas pela hepatite, hepatite aguda, insuficiência hepática fulminante, septicemia, rejeição ao transplante do órgão, artrite reumática, apoptose da célula cardíaca devido às doenças cardíacas isquêmicas, ou cirrose hepática.

O composto da fórmula (1) pode ser formulado em várias formas farmacêuticas para o propósito de administração. Para preparar a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, uma quantidade eficaz do composto da fórmula (1) ou sal deste farmacologicamente aceitável é misturado com um veículo farmacologicamente aceitável que pode

tomar um uma variedade de formas dependendo da formulação a ser preparada.

5 O composto inibidor da caspase pode ser formulado como uma injeção parenteral, ou percutânea ou preparação oral, dependendo do seu propósito de aplicação. É especialmente vantajoso para formular a composição em uma forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem.

10 Para a preparação oral, qualquer veículo farmacêutico habitual pode ser usado. Por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e os outros podem ser usados para tais preparações líquidas orais como suspensões, xaropes, elixires e soluções; ou amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, aglutinadores, agentes desintegrantes e os outros podem ser usados para tais preparações sólidas como pós, pílulas, cápsulas e tabletes. Devido à sua facilidade de administração, tabletes e cápsulas são as formas unitárias de dosagem mas
15 vantajosas. Também é desejável que tabletes e pílulas sejam formulados na preparação vestida entérica.

Para a preparação parenteral, água estéril é habitualmente usada como o veículo, embora outros ingredientes tais como auxiliares de solubilidade podem ser usados. As injeções, por exemplo, suspensão aquosa
20 ou oleosa esterilizada para injeção, pode ser preparada de acordo com o procedimento conhecido usando agente de dispersão, agente de umectação ou agente de suspensão adequados. Os solventes que podem ser usados para preparar injeções incluem água, fluido de Ringer, e solução isotônica de NaCl, e também óleo fixo esterilizado pode ser convenientemente usado
25 como o solvente ou meio de suspensão. Qualquer óleo fixo não estimulante incluindo mono- ou di-glicerídeo pode ser usado para este propósito. Ácido graxo tal como ácido oléico também pode ser usado para injeções.

Para a administração percutânea, o veículo pode incluir um agente realçador de penetração e/ou um agente umectante adequado,

opcionalmente combinado com aditivos adequados que não tenham irritação de pele significativa. Os ditos aditivos podem facilitar a administração através da pele e/ou pode ajudar na preparação de uma composição desejada. Estas preparações percutâneas são administradas por intermédio de várias maneiras, por exemplo, como um emplastro transdérmico, um *spot-on*, ou um unguento.

Quando o inibidor da caspase da presente invenção é usado para o propósito clínico, é preferível administrar ao paciente objeto em uma quantidade variando de 0,1 a 100 mg por kg de peso corporal por dia. A dosagem total diária pode ser administrada de uma vez ou em várias vezes.

Entretanto, a dosagem de administração específica para um paciente individual pode ser variada com composto específico usado, peso corporal, gênero, condição higiênica, ou dieta do paciente objeto, tempo ou método de administração, taxa de excreção, razão de mistura do agente, severidade da doença a ser tratada, etc.

Formas de Realização para Praticar a Invenção

A presente invenção será mais especialmente explicado pelos seguintes exemplos. Entretanto, deve ser entendido que estes exemplos são pretendidos para ilustrar a presente invenção mas em nenhuma maneira para limitar o escopo da presente invenção.

Preparação 1-1)

Éster metílico do ácido (5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-piridazin-4-il)-acético

Sulfato de magnésio (3,6 kg, 30,0 mol) foi introduzido em dietilamina (6,6 kg, 90,0 mol), ao qual foi adicionado propionaldeído (1,76 kg, 30,3 mol) mantendo uma temperatura de 0° C. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente, e esfriada por 2,5 horas. A esta mistura foram introduzidos 18 litros de cloreto de metileno, que foi depois esfriada a 0° C. Maleato de dimetila (3,04 kg, 21,1 mol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 20 horas. A mistura de reação foi filtrada para remover o

sólido, e o filtrado foi destilado sob pressão reduzida para dar éster dimetílico do ácido 3-dietilamino-4-metil-ciclobutano-1,2-dicarboxílico bruto.

Ao éster dimetílico do ácido 3-dietilamino-4-metil-ciclobutano-1,2-dicarboxílico obtido acima foram adicionados tetraidrofurano (10 litros) e água destilada (5 litros), ácido acético (2,54 kg, 42,3 mol) foi adicionado a estes, e a mistura foi agitada sob refluxo por 1 hora. Tetraidrofurano foi removido por destilação sob pressão reduzida. Acetato de etila foi adicionado ao resíduo, que foi depois extraído-secado-concentrado de acordo com uma maneira convencional para dar o éster dimetílico do ácido 2-(1-metil-2-oxo-etil)succinico bruto (3,44 kg).

A este éster dimetílico do ácido 2-(1-metil-2-oxo-etil)succinico foi adicionado etanol (13 litros), que foi esfriado a 0° C. Ácido acético (1,2 kg, 20 mol) foi adicionado mantendo-se a temperatura. À mistura de reação foi adicionado hidrato de hidrazina (1,08 kg, 21,6 mol), que foi aquecido até a temperatura ambiente e agitado por 16 horas. Etanol foi removido por destilação sob pressão reduzida, cloreto de metileno foi adicionado ao resíduo, que foi depois extraído-secado-concentrado de acordo com uma maneira convencional para dar o composto do título (2,80 kg, Rendimento: 51 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,39 (br s, 1H), 7,17 (d, 0,5H), 6,94 (s, 0,5H), 3,71 (d, 3H), 3,20 - 3,15 (m, 0,5H), 3,03 - 2,98 (m, 0,5H), 2,78 - 2,73 (m, 1H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,39 - 2,34 (m, 0,5H), 1,24 (d, 0,5H), 1,01 (d, 1,5H)

Preparação 1-2)

Éster metílico do ácido (5-metil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-acético

Ao composto da Preparação 1-1) (2,70 kg, 14,7 mol) foi adicionado cloreto de metileno (27 litros), que foi depois esfriado a 0° C. Cloreto de tionila (2,08 kg, 17,6 mol) foi adicionado a este em 40 minutos. A

mistura foi aquecida até a temperatura ambiente, e esfriada por 4,5 horas. À
 mistura de reação foram adicionados 20 kg de solução aquosa a 10 % de
 cloreto de sódio e 16 kg de cloreto de metileno. A camada orgânica obtida
 pela separação de fase foi secada-concentrada de acordo com uma maneira
 5 convencional para dar o composto do título (1,72 kg, Rendimento: 64 %)
 como um sólido amarelo claro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 12,08 (br s, 1H), 7,66 (s, 1H),
 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,19 (s, 3H)

Preparação 1-3)

10 Éster metílico do ácido (5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-
 piridazin-4-il)-acético

A uma mistura do composto da Preparação 1-2) (182 mg, 1,0
 mmol), ácido fenilborônico (244 mg, 2,0 eq), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40 mg, 0,2 eq),
 piridina (0,16 ml, 2,0 eq), TEMPO (172 mg, 1,1 eq) e peneira molecular (120
 15 mg, 4A, pó, pré-secado) foi adicionado CH_2Cl_2 (10 ml), que foi depois
 agitado por 1 hora na temperatura ambiente sob gás de nitrogênio. A mistura
 de reação foi exposta ao ar, e agitada por um dia. Acetato de amônio saturado
 (30 ml) foi adicionado a esta, e a mistura foi extraída duas vezes com acetato
 de etila (100 ml). O extrato foi lavado com solução diluída de hidrogeno
 20 carbonato de sódio (NaHCO_3 , 100 ml x 2), secado (Na_2SO_4 anidro), e
 concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia
 de coluna (20 a 35% de acetato de etila-hexano) para dar 258 mg do composto
 do título em um rendimento estequiométrico.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,44
 25 (t, 2H), 7,36 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,25 (s, 3H)

Preparação 1-4)

Éster metílico do ácido 2-(5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-
 piridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 1-3) (258 mg, 1,0 mmol) foi

dissolvido em THF anidro (10 ml) sob atmosfera de nitrogênio e mantido em uma temperatura de -78°C . LiHMDS 1,0 M/THF (1,20 ml, 1,2 eq) foi adicionado a este, e a mistura foi agitada por 10 minutos. Iodeto de etila (0,12 ml, 1,5 eq) foi adicionado, e a mistura foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente, com agitação durante a noite. Água (20 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila (50 ml x 2), lavada com solução aquosa de cloreto de sódio (100 ml), secada (Na_2SO_4 anidro), e concentrada sob pressão reduzida para dar 286 mg do composto do título em um rendimento estequiométrico. Este composto foi usado na reação seguinte sem outra purificação.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,72(s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 0,92 (t, 3H)

Preparação 1-5)

15 Ácido 2-(5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 1-4) (286 mg) foi dissolvido em uma mistura de solvente (6 ml, tetraidrofurano:MeOH:H₂O = 3:2:1), LiOH.H₂O (126 mg, 3,0 eq) foi adicionado a este, e a mistura foi aquecida por cerca de 2 horas com agitação. A solução de reação foi neutralizada solução aquosa 1 N de ácido clorídrico, e destilado sob pressão reduzida para remover quase completamente tetraidrofurano. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila em excesso (50 ml), lavado com solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na_2SO_4 anidro), e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto do título (272 mg) em um rendimento estequiométrico. Este composto foi usado na reação seguinte sem outra purificação.

Preparação 1-6)

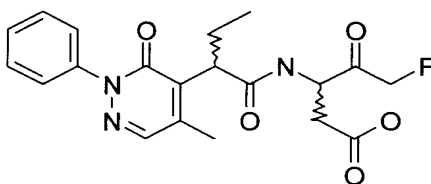
Éster terc-butílico do ácido 5-Fluoro-3-[2-(5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-4-oxo-pentanóico

Uma mistura do derivado de ácido carboxílico da Preparação 1-5) (271 mg, 1,00 mmol), éster terc-butílico do ácido 3-amino-5-fluoro-4-hidróxi-pentanóico (ver Tetrahedron Letters, 1994, 35(52), 9693-9696, 248 mg, 1,2 eq) e HATU (494 mg, 1,3 eq) foi esfriada a 0° C, trietilamina (0,56 ml, 4,0 eq) foi adicionada a estes em solvente de DMF (5 ml), e a mistura foi reagida por um dia. O solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (30 ml x 2), lavado com água, solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. A este composto e reagente de Dess-Martin (848 mg, 2,0 eq) foi adicionado diclorometano anidro (4 ml), que foi depois agitado por 1 hora na temperatura ambiente. A reação foi interrompida pelo álcool isopropílico (1 ml). O sólido foi removido pela filtração em celite sob pressão reduzida, e extraído com acetato de etila (20 ml x 2). O extrato foi lavado com água, solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia de coluna (30 a 40 % de acetato de etila-hexano) para dar 330 mg (72 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (br m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,50 - 7,25 (m, 5H), 5,20 - 4,80 (m, 2H), 4,80 - 4,68 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,88 - 2,57 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,26 - 1,98 (m, 2H), 1,41 (m, 9H), 0,87 (m, 3H)

Exemplo 1)

Ácido 5-fluoro-3-[2-(5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 1-6) (100 mg, 0,218 mmol) foi

dissolvido em diclorometano (4 ml), e ácido trifluoroacético (2 ml) foi adicionado a 0° C. A mistura foi agitada por 1 hora, durante o que foi lentamente reduzida até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e separada pela cromatografia de coluna (10 % de metanol-diclorometano) para dar 68 mg (78 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (m, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 5H), 5,03 (m, 2H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,68 - 2,47 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,08 - 1,68 (m, 2H), 0,76 (m, 3H)

Massa M + H⁺ 402,74

10 Preparação 2-1)

Éster metílico do ácido (2-benzil-5-metil-3-oxo-2,3-diidropiridazin-4-il)-acético

A uma mistura do composto da Preparação 1-2) (364 mg, 2,0 mmol) e Cs₂CO₃ (977 mg, 1,5 eq) foram adicionados DMF (8 ml) e brometo de benzila (0,31 ml, 1,3 eq), que foram depois agitados por 3 horas a 60° C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído duas vezes com acetato de etila (100 ml). O extrato foi lavado com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio (NaHCO₃, 100 ml x 2) e solução aquosa de cloreto de sódio, secada (Na₂SO₄ anidro), e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia de coluna (30 % de acetato de etila-hexano) para dar 484 mg (89 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,15 (s, 3H)

25 Preparação 2-2)

Éster metílico do ácido 2-(2-benzil-5-metil-3-oxo-2,3-diidropiridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 2-1) (471 mg, 1,73 mmol) foi dissolvido em THF anidro (6 ml) sob atmosfera de nitrogênio, e mantido a

-78° C. LiHMDS 1,0 M/THF (2,10 ml, 1,2 eq) foi adicionado a este, e a mistura foi agitada por 10 minutos. Iodeto de etila (0,21 ml, 1,5 eq) foi adicionado, e a mistura foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente com agitação durante a noite. A reação foi interrompida pela solução saturada de acetato de etila. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (50 ml x 2), lavada com solução aquosa de cloreto de sódio (100 ml), secada (Na₂SO₄ anidro), e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia de coluna (20 % de acetato de etila-hexano) para dar 400 mg (77 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 3H), 5,38 & 5,17 (dois d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (dd, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 0,87 (t, 3H)

Preparação 2-3)

Ácido 2-(2-Benzil-5-metil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 2-2) (400 mg, 1,31 mmol) foi dissolvido em uma mistura de solvente (6 ml, tetraidrofurano:MeOH: H₂O = 3:2:1), LiOH.H₂O (165 mg, 3,0 eq) foi adicionado a este, e a mistura foi aquecida por cerca de 2 horas sob agitação. A mistura de reação foi neutralizada pela solução aquosa 1 N de ácido clorídrico, destilada sob pressão reduzida para remover quase completamente tetraidrofurano. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila em excesso (50 ml), lavado com solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida para dar 356 mg (Rendimento 100 %) do composto do título. Este composto foi usado na reação seguinte sem outra purificação.

Preparação 2-4)

Éster terc-butílico do ácido 3-[2-(2-benzil-5-metil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico

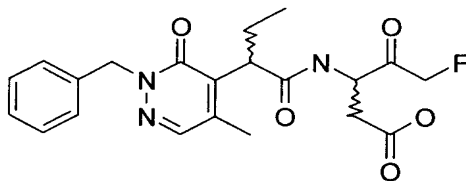
Uma mistura do derivado de ácido carboxílico da Preparação

2-3) (153 mg, 0,535 mmol), éster terc-butílico do ácido 3-amino-5-fluoro-4-hidróxi-pentanóico (ver Tetrahedron Letters, 1994, 35(52), 9693-9696, 133 mg, 1,2 eq) e HATU (265 mg, 1,3 eq) foi esfriado a 0° C, trietilamina (0,30 ml, 4,0 eq) foi adicionada a estes em solvente de DMF (5 ml), e a mistura foi reagida por um dia. O solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (30 ml x 2), lavado com água, solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia de coluna (40 a 60 % de acetato de etila-hexano) para dar 233 mg (92 %) de éster terc-butílico do ácido 3-[2-(2-benzil-5-metil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)butirilamino]-5-fluoro-4-hidróxi-pentanóico. A este composto e reagente de Dess-Martin (312 mg, 3,0 eq) foi adicionado diclorometano anidro (4 ml), que foi depois agitado por 1 hora na temperatura ambiente. A reação foi interrompida pelo álcool isopropílico (1 ml). O sólido foi removido pela filtração em celite sob pressão reduzida, e extraído com acetato de etila (20 ml x 2). O extrato foi lavado com água, solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia de coluna (30 a 40 % de acetato de etila-hexano) para dar 201 mg (79 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (br s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 5H), 5,38 - 5,20 (m, 2H), 5,20 - 4,80 (m, 2H), 4,80 - 4,68 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,88 - 2,57 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,26 - 1,98 (m, 2H), 1,41 (m, 9H), 0,87 (m, 3H)

Exemplo 2)

Ácido 3-[2-(2-benzil-5-metil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butiril-amino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 2-4) (198 mg, 0,418 mmol) foi dissolvido em diclorometano (4 ml), e ácido trifluoroacético (2 ml) foi adicionado a 0° C. A mistura foi agitada por 1 hora, durante o que foi lentamente reduzida até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e separada pela cromatografia de coluna (10 % de metanol-diclorometano) para dar 175 mg (rendimento estequiométrico, pó branco) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,31 (br s, 1H), 7,95 - 7,86 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 5H), 5,34 - 4,86 (m, 4H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,70 - 2,35 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,05 - 1,68 (m, 2H), 0,70 (m, 3H)

Preparação 3-1)

2-Benzil-4,5-dicloro-2H-piridazin-3-ona

A uma mistura de 4,5-dicloro-2H-piridazin-3-ona (3,3 g, 20,0 mmol) e Cs₂CO₃ (9,77 mg, 1,5 eq) foram adicionados DMF (15 ml) e brometo de benzila (3,10 ml, 1,3 eq), que foi depois agitado por 3 horas a 60° C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído duas vezes com acetato de etila (200 ml). O extrato foi lavado com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio (NaHCO₃, 100 ml x 2) e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia de coluna (10 % de acetato de etila-hexano) para dar 4,48 g (88 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,43(d, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 3H), 5,32 (s, 2H)

Preparação 3 - 2)

Éster etílico do ácido (2-Benzil-5-cloro-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-acético

Malonato de dietila (1,73 g, 1,64 ml, 2,5 eq) foi dissolvido éter isopropílico (2 ml), etóxido de sódio (0,73 g, 2,5 eq) foi adicionado a este na temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 30 minutos. À mistura de reação foi adicionado o composto da Preparação 3-1) (1,10 g, 4,31 mmol), que foi depois submetido a refluxo por um dia. A mistura foi extraída com acetato de etila (50 ml x 2), lavada com solução aquosa de cloreto de sódio (100 ml), secada (Na₂SO₄ anidro), e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia de coluna (10 a 20 % de acetato de etila-hexano) para dar 1,34 g (82 %) uma mistura 1:1 de éster dietílico do ácido 2-(2-benzil-5-cloro-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-malônico e éster dietílico do ácido 2-(1-benzil-5-cloro-6-oxo-1,6-diidro-piridazin-4-il)-malônico. Esta mistura foi dissolvida em 12 ml de uma mistura de solvente (H₂O:DMSO =1:5), NaCl (1,0 g, 5 eq) foi adicionado a estes, e a mistura foi aquecida a 120° C por um dia. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído duas vezes com acetato de etila (200 ml). O extrato foi lavado com água, solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio (NaHCO₃, 100 ml x 2) e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia de coluna (10 a 20 % de acetato de etila-hexano) para dar 530 mg (49 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 4,17 (qt, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,24 (t, 3H)

Preparação 3-3)

Éster etílico do ácido (2-benzil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-acético

O composto da Preparação 3-2) (1,15 g, 3,75 mmol) foi dissolvido em 30 ml de EtOH, 10 % de Pd/C (200 mg, Aldrich) foi

adicionado, e a mistura foi agitada por 3 horas sob atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi passada através de celite, lavada duas vezes com etanol, e o extrato de etanol foi concentrado sob pressão reduzida para dar 1,00 g (98 %) do composto do título.

5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,18 (qt, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,25 (t, 3H)

Preparação 3-4)

10 Éster etílico do ácido 2-(2-benzil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 3-3) (272 mg, 1,00 mmol) foi dissolvido em THF anidro (5 ml) sob atmosfera de nitrogênio e mantido em uma temperatura de -78°C . LiHMDS 1,0 M/THF (1,50 ml, 1,5 eq) foi adicionado a este, e a mistura foi agitado por 10 minutos. Iodeto de etila (0,14 ml, 1,8 eq) foi adicionado, e a mistura foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente, com agitação durante a noite. A reação foi interrompida pela solução saturada de acetato de etila. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (50 ml x 2), lavada com solução aquosa de cloreto de sódio (100 ml), secada (Na_2SO_4 anidro), e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia de coluna (10 a 20 % de acetato de etila-hexano) para dar 220 mg (73 %, óleo) do composto do título.

15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 5,32 (ABq, 2H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 2,01 - 1,77 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 0,95 (t, 3H)

25 Preparação 3-5)

Éster terc-butílico do ácido 3-[2-(2-benzil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico

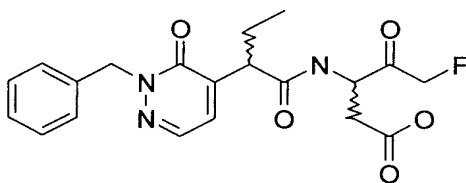
O composto da Preparação 3-4) foi hidrolisado de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2-3) para dar o derivado do ácido

carboxílico. Uma mistura deste derivado do ácido carboxílico (205 mg, 0,683 mmol), éster terc-butílico do ácido 3-amino-5-fluoro-4-hidróxi-pentanóico (ver Tetrahedron Letters, 1994, 35(52), 9693-9696, 170 mg, 1,2 eq) e HATU (337 mg, 1,3 eq) foi esfriada a 0° C, trietilamina (0,38 ml, 4,0 eq) foi adicionada a esta em solvente de DMF (5 ml), e a mistura foi reagida por um dia. O solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (30 ml x 2), lavado com água, solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida para dar éster terc-butílico do ácido 3-[2-(2-benzil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)butirilamino]-5-fluoro-4-hidróxi-pentanóico. A este composto e reagente de Dess-Martin (580 mg, 2,0 eq) foi adicionado diclorometano anidro (4 ml), que foi depois agitado por 1 hora na temperatura ambiente. A reação foi interrompida pelo álcool isopropílico (1 ml). O solido foi removido pela filtração em celite sob pressão reduzida, e extraído com acetato de etila (20 ml x 2). O extrato foi lavado com água, solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia de coluna (20 a 30 % de acetato de etila-hexano) para dar 242 mg (77 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 5,40 - 5,27 (m, 2H), 5,22 - 4,67 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 2,93 - 2,56 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,42 & 1,38 (dois s, 9H), 0,95 (m, 3H)

Exemplo 3)

Ácido 3-[2-(2-benzil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 3-5) (242 mg, 0,527 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar 195 mg (92 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (br s, 1H), 8,70 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 6H), 5,25 - 5,16 (m, 2H), 5,21 (m, 2H), 4,58 - 4,47 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,69 - 2,47 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 2H), 0,82 (m, 3H)

Preparação 4-1)

Éster etílico do ácido 2-(2-benzil-5-cloro-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 3-2) (170 mg, 0,554 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3-4) para dar 137 mg (74 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 5H), 5,37 - 5,17 (ABq, 2H), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,08 (t, 3H), 0,89 (t, 3H)

Preparação 4-2)

Ácido 2-(2-benzil-5-cloro-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butírico e

Ácido 2-(2-Benzil-5-metóxi-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 4-1) (132 mg, 0,395 mmol) foi dissolvido em uma mistura de solvente (6 ml, tetraidrofurano:MeOH:-H₂O = 3:2:1), LiOH.H₂O (50 mg, 3,0 eq) foi adicionado a estes, e a mistura foi agitada por um dia. A mistura de reação foi neutralizada pela solução aquosa 1 N de ácido clorídrico, e destilada sob pressão reduzida para remover quase

completamente tetraidrofurano. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila em excesso (50 ml), lavado com solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na_2SO_4 anidro), e concentrado sob pressão reduzida para dar 118 mg do composto do título, que foi depois identificado pela RMN como sendo uma
 5 mistura de derivado de cloro de derivado de metóxi em uma razão de 0,4:1,0. Estes compostos foram usados na reação seguinte sem outra purificação.

Preparação 4-3)

Éster terc-butílico do ácido 3-[2-(2-benzil-5-cloro-3-oxo-2,3-
 diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico e éster terc-
 10 butílico do ácido 3-[2-(2-benzil-5-metóxi-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-
 butirilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico

Os dois compostos obtidos na Preparação 4-2) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2-4), e foram separados pela cromatografia de coluna (30 a 50 % de acetato de etila-
 15 hexano) para dar o derivado de cloro (45 mg, 23 %) e o derivado de metóxi (62 mg, 32 %).

Derivado de cloro

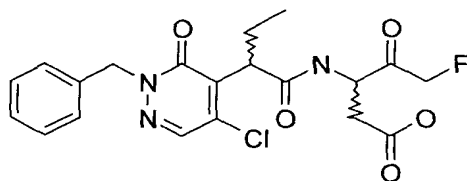
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,42
 - 7,27 (m, 5H), 5,35 - 4,86 (m, 4H), 4,78 - 4,67 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 2,94 -
 20 2,62 (m, 2H), 2,28 - 2,06 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,42 & 1,41 (dois s, 9H),
 0,89 (m, 3H)

Derivado de metóxi

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,14 - 8,03 (br m, 1H), 7,84 (m,
 1H), 7,40 - 7,26 (m, 5H), 5,40 - 4,70 (m, 5H), 3,94 (dois s, 3H), 3,94 (m, 1H),
 25 2,88 - 2,58 (m, 2H), 2,26 - 1,90 (m, 2H), 1,42 & 1,40 (dois s, 9H), 0,86 (m,
 3H)

Exemplo 4)

Ácido 3-[2-(2-benzil-5-cloro-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-
 butiril-amino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico

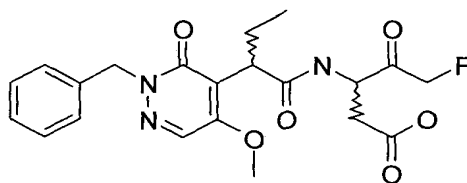


O composto de cloro da Preparação 4-3) (45 mg, 0,091 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar 23 mg (58 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,97 (m, 1H),
 5 7,40 - 7,23 (m, 5H), 5,36 - 5,29 (m, 1H), 5,29 - 4,70 (m, 2H), 5,09 - 5,05 (m,
 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,67 - 2,46 (m, 2H), 2,10 - 1,74 (m,
 2H), 0,73 (m, 3H)

Exemplo 5)

10 Ácido 3-[2-(2-Benzil-5-metóxi-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butiril-amino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico



O composto de metóxi da Preparação 4-3) (62 mg, 0,127 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar 28 mg (51 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,89 - 7,81 (m,
 15 1H), 7,26 - 7,21 (m, 5H), 5,34 - 5,09 (Ab q, 2H), 5,29 - 4,70 (m, 2H), 4,52 -
 4,40 (m, 1H), 3,90 (d, 3H), 3,62 (m, 1H), 2,65 - 2,46 (m, 2H), 1,97 - 1,64 (m,
 2H), 0,68 (m, 3H)

Preparação 6 - 1)

4,5-Dicloro-2-metoximetil-2H-piridazin-3-ona

20 4,5-Dicloro-2H-piridazin-3-ona (30 g, 182 mmol), N,N-diisopropiletilamina (47,5 ml, 258 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (2,20 g, 18,2 mmol) foram dissolvidos em 200 ml de cloreto de metileno, ao qual foi

lentamente adicionado às gotas éter clorometil metílico (16,6 ml, 21,8 mmol) enquanto se mantém a 0° C. A mistura foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente. A solução de reação foi lavada com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, destilada sob pressão reduzida, e separada-
 5 purificada pela cromatografia de coluna (10 % de cloreto de metileno/acetato de etila) para dar o composto do título (26,6 g, Rendimento: 70 %) como um sólido amarelo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,81 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,48 (s, 3H)

10 Preparação 6-2)

Éster dietílico do ácido 2-(5-cloro-2-metoximetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-malônico

e éster dietílico do ácido 2-(5-cloro-1-metoximetil-6-oxo-1,6-diidro-piridazin-4-il)-malônico

15 O composto da Preparação 6-1) (26,6 g, 127 mmol) e etóxido de sódio (13 g, 191 mmol) foram colocados em suspensão em éter diisopropílico (100 ml), e agitados por 30 minutos. malonato de dietila (29,0 ml, 191 mmol) foi adicionado a estes, e a mistura foi refluxada por um dia. Depois da conclusão da reação, a mistura foi destilada sob pressão reduzida
 20 para remover o éter diisopropílico. O resíduo foi dissolvido mais uma vez em cloreto de metileno, lavado com ácido clorídrico 1 N e a solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, e destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia de coluna (14,3 %, acetato de etila/hexano) para dar a mistura do título em uma faixa de 1:1 (32 g,
 25 Rendimento: 76 %) como um líquido amarelo claro.

Preparação 6-3)

Éster etílico do ácido (5-cloro-2-metoximetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-acético

O composto da Preparação 6-2) (32,0 g, 96,2 mmol) e cloreto

de sódio (228 g, 481 mmol) foram dissolvidos em água/ sulfóxido de dimetila (120 ml, 1/5), e agitados por 16 horas a 170° C. O sulfóxido de dimetila foi removido por destilação a vácuo. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, lavado com água, destilado sob pressão reduzida, e separado pela
 5 cromatografia de coluna (33 %, acetato de etila/hexano) para dar o composto do título (12 g, Rendimento: 48 %) como um líquido incolor.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,78 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,26 (q, 3H)

Preparação 6-4)

10 Éster etílico do ácido (2-metoximetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)- acético

O composto da Preparação 6-3) (405 mg, 1,55 mmol) foi dissolvido em 10 ml de EtOH, 10 % de Pd/C (100 mg, Aldrich) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 1 hora sob atmosfera de hidrogênio. A
 15 mistura de reação foi passada através de celite, e lavada duas vezes com etanol. o extrato de etanol foi concentrado sob pressão reduzida, e separado pela cromatografia de coluna (40 a 50 %, acetato de etila/hexano) para dar o composto do título (240 mg, Rendimento: 68 %) como um líquido incolor.

20 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,18 (qt, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,27 (t, 3H)

Preparação 6-5)

Éster terc-butílico do ácido 2-(2-metoximetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 6-4) (240 mg, 1,06 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2-2) para
 25 dar 179 mg (67 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,46 (m, 2H), 4,22 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,00 - 1,78 (dois m, 2H), 1,24 (t, 3H), 0,96 (t, 3H)

Preparação 6-6)

Éster terc-butílico do ácido 2-(3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 6-5) (172 mg, 0,676 mmol) foi dissolvido em 8 ml de CH₂Cl₂, BBr₃ (70° C, ou 1,1 eq/solução 1,0 M em CH₂Cl₂) foi adicionado a -78° C, e a mistura foi agitada por 2 horas enquanto aquecendo lentamente até a temperatura ambiente. A reação foi interrompida pelo acetato de amônio saturado. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, e lavada com solução aquosa de cloreto de sódio. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida, e separada pela TLC prep (70 %, acetato de etila/hexano) para dar o composto do título (132 mg, Rendimento: 91 %) como um líquido incolor.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,00 - 1,75 (dois m, 2H), 1,23 (t, 3H), 0,94 (t, 3H)

Preparação 6-7)

1-Bromometil-2-terc-butil-benzeno

Ao 1-terc-butil-2-metil-benzeno (940 mg, 6,34 mmol), NBS (1,24 g, 1,1 eq) e AIBN (20 mg, quantidade catalítica) foi adicionado CCl₄ (12 ml), que foi depois submetido a refluxo por 1 hora. As partículas colocadas em suspensão foram removidas pela filtração, e lavadas com CCl₄. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para dar 1,5 g de um líquido amarelo em um rendimento estequiométrico.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,22 - 7,21 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 1,46 (s, 9H)

Preparação 6-8)

Éster etílico do ácido 2-[2-(2-terc-Butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butírico

O composto da Preparação 6-6) (58 mg, 0,276 mmol) e o

composto da Preparação 6-7) (81 mg, 1,3 eq) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2-1) para dar 53 mg (54 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,66 (ABq, 2H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 3,94 (t, 1H), 2,03 - 1,80 (dois m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,23 (t, 3H), 0,97 (t, 3H)

Preparação 6-9)

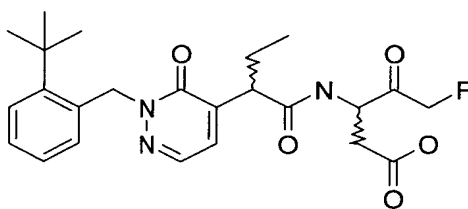
Éster terc-butílico do ácido 3-2-[2-(2-terc-Butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]butirilamino-5-fluoro-4-oxo-pentanóico

O composto da Preparação 6-8) (53 mg, 0,149 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3-5) para dar 46 mg (60 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (dois d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,43 (dois s, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 7,08 (dois d, 1H), 5,71 & 5,66 (dois s, 2H), 5,21 - 4,70 (m, 3H), 3,81 (m, 1H), 2,91 - 2,58 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,40 & 1,36 (dois s, 9H), 0,97 (m, 3H)

Exemplo 6)

Ácido 3-2-[2-(2-terc-Butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-5-fluoro-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 6-9) (46 mg, 0,089 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (29 mg, 71 %).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 - 8,61 (m, 1H), 7,93 (q, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,50 (Ab q,

2H), 5,02 (m, 2H), 4,58 - 4,48 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,83 (m, 3H)

Preparação 7-1)

1-Bromometil-3-terc-butil-benzeno

5 Ao 1-metil-3-terc-butil-benzeno (551 mg, 3,72 mmol), NBS (730 mg, 1,1 eq) e AIBN (14 mg, quantidade catalítica) foi adicionado CCl₄ (8 ml), que foi depois submetido a refluxo por 2 horas. As partículas colocadas em suspensão foram removidas pela filtração, e lavadas com CCl₄. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida
10 para dar 860 mg de um líquido amarelo (que foi identificado pela RMN para conter cerca de 15 % derivado de dibromo).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,39 - 7,19 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 1,35 (s, 9H)

Preparação 7-2)

15 Éster terc-butílico do ácido 2-[2-(3-terc-Butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]butírico

A uma mistura do composto da Preparação 6-6) (50 mg, 0,238 mmol) e Cs₂CO₃ (116 mg, 1,5 eq) foram adicionados DMF (3 ml) e 1-bromometil-3-terc-butil-benzeno da Preparação 7-1) (70 mg, 1,3 eq), que foi
20 depois agitado por 2 horas a 60° C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído duas vezes com acetato de etila (50 ml). O extrato foi lavado com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio (NaHCO₃, 30 ml x 2) e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida.
25 O resíduo foi separado pela TLC prep (30 % de acetato de etila-hexano) para dar 57 mg (67 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 4H), 5,32 (ABq, 2H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (t, 1H), 1,99 - 1,76 (dois m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,20 (t, 3H), 0,95 (t, 3H)

Preparação 7-3)

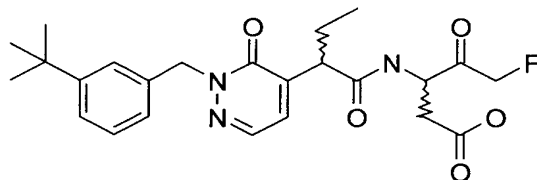
Éster terc-butílico do ácido 3-2-[2-(3-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]butirilamino-5-fluoro-4-oxo-pentanóico

O composto da Preparação 7-2) (56 mg, 0,157 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3-5) para dar o composto do título (49 mg, 60 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (dois d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (dois s, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 4H), 5,35 - 5,28 (m, 2H), 5,21 - 4,68 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 2,91 - 2,58 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,43 & 1,41 (dois s, 9H), 1,29 (s, 9H), 0,95 (m, 3H)

Exemplo 7)

Ácido 3-2-[2-(3-terc-Butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-5-fluoro-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 7-3) (48 mg, 0,0931 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (31 mg, 72 %).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (m, 1H), 7,89 (q, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,21 (m, 2H), 5,20 - 4,67 (m, 2H), 4,57 - 4,48 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 1,20 (s, 9H), 0,83 (m, 3H)

Preparação 8-1)

Éster etílico do ácido 2-[2-(2-metil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butírico

O composto da Preparação 6-6) (98 mg, 0,47 mmol) e 1-bromometil-2-metilbenzeno (112 mg, 1,3 eq) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2-1) para dar o composto do título

(118 mg, 80 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 5H), 5,40 - 5,31 (ABq, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,22 (t, 3H), 0,96 (t, 3H)

5 Preparação 8-2)

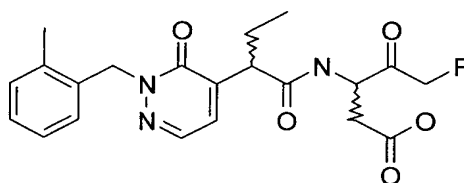
Éster terc-butílico do ácido 5-fluoro-3-2-[2-(2-metil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico

O composto da Preparação 8-1) (118 mg, 0,38 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3-5) para dar o composto do título (145 mg, 82 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (dois d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 5H), 5,38 - 5,35 (dois s, 2H), 5,21 - 4,68 (m, 3H), 3,77 (m, 1H), 2,91 - 2,57 (m, 2H), 2,42 & 2,41 (dois s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,43 & 1,39 (dois s, 9H), 0,95 (m, 3H)

15 Exemplo 8)

Ácido 5-fluoro-3-2-[2-(2-metil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 8-2) (143 mg, 0,302 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (109 mg, 87 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (br s, 1H), 8,72 - 8,63 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,07 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 5,28 - 4,95 (m, 4H), 4,58 - 4,48 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,69 - 2,47 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 0,83 (m, 3H)

25 Preparação 9-1)

Éster etílico do ácido 2-[2-(3-metil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-

piridazin-4-il]-butírico

O composto da Preparação 6-6) (103 mg, 0,49 mmol) e 1-bromometil-3-metilbenzeno (118 mg, 1,3 eq) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2-1) para dar o composto do título
5 (110 mg, 71 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 4H), 7,08 (m, 1H), 5,33 - 5,24 (ABq, 2H), 4,20 - 4,01 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,21 (t, 3H), 0,95 (t, 3H)

Preparação 9-2)

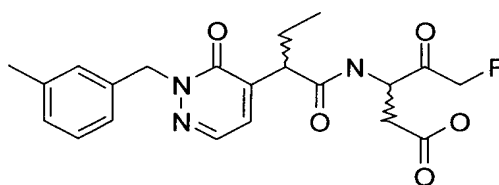
10 Éster terc-butílico do ácido 5-Fluoro-3-2-[2-(3-metil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico

O composto da Preparação 9-1) (110 mg, 0,35 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3-5) para dar o composto do título (141 mg, 89 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (dois d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 5H), 5,36 - 4,69 (m, 5H), 3,75 (m, 1H), 2,92 - 2,59 (m, 2H), 2,32 (dois s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,44 & 1,41 (dois s, 9H), 0,95 (m, 3H)

Exemplo 9)

20 Ácido 5-Fluoro-3-2-[2-(3-metil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]butirilamino-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 9-2) (137 mg, 0,289 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (104 mg, 86 %).

25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,41 (br s, 1H), 8,72 - 8,64 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,05 (m, 3H), 5,26 - 4,92 (m,

4H), 4,58 - 4,47 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,69 - 2,47 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 0,83 (m, 3H)

Preparação 10-1)

Éster etílico do ácido 2-[2-(3-metóxi-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-
5 piridazin-4-il]-butírico

O composto da Preparação 6-6) (114 mg, 0,54 mmol) e 1-bromometil-3-metóxi-benzeno (142 mg, 1,3 eq) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2 - 1) para dar o composto do título (145 mg, 81 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,03(d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,40 - 5,30 (ABq, 2H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,93 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,00 (t, 3H)

Preparação 10-2)

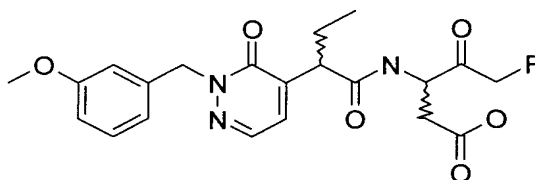
15 Éster terc-butílico do ácido 5-Fluoro-3-2-[2-(3-metóxi-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico

O composto da Preparação 10-1) (145 mg, 0,44 mol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3-5) para dar o composto do título (70 mg, 33 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (dois d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (dois d, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 5,30 - 4,68 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 2,92 - 2,58 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,43 & 1,40 (dois s, 9H), 0,95 (m, 3H)

Exemplo 10)

25 5-Fluoro-3-2-[2-(3-metóxi-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 10-2) (70 mg, 0,14 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (56 mg, 90 %).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (br s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,80 - 6,77 (m, 3H), 5,41 - 4,80 (m, 2H), 5,28 - 5,14 (m, 2H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 2,71 - 2,32 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 0,82 (m, 3H)

Preparação 11-1)

Éster etílico do ácido 2-(2-naftalen-1-ilmetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 6-6) (98 mg, 0,47 mmol) e 1-clorometil-naftaleno (107 mg, 1,3 eq) foram reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2-1) para dar o composto do título (81 mg, 50 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 5,86 - 5,73 (ABq, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,20 (t, 3H), 0,95 (t, 3H)

Preparação 11-2)

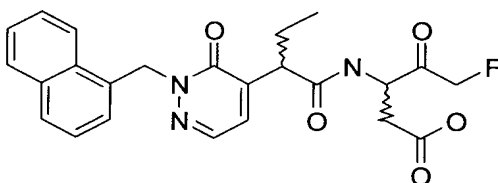
Éster terc-butilico do ácido 5-fluoro-3-[2-(2-naftalen-1-ilmetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-4-oxo-pentanóico

O composto da Preparação 11-1) (81 mg, 0,23 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3-5) para dar o composto do título (82 mg, 70 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (dois d, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 3H), 7,65 - 7,46 (m, 5H), 7,19 (m, 1H), 5,89 - 5,80 (m, 2H), 5,28 - 4,75 (m, 3H), 3,83 (m, 1H), 2,96 - 2,65 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,47 & 1,42 (dois s, 9H), 0,99 (m, 3H)

Exemplo 11)

Ácido 5-Fluoro-3-[2-(2-naftalen-1-ilmetil-3-oxo-2,3-diidro-
piridazin-4-il)-butirilamino]-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 11-2) (82 mg, 0,16 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (57 mg, 78 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (br s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,70 (m, 2H), 5,43 - 4,80 (m, 2H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,70 - 2,33 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 0,84 (m, 3H)

10 Preparação 12-1)

Éster etílico do ácido 2-(2-naftalen-2-ilmetil-3-oxo-2,3-diidro-
piridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 6-6) (97 mg, 0,46 mmol) e 2-bromometil-naftaleno (132 mg, 1,3 eq) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2-1) para dar o composto do título (91 mg, 57 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 5,53 - 5,43 (ABq, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,19 (t, 3H), 0,95 (t, 3H)

Preparação 12-2)

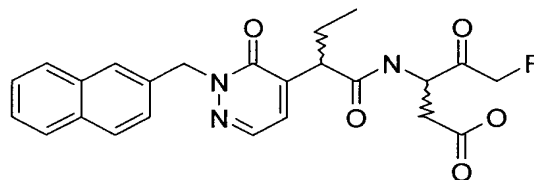
Éster terc-butílico do ácido 5-Fluoro-3-[2-(2-naftalen-2-ilmetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-4-oxo-pentanóico

O composto da Preparação 12 - 1) (91 mg, 0,26 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3 - 5) para dar o composto do título (83 mg, 63 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 4H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 5,60 - 5,52 (m, 2H), 5,28 - 4,75 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 2,94 - 2,65 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,47 & 1,44 (dois s, 9H), 1,00 (m, 3H)

5 Exemplo 12)

Ácido 5-Fluoro-3-[2-(2-naftalen-2-ilmetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-4-oxo-pentanóico



10 O composto da Preparação 12 - 2) (83 mg, 0,16 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (68 mg, 92 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (br s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,85 - 7,83 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,44 - 5,34 (m, 2H), 5,31 - 4,73 (m, 2H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,63 - 2,32 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 0,82 (m, 3H)

15 Preparação 13 - 1)

(2-Metil-oxazol-4-il)-metanol

20 Ao LiAlH_4 (304 mg, 1,5 eq) foi adicionado THF anidro (20 ml). Éster metílico do ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico (ver Org. Chem., 2003, 68, p, 4215 - 4234) dissolvido em THF (20 ml) foi adicionado a este a -78° C, e agitado por 1 hora na mesma temperatura. A reação foi interrompida pela água. A mistura de reação foi passada através de celite, e extraída com acetato de etila (50 ml x 3). A camada orgânica foi lavada com solução aquosa de cloreto de sódio, destilada sob pressão reduzida, e separada pela cromatografia de coluna (acetato de etila) para dar o composto do título (308 mg, Rendimento: 51 %) como um sólido amarelo claro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (s, 1H), 4,56 (d, 2H), 2,45

(s, 3H), 2,18 (t, 1H)

Preparação 13 - 2)

4-Bromometil-2-metil-oxazol

O composto da Preparação 13 - 1) (307 mg, 2,71 mmol) foi
 5 dissolvido em CH₂Cl₂ (20 ml), CBr₄ (1,17 g, 1,3 eq) e PPh₃ (1,07 g, 1,5 eq)
 foram adicionados a estes, e a mistura foi agitada por 3 horas. A mistura de
 reação foi secada sob pressão reduzida e separada pela cromatografia de
 coluna (25 % de acetato de etila/hexano) para dar o composto do título (139
 mg, Rendimento: 29 %) como um líquido incolor.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,50
 (s, 3H)

Preparação 13-3)

Éster etílico do ácido 2-[2-(2-Metil-oxazol-4-ilmetil)-3-oxo-
 2,3-diidro-piridazin-4-il]-butírico

15 O composto da Preparação 6-6) (160 mg, 0,761 mmol) e 4-
 bromometil-2-metil-oxazol (139 mg, 1,3 eq) foram reagidos de acordo com o
 mesmo procedimento como na Preparação 2 - 1) para dar o composto do
 título (159 mg, 69 %).

20 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,18
 (d, 1H), 5,19 (ABq, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,86 (t, 1H), 1,98 - 1,74 (dois
 m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,94 (t, 3H)

Preparação 13 - 4)

Éster terc-butílico do ácido 5-Fluoro-3-2-[2-(2-metil-oxazol-4-
 ilmetil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico

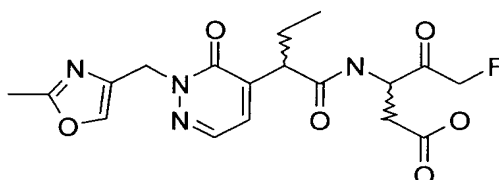
25 O composto da Preparação 13-3) (155 mg, 0,508 mmol) foi
 reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3 - 5)
 para dar o composto do título (150 mg, 64 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (dois d, 1H), 7,60 - 7,55
 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 5,30 - 4,69 (m, 5H), 3,75 (m, 1H), 2,93 - 2,62 (m, 2H),

2,39 & 2,37(dois s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,41 & 1,38 (dois s, 9H),
0,92 (m, 3H)

Exemplo 13)

5 Ácido 5-Fluoro-3-2-[2-(2-metil-oxazol-4-ilmetil)-3-oxo-2,3-
diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 13 - 4) (150 mg, 0,323 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (113 mg, 86 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,41 (br s, 1H), 8,70 - 8,63 (dd, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,24 - 4,97 (m, 4H), 4,59 - 4,46 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,82 - 2,47 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 0,83 (m, 3H)

Preparação 14 - 1)

15 Éster etílico do ácido 2-[2-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-3-oxo-2,3-
diidro-piridazin-4-il]-butírico

O composto da Preparação 6-6) (98 mg, 0,47 mmol) e 4-bromometil-2-metil-tiazol (112 mg, 1,3 eq, Lancaster) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2 - 1) para dar o composto do título (101 mg, 67 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,45 - 5,37 (ABq, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (t, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,96 & 1,81 (dois m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,95 (t, 3H)

Preparação 14 - 2)

25 Éster terc-butílico do ácido 5-Fluoro-3-2-[2-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico

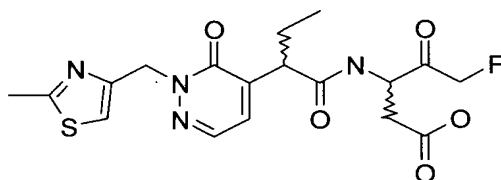
O composto da Preparação 14 - 1) (101 mg, 0,31 mmol) foi

reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3 - 5) para dar o composto do título (32 mg, 21 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (dois d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,20 - 7,03 (m, 2H), 5,51 - 4,69 (m, 5H), 3,75 (m, 1H), 2,93 - 2,62 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,41 & 1,38 (m, 9H), 0,94 (m, 3H)

Exemplo 14)

Ácido 5-Fluoro-3-2-[2-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 14 - 2) (32 mg, 0,066 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (16 mg, 58 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,07 - 6,91 (m, 1H), 5,15 - 4,57 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 2,92 - 2,75 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,22 - 1,67 (m, 2H), 0,97 (m, 3H)

Preparação 15 - 1)

Éster etílico do ácido 2-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butírico

O composto da Preparação 6-6) (96 mg, 0,46 mmol) e 4-clorometil-3,5-dimetil-isoxazol (86 mg, 1,3 eq, Aldrich) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2 - 1) para dar o composto do título (119 mg, 82 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,10 - 5,02 (ABq, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,85 (t, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,98 - 1,74 (dois m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,95 (t, 3H)

Preparação 15 - 2)

Éster terc-butílico do ácido 3-2-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-

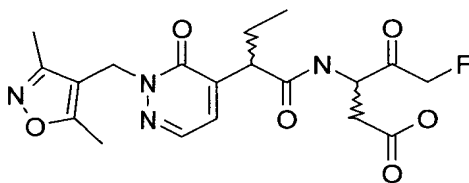
ilmetil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-5-fluoro-4-oxo-
pentanóico

O composto da Preparação 15 - 1) (119 mg, 0,37 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3 - 5) para dar o composto do título (47 mg, 40 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (dois d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,21 (d, 2H), 5,30 - 4,79 (m, 5H), 3,77 (m, 1H), 2,97 - 2,69 (m, 2H), 2,54 (dois s, 3H), 2,36 (s, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,47 & 1,42 (dois s, 9H), 0,99 (m, 3H)

Exemplo 15)

Ácido 3-2-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-5-fluoro-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 15 - 2) (47 mg, 0,098 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (27 mg, 66 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (br s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 5,32 - 4,91 (m, 2H), 5,08 - 4,96 (m, 2H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,63 - 2,32 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 0,82 (m, 3H)

Preparação 16 - 1)

Éster etílico do ácido 2-(2-cicloexilmetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 6-6) (101 mg, 0,48 mmol) e bromometil-cicloexano (111 mg, 1,3 eq, Aldrich) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2 - 1) para dar o composto do título (82 mg, 56 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 4,14 - 3,94 (m, 2H), 3,86 (t, 1H), 1,98 - 1,74 (dois m, 2H), 1,72 - 1,60 (amplo m, 5H), 1,23 (t, 3H), 1,20 - 1,16 (amplo m, 3H), 1,05 - 1,00 (m, 2H), 0,96 (t, 3H)

5 Preparação 16 - 2)

Éster terc-butílico do ácido 3-[2-(2-cicloexilmetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butiril-amino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico

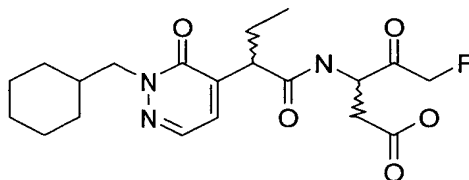
O composto da Preparação 16 - 1) (80 mg, 0,26 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3 - 5) para dar o composto do título (106 mg, 88 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,14 (m, 1H),

5,29 - 4,72 (m, 3H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 2,94 - 2,62 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (amplo m, 5H), 1,43 & 1,41 (dois s, 9H), 1,23 - 1,00 (m, 5H), 0,96 (m, 3H)

Exemplo 16)

Ácido 3-[2-(2-cicloexilmetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butiril-amino]-5-fluoro-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 16 - 2) (106 mg, 0,23 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (71 mg, 76 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (br s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,35 - 4,88 (m, 2H), 4,57 - 4,48 (m, 1H), 3,97 - 3,82 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 2,66 - 2,47 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,61 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,10 (m, 3H), 0,95 (m, 2H), 0,82 (m, 3H)

Preparação 17 - 1)

1-Bromometil-isoquinolina

À 1-metilisoquinolina (0,99 g, 6,91 mmol), NBS (1,35 g, 1,1 eq) e AIBN(10 mg, quantidade catalítica) foi adicionado CCl₄ (15 ml), que foi depois submetido a refluxo por 2 horas. As partículas colocadas em suspensão foram removidas pela filtração, e lavadas com CCl₄. As camadas orgânicas foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida, e separadas pela cromatografia de coluna (30 %, acetato de etila/hexano) para dar o composto do título (270 mg, Rendimento: 18 %) como um sólido violeta.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 - 7,67(dois t, 2H), 7,65 (d, 1H)

Preparação 17 - 2)

Éster etílico do ácido 2-(2-Isoquinolin-1-ilmetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butírico

O composto da Preparação 6-6) (110 mg, 0,52 mmol) e 1-bromometil-isoquinolina (151 mg, 1,3 eq) obtidos na preparação 17 - 1) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2 - 1) para dar o composto do título (135 mg, 73 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,06 - 5,91 (ABq, 2H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 3,91 (t, 1H), 2,01 - 1,78 (dois m, 2H), 1,21 (t, 3H), 0,96 (t, 3H)

Preparação 17 - 3)

Éster terc-butílico do ácido 5-fluoro-3-[2-(2-isoquinolin-1-ilmetil-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il)-butirilamino]-4-oxo-pentanóico

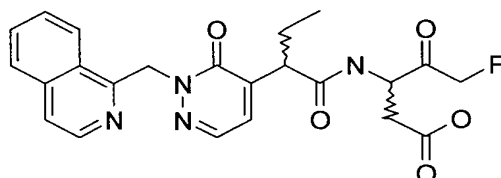
O composto da Preparação 17 - 2) (130 mg, 0,37 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3 - 5) para dar o composto do título (150 mg, 79 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,73 - 7,56 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 6,12 - 5,95 (m, 2H), 5,23 -

4,68 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 2,92 - 2,58 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,75 (m, 1H),
1,34 (m, 9H), 0,96 (m, 3H)

Exemplo 17)

5 Ácido 5-fluoro-3-[2-(2-isoquinolin-1-ilmetil-3-oxo-2,3-diidro-
piridazin-4-il)-butirilamino]-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 17 - 3) (150 mg, 0,29 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (123 mg, 92 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (br s, 1H), 8,74 - 8,64 (dd, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 5,92 (m, 2H), 5,22 - 5,00 (m, 2H), 4,60 - 4,48 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,74 - 2,54 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 0,84 (m, 3H)

Preparação 18 - 1)

15 Éster etílico do ácido 2-[2-(2-cloro-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-
piridazin-4-il]butírico

O composto da Preparação 6-6) (100 mg, 0,476 mmol) e 1-bromometil-2-clorobenzeno (127 mg, 1,3 eq, Aldrich) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2 - 1) para dar o composto do título (92 mg, 58 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 5,51 - 5,43 (ABq, 2H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 3,90 (t, 1H), 2,02 - 1,79 (dois m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,96 (t, 3H)

Preparação 18 - 2)

25 Éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(2-clorobenzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-5-fluoro-4-oxo-pentanóico

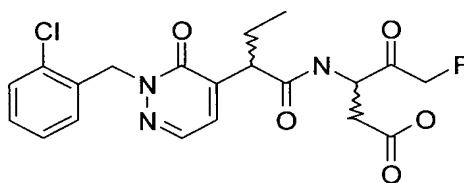
O composto da Preparação 18 - 1) (92 mg, 0,275 mmol) foi

reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3 - 5) para dar o composto do título (113 mg, 83 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (dois d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 5,54 - 5,44 (m, 2H), 5,21 - 4,71 (m, 3H), 3,79 (m, 1H), 2,90 - 2,56 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,41 & 1,38 (dois d, 9H), 0,96 (m, 3H)

Exemplo 18)

Ácido 3-{2-[2-(2-cloro-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butiril-amino}-5-fluoro-4-oxo-pentanóico



10 O composto da Preparação 18 - 2) (103 mg, 0,29 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (74 mg, 81 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (br, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,45 - 7,25 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 5,30 - 4,60 (br, 2H), 4,57 & 4,50 (dois br m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,70 - 2,50 (br, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 0,84 (m, 3H)

Preparação 19 - 1)

Éster etílico do ácido 2-[2-(3-cloro-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]butírico

20 O composto da Preparação 6-6) (98 mg, 0,466 mmol) e 1-bromometil-3-clorobenzeno (127 mg, 1,3 eq, Aldrich) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2 - 1) para dar o composto do título (115 mg, 74 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 5,32 - 5,22 (ABq, 2H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 3,84 (t, 1H), 1,99 - 1,75 (dois m, 2H), 1,20 (t, 3H), 0,94 (t, 3H)

Preparação 19 - 2)

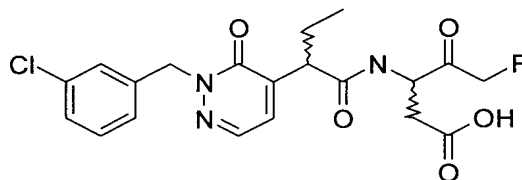
Éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(3-cloro-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilaminol}-5-fluoro-4-oxo-pentanóico

O composto da Preparação 19 - 1) (115 mg, 0,343 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3 - 5) para dar o composto do título (130 mg, 77 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 5,31 - 5,25 (m, 2H), 5,21 - 4,71 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 2,91 - 2,62 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,43 & 1,39 (dois d, 9H), 0,96 (m, 3H)

Exemplo 19)

Ácido 3-{2-[2-(3-cloro-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-5-fluoro-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 19 - 2) (120 mg, 0,243 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (87 mg, 82 %).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (br, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 5,28 - 5,18 (m, 2H), 5,20 - 4,60 (br, 2H), 4,58 & 4,50 (dois br m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,70 - 2,50 (br, 2H), 1,77 - 1,58 (m, 2H), 0,84 (m, 3H)

Preparação 20 - 1)

Éster etílico do ácido 2-[2-(3-bromo-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butírico

O composto da Preparação 6-6) (100 mg, 0,48 mmol) e 1-bromo-3-bromometilbenzeno (154 mg, 1,3 eq, Aldrich) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2 - 1) para dar o

composto do título (102 mg, 54 %).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3); δ 0,95 (t, 3H), 0,96 (t, 3H), 1,78 - 1,95 (m, 2H), 3,85 (t, 1H), 4,15 (m, 2H), 5,27 (q, 2H), 7,17 - 7,45 (m, 5H), 7,54 (s, 1H), 7,75 (d, 1H)

5 Preparação 20 - 2)

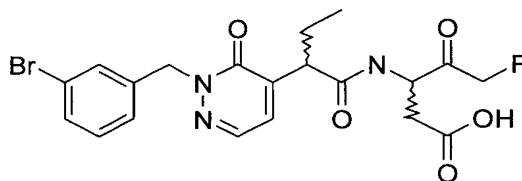
Éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(3-Bromo-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-5-fluoro-4-oxo-pentanóico

10 O composto da Preparação 20 - 1) (100 mg, 0,254 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3 - 5) para dar o composto do título (120 mg, 88 %).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3); δ 0,96 (m, 3H), 1,41 (d, 9H), 1,69 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,60 - 2,91 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 5,01 (m, 2H), 5,29 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,30 - 7,45 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,80 (m, 1H)

15 Exemplo 20)

Ácido 3-{2-[2-(3-Bromo-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butiril-amino}-5-fluoro-4-oxo-pentanóico



20 O composto da Preparação 20 - 2) (80 mg, 0,15 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (59 mg, 81 %).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3); δ 0,96 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,50 - 3,16 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 4,77 (m, 3H), 5,29 (m, 2H), 7,19 - 7,52 (m, 6H), 7,91 (m, 1H)

Preparação 21 - 1)

25 Éster etílico do ácido 2-[3-oxo-2-(2-trifluorometil-benzil)-2,3-diidro-piridazin-4-il]butírico

O composto da Preparação 6-6) (104 mg, 0,50 mmol), DIAD (azodicarboxilato de diisopropila, 151 mg, 1,5 eq), (2-trifluorometil-fenil)-metanol (131 mg, 1,5 eq) e trifenilfosfina (261 mg, 2,0 eq) foram dissolvidos em THF (6 ml), e agitados por 2 horas na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e separada pela cromatografia de coluna (30 % EA/Hexano) para dar o composto do título (125 mg, 68 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,62 - 5,54 (ABq, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 3,90 (t, 1H), 2,03 - 1,81 (dois m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,97 (t, 3H)

10 Preparação 21- 2)

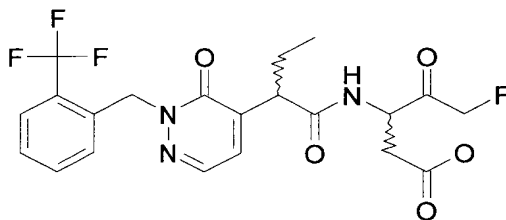
Éster terc-butílico do ácido 5-fluoro-4-oxo-3-{2-[3-oxo-2-(2-trifluorometil-benzil)-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-pentanóico

O composto da Preparação 21- 1) (125 mg, 0,34 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3 - 5) para dar o composto do título (48 mg, 27 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (dois d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,00 - 6,92 (dois d, 1H), 5,69 - 5,51 (m, 2H), 5,21 - 4,73 (m, 3H), 3,78 (m, 1H), 2,90 - 2,58 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,37 (m, 9H), 0,96 (m, 3H)

20 Exemplo 21)

Ácido 5-fluoro-4-oxo-3-{2-[3-oxo-2-(2-trifluorometil-benzil)-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-pentanóico



O composto da Preparação 21- 2) (48 mg, 0,092 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título (37 mg, 86 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (bs, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,64 - 5,51 (m, 2H), 4,77 - 4,35 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,06 - 2,90 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 0,97 (t, 3H)

5 Preparação 22 - 1)

Éster etílico do ácido 2-[3-oxo-2-(3-trifluorometil-benzil)-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butírico

O composto da Preparação 6-6) (100 mg, 0,48 mmol), DIAD (azodicarboxilato de diisopropila, 192 mg, 2,0 eq), (3-trifluorometil-fenil)-metanol (168 mg, 2,0 eq) e trifenilfosfina (312 mg, 2,5 eq) foram dissolvidos em THF (6 ml), e agitados por 2 horas na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e separada pela cromatografia de coluna (30 % EA/Hexano) para dar o composto do título (158 mg, 90 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,40 - 5,30 (ABq, 2H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,85 (t, 1H), 2,01 - 1,76 (dois m, 2H), 1,19 (t, 3H), 0,94 (t, 3H)

Preparação 22 - 2)

Éster terc-butílico do ácido 5-Fluoro-4-oxo-3-2-[3-oxo-2-(3-trifluorometil-benzil)-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-pentanóico

20 O composto da Preparação 22 - 1) (157 mg, 0,43 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 3 - 5) para dar o composto do título (93 mg, 41 %).

25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (dois d, 1H), 7,65 (dois s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,18 (dois d, 1H), 5,42 - 5,33 (m, 2H), 5,18 - 4,71 (m, 3H), 3,74 (m, 1H), 2,90 - 2,60 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,42 & 1,38 (dois s, 9H), 0,94 (m, 3H)

Exemplo 22)

Ácido 5-fluoro-4-oxo-3-{2-[3-oxo-2-(3-trifluorometil-benzil)-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-pentanóico

horas na temperatura ambiente. O resíduo obtido pela concentração sob pressão reduzida foi extraído com acetato de etila, lavado com água, duas vezes com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na_2SO_4 anidro), e concentrado sob pressão reduzida para dar o derivado de 2,6-diclorobenzoximetilcetona. Este composto foi dissolvido em metanol (20 ml), e reagido pela solução de adição de NaBH_4 (412 mg)-metanol (40 ml). A mistura de reação foi lentamente reduzida até a temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi interrompida pelo ácido acético. A mistura de reação foi destilada sob pressão reduzida para remover metanol, extraída com acetato de etila (50 ml x 2), lavada com água e solução aquosa de cloreto de sódio, secada (Na_2SO_4 anidro), concentrada sob pressão reduzida, e separada pela cromatografia de coluna (acetato de etila-hexano, 1:5) para dar 4,80 g (86 %) do composto do título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,3 - 7,2 (m, 8H), 5,9 (m, 1H), 5,2 (m, 4H), 4,7 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 1,4 (s, 9H)

Preparação 23 - 2)

2,6-diclorobenzoato de (3S)-3-amino-5-(terc-butóxi)-2-hidróxi-5-oxopentila

O composto da Preparação 23 - 1) (4,80 g, 9,37 mmol) foi dissolvido em EtOH, e submetido to desbenziloxicarbonilação (Pd/C) sob balão de hidrogênio por 40 minutos para dar 3,47 g (98 %) do composto do título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d) δ 8,2 (br, 2H), 7,6 - 7,5 (m, 3H), 6,1 (m, 1H), 4,4 - 3,9 (m, 3H), 3,0 - 2,6 (m, 2H), 1,4 (s, 9H)

Preparação 23-3)

Éster (S)-4-terc-butoxicarbonil-3-{2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-2-oxo-butílico do ácido 2,6-dicloro-benzóico

O composto da Preparação 6-8) foi hidrolisado de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2-3) para dar o derivado de ácido carboxílico. Uma mistura deste derivado do ácido carboxílico (100 mg, 0,304 mmol), o composto da Preparação 23 - 2) (151 mg, 1,2 eq) e HATU (337 mg, 1,3 eq) foi esfriada a 0° C, trietilamina (0,17 ml, 4,0 eq) foi adicionada a estes em solvente de DMF (4 ml), e a mistura foi reagida por 1 hora. O solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (30 ml x 2), lavado com água, solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida para dar ácido 2,6-dicloro-benzóico éster (S)-4-terc-butoxicarbonil-3-{2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-2-hidróxi-butílico do ácido 2,6-dicloro-benzóico. A este composto e reagente de Dess-Martin (260 mg, 2,0 eq) foi adicionado diclorometano anidro (4 ml), que foi depois agitado por 0,5 hora na temperatura ambiente. A reação foi interrompida pelo álcool isopropílico (1 ml). O solido foi removido pela filtração em celite sob pressão reduzida, e extraído com acetato de etila (20 ml x 2). O extrato foi lavado com água, solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado pela cromatografia de coluna (20 a 25 % de acetato de etila-hexano) para dar 163 mg (78 %) do composto do título.

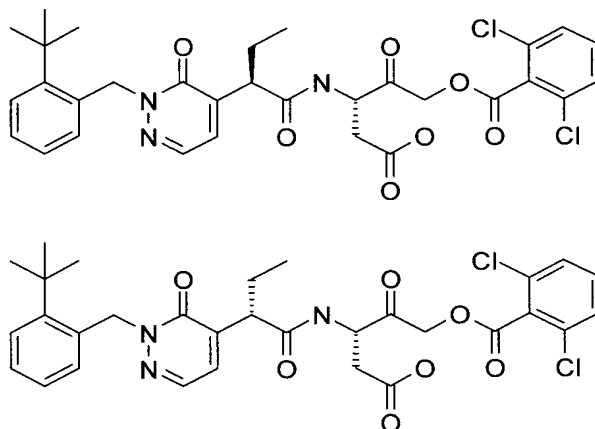
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,83 - 6,74 (dois d, 1H), 5,86 - 5,52 (m, 2H), 5,22 - 4,81 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 2,89 - 2,62 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,49 & 1,48 (dois s, 9H), 1,41 & 1,37 (dois s, 9H), 0,99 (m, 3H)

Exemplo 23 - 1) e 23 - 2)

Éster (S)-3-{(R)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-4-carbóxi-2-oxo-butílico do ácido 2,6-dicloro-

benzóico e

Éster (S)-3-{(S)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-4-carbóxi-2-oxo-butílico do ácido 2,6-dicloro-benzóico



5 O composto da Preparação 23-3) (159 mg, 0,29 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título como uma mistura de dois diastereômeros, que foi depois separada pela TLC prep (70 % de EtOAc/Hexano) para dar 62 mg (42 %)

10 e 50 mg (34 %) de cada diastereômero. O composto com a polaridade mais baixa na TLC foi designado como no Exemplo 23 - 1 e o composto com a polaridade mais alta como no Exemplo 23 - 2, mas suas formas diastereoméricas específicas não foram identificadas.

O composto com a polaridade mais baixa: ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78(br, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,58 - 5,42 (ABq, 2H), 5,30 - 4,60 (br m, 3H), 4,58 & 4,50 (dois br m, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,70 - 2,50 (br, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), 1,40 (m, 9H), 0,85 (m, 3H) (Exemplo 23 - 1)

20 O composto com a polaridade mais alta: ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (br, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,56 - 5,43 (ABq, 2H), 5,26 - 5,00 (br m, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,76 - 2,50 (br, 2H), 1,82 -

1,63 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,85 (t, 3H) (Exemplo 23 - 2)

Preparação 24 - 1)

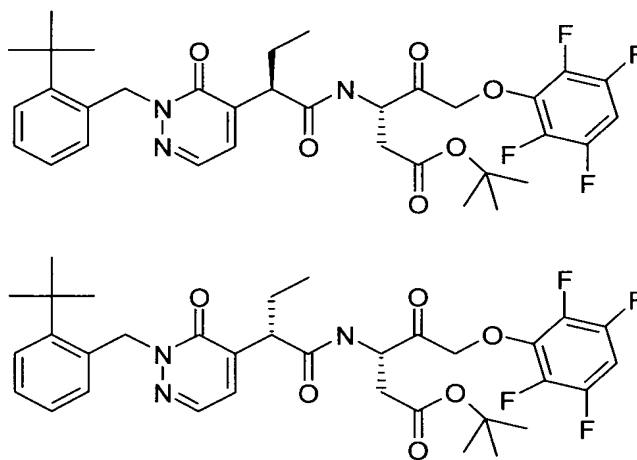
(3S)-3-amino-4-hidróxi-5-(2,3,5,6-tetrafluorofenóxi)-
pentenoato de terc-butila

5 Ácido N-benziloxicarbonil-β-t-butil-aspártico (17,9 g, 55,5 mmol) e 2,3,5,6-tetrafluorofenol foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como nas Preparações 23 - 1) e 23 - 2) para dar 13,2 g (68 %) do composto do título.

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,2 (br, 2H), 7,6 - 7,5 (m, 1H), 5,9 (m, 1H), 4,3 - 4,1 (m, 3H), 3,6 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 1,4 (s, 9H)

Preparação 24 - 2)

15 Éster terc-butílico do ácido (S)-3-{(R)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-fenóxi)-pentanóico e; éster terc-butílico do ácido (S)-3-{(S)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-fenóxi)-pentanóico



20 O composto da Preparação 6 - 8) (104 mg, 0,29 mol) foi hidrolisado de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2 - 3) para dar para dar o derivado de ácido carboxílico. Uma mistura deste derivado do ácido carboxílico (95 mg, 0,29 mmol), o composto da Preparação 24 - 1) (113 mg, 1,2 eq) e HATU (143 mg, 1,3 eq) foi esfriada a 0° C, trietilamina

(0,16 ml, 4,0 eq) foi adicionada a estes em solvente de DMF (5 ml), e a mistura foi reagida por 2 horas. O solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (30 ml x 2), lavado com água, solução aquosa hidrogeno carbonato de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), concentrado sob pressão reduzida, e preliminarmente purificada pela TLC prep (500 % de EA/Hexano) para dar 172 mg (89 %) de éster terc-butílico do ácido (S)-3-{2-[2-(2-terc-butilbenzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]butirilaminol}-4-hidróxi-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-fenóxi)-pentanóico. A este composto e reagente de Dess-Martin (220 mg, 2,0 eq) foi adicionado diclorometano anidro (4 ml), que foi depois agitado por 1 h na temperatura ambiente. A reação foi interrompida pelo álcool isopropílico (1 ml). O solido foi removido pela filtração em celite sob pressão reduzida, e extraído com acetato de etila (20 ml x 2). O extrato foi lavado com água, solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela TLC prep (30 % de EA/Hexano) para dar 74 mg (38 %) do diastereômero do título com polaridade mais baixa e 67 mg (35 %) com a polaridade mais alta.

Diastereômero com polaridade mais baixa:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,65 (Abq, 2H), 5,19 - 5,02 (Abq, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 0,98 (t, 3H)

Diastereômero com a polaridade mais alta:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,74 - 5,58 (Abq, 2H), 5,07 - 4,83 (ABq, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,39 (s,

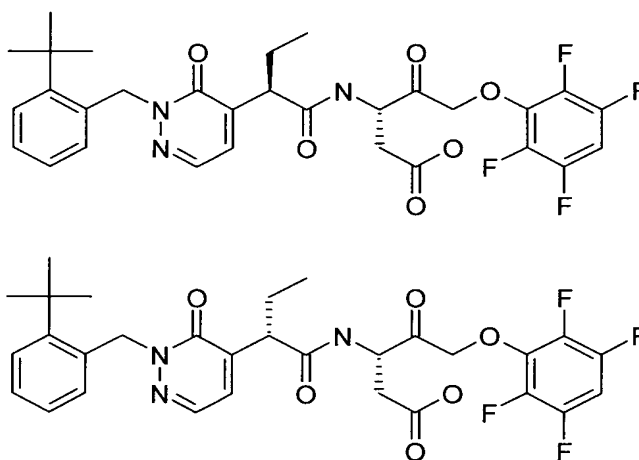
9H), 0,96 (t, 3H)

Exemplos 24 - 1) e 24 - 2)

Ácido (S)-3-{(R)-2-[2-(2-terc-Butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-
piridazin-4-il]-butirilamino}-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-fenóxi)-pentanóico

5 e

Ácido (S)-3-{(S)-2-[2-(2-terc-Butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-
piridazin-4-il]-butirilamino}-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-fenóxi)-pentanóico



O composto com a polaridade mais baixa preparado na
preparação 24 - 2) (74 mg, 0,11 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo
10 procedimento como no Exemplo 2) para dar um dos compostos do título (58
mg, 87 %) que foram designados como no Exemplo 24 - 1).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39
(bs, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,65 (s, 2H),
5,40 - 4,50 (m, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,13 (m, 1H),
15 1,73 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,97 (t, 3H) (Exemplo 24 - 1)

O composto com a polaridade mais alta preparado na
preparação 24 - 2) (67 mg, 0,10 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo
procedimento como no Exemplo 2) para dar os outros compostos do título (60
mg, 98 %) que foram designados como no Exemplo 24 - 2).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,31
(bs, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,65 (s, 2H),
20

4,89 - 4,03 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,12 (m, 1H),
1,75 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,97 (t, 3H) (Exemplo 24 - 2)

Preparação 25 - 1)

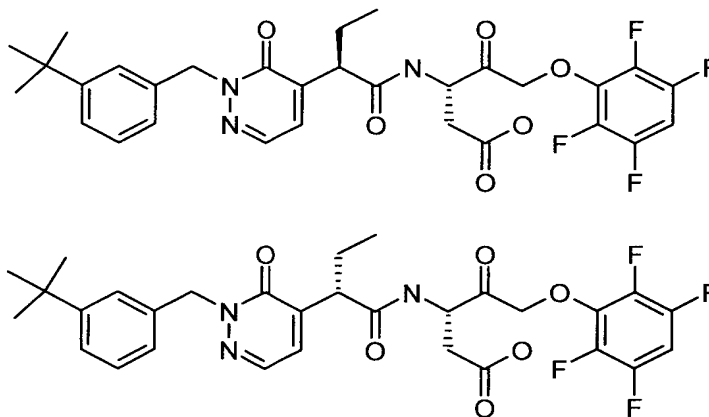
Éster terc-butílico do ácido (S)-3-{2-[2-(3-terc-butil-benzil)-3-
5 oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-
fenóxi)-pentanóico

O composto da Preparação 7 - 2) (135 mg, 0,38 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 24 - 2) para dar o composto do título (198 mg, 79 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (dois d, 1H), 7,63 (m, 1H),
10 7,42 (dois s, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 4H), 6,73 (m, 1H), 5,43 - 5,21 (m, 2H), 5,20
- 4,71 (m, 3H), 3,77 (m, 1H), 2,93 - 2,59 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,69 (m, 1H),
1,43 & 1,40 (dois s, 9H), 1,29 (s, 9H), 0,95 (m, 3H)

Exemplos 25 - 1) e 25 - 2)

15 Ácido (S)-3-{(R)-2-[2-(3-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-
piridazin-4-il]-butirilamino}-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-fenóxi)-pentanóico
e ácido (S)-3-{(S)-2-[2-(3-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-
butirilamino}-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-fenóxi)-pentanóico



20 O composto da Preparação 25 - 1) (75 mg, 0,11 mmol) foi
reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar
o composto do título como uma mistura de dois diastereômeros, que foi
depois separada pela TLC prep (70 % de EtOAc/Hexano) para dar 31 mg (44

%) de um diastereômero com polaridade mais baixa (Exemplo 25 - 1) e 33 mg (48 %) de um diastereômero com a polaridade mais alta (Exemplo 25 - 2).

Diastereômero com polaridade mais baixa: ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,24 - 5,03 (m, 4H), 4,64 - 4,52 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,82 (m, 3H) (Exemplo 25 - 1)

Diastereômero com a polaridade mais alta: ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (dois d, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,23 - 4,90 (m, 4H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,68 - 2,50 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,82 (m, 3H) (Exemplo 25 - 2)

Preparação 26 - 1)

Cloridreto do éster 4-terc-butílico do éster 1-metílico do ácido (S)-2-amino-succínico

Ao Cbz-Asp(O-terc-Bu)-OH.H₂O (5,00 g, 14,6 mmol) e K₂CO₃ (4,05 g, 2,0 eq) foram adicionados DMF (100 ml) e MeI (2,74 ml, 3 eq), que foram depois agitados por 2 a 3 horas na temperatura ambiente. O solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (100 ml x 2), lavado com água, solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna (30 % de acetato de etila/hexano) para dar éster 4-terc-butílico do éster 1-metílico do ácido (S)-2-benziloxicarbonilamino-succínico em um rendimento estequiométrico. Este composto foi dissolvido em MeOH (100 ml), c-HCl (1,1 ml, 1,0 eq) foi adicionado, e submetido à desbenzilóxi-carbonilação (Pd/C) por 40 minutos sob balão de hidrogênio, dando deste modo 3,28 g (96 %) do composto do título.

Preparação 26 - 2)

Éster 4-terc-butilico do éster 1-metílico do ácido (S)-2-{2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-succínico

O composto da Preparação 6-8) foi hidrolisado de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2 - 3) para dar o derivado de ácido carboxílico. Uma mistura deste derivado do ácido carboxílico (938 mg, 2,86 mmol), o composto da Preparação 26 - 1) (753 mg, 1,1 eq) e HATU (1,41 g, 1,3 eq) foi esfriado a 0° C, trietilamina (2,00 ml, 5,0 eq) foi adicionada a estes em solvente de DMF (18 ml), e a mistura foi reagida por 1 hora na temperatura ambiente. O solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (50 ml x 2), lavado com água, solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna (50 % de acetato de etila-hexano) para dar 1,24 g (84 %) do composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41- 7,32 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,92 - 6,83 (dd, 1H), 5,76 - 5,65 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,76, - 3,68 (dois s, 3H), 2,92 - 2,63 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,46,1,42 (dois s, 9H), 1,02 (m, 3H).

Preparação 26-3)

Éster terc-butilico do ácido (S)-5-Bromo-3-[-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino]-4-oxo-pentanóico

O composto da Preparação 26 - 2) (1,24 g, 2,41 mmol) foi hidrolisado de acordo com o mesmo procedimento como na Preparação 2 - 3) para dar o derivado de ácido carboxílico (1,15 g, 95 %). A este o derivado do ácido carboxílico (1,15 g, 2,30 mmol) e NMM (0,28 ml, 2,53 mmol) foi adicionado tetraidrofurano anidro (20 ml) sob atmosfera de nitrogênio, que foi mantida a 0° C. Cloroformiato de isobutila (0,31 ml, 2,42 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada por cerca de 30 minutos. À mistura de

reação mantida a 0 °C foi adicionada solução de diazometano-éter (sintetizada a partir de 4,0 eq de 1-metil-3-nitro-1-nitroso-guanidina, 40 ml), que foi depois agitada por 4 horas a 0° C para dar o derivado de diazocetona. 30 % de HBr/AcOH (1,02 ml, 2,0 eq) foi adicionado a este a 0° C, e agitado por 30 minutos. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, lavada com água, duas vezes com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, e solução aquosa de cloreto de sódio, secada (Na₂SO₄ anidro), e concentrada sob pressão reduzida para dar o derivado de bromometilcetona (1,30 g, 98 %). Este composto foi usado na reação seguinte sem outra purificação.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (dd, 1H), 7,63 - 7,58 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,83 - 6,75 (dd, 1H), 5,74 - 5,62 (m, 2H), 4,91,4,82 (dois m, 1H), 4,12 - 3,93 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 2,91 - 2,60 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,40,1,36 (dois s, 9H), 0,97 (m, 3H).

Preparação 26 - 4)

Éster terc-butílico do ácido (S)-3-{2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]butirilamino}-4-oxo-5-(2,3,6-trifluoro-fenóxi)-pentanóico

O composto da Preparação 26 - 3) (100 mg, 0,17 mmol) e 2,3,6-trifluoro-fenol (31 mg, 1,2 eq) foram dissolvidos em dimetil-formamida (2 ml), KF (25 mg, 2,5 eq) foi adicionado a estes, e a mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. O resíduo obtido pela concentração sob pressão reduzida foi extraído com acetato de etila, lavado com água, duas vezes com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela TLC prep (70 % de acetato de etila/hexano) para dar 77 mg (69 %) do composto do título.

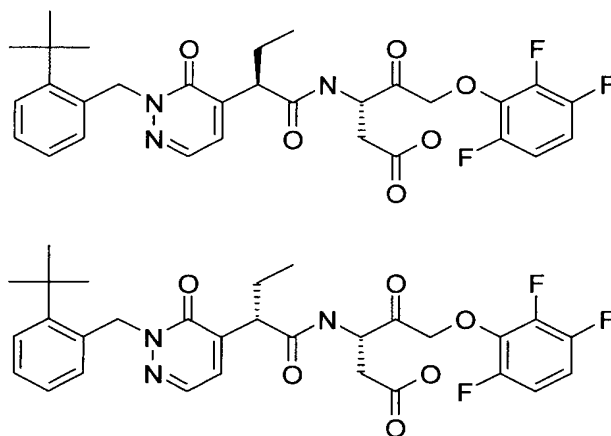
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (m, 1H), 7,56 (m, 1H),

7,42 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,82 - 6,73 (m, 3H), 5,76 - 5,55 (m, 2H), 5,10 - 4,78 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 2,94 - 2,60 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,39, 1,34 (dois s, 9H), 0,95 (m, 3H).

5 Exemplos 26 - 1) e 26 - 2)

Ácido (S)-3-{(R)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-4-oxo-5-(2,3,6-trifluoro-fenóxi)-pentanóico e

Ácido (S)-3-{(S)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-4-oxo-5-(2,3,6-trifluoro-fenóxi)-pentanóico



10 O composto da Preparação 26 - 4) (77 mg, 0,12 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título como uma mistura de dois diastereômeros, que foi depois separada pela TLC prep (50 % de acetato de etila/hexano) para dar 24 mg (34 %) de um diastereômero com polaridade mais baixa (Exemplo 26 - 1)

15 e 17 mg (24 %) de um diastereômero com a polaridade mais alta (Exemplo 26 - 2).

Diastereômero com polaridade mais baixa: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 5,67 - 5,63 (m, 2H), 4,82 - 4,10 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,95 (t, 3H).

20

Diastereômero com a polaridade mais alta: $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,63 (m, 2H), 4,89 - 4,05 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,47 (s, 9H),
 5 0,96 (m, 3H).

Preparação 27) Éster terc-butílico do ácido (S)-3-{2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-5-(2,6-difluoro-fenóxi)-4-oxo-pentanóico

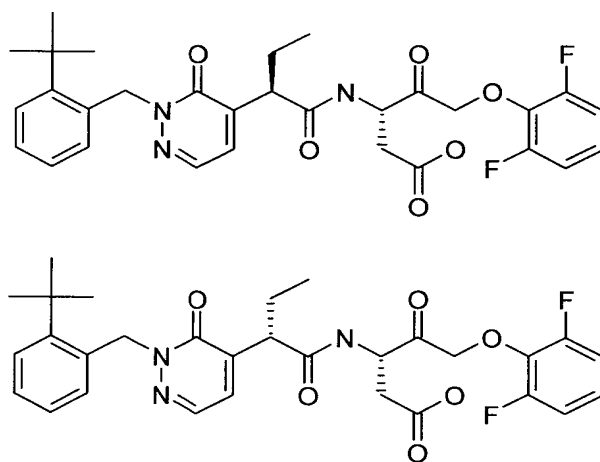
O composto da Preparação 26 - 3) (100 mg, 0,17 mmol) e 2,6-difluoro-fenol (27 mg, 1,2 eq) foram dissolvidos em dimetilformamida (2 ml),
 10 KF (25 mg, 2,5 eq) foi adicionado a estes, e a mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. O resíduo obtido pela concentração sob pressão reduzida foi extraído com acetato de etila, lavado com água, duas vezes com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, e solução aquosa
 15 de cloreto de sódio, secado (Na_2SO_4 anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela TLC prep (70 % de acetato de etila/hexano) para dar 77 mg (71 %) do composto do título.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,92 - 6,72 (m, 4H),
 20 5,76 - 5,52 (m, 2H), 5,02 - 4,73 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 2,97 - 2,62 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,40, 1,34 (dois s, 9H), 0,96 (m, 3H).

Exemplos 27 - 1) e 27 - 2)

Ácido (S)-3-{(R)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-5-(2,6-difluoro-fenóxi)-4-oxo-pentanóico

25 Ácido (S)-3-{(S)-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino}-5-(2,6-difluoro-fenóxi)-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 27) (75 mg, 0,11 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2) para dar o composto do título como uma mistura de dois diastereômeros, que foi depois separada pela TLC prep (50 % de EtOAc/Hexano) para dar 25 mg (36 %) de um diastereômero com polaridade mais baixa (Exemplo 27 - 1) e 24 mg (35 %) de um diastereômero com a polaridade mais alta (Exemplo 27 - 2).

Diastereômero com polaridade mais baixa: ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,87 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 5,67 - 5,63 (m, 2H), 4,77 - 4,10 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,95 (t, 3H)

Diastereômero com a polaridade mais alta: ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,83 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 5,67 - 5,62 (m, 2H), 4,88 - 4,10 (m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,96 (t, 3H).

Preparação 28)

Éster terc-butílico do ácido (S)-3-{2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]butirilamino}-5-(difenil-fosfinoilóxi)-4-oxo-pentanóico

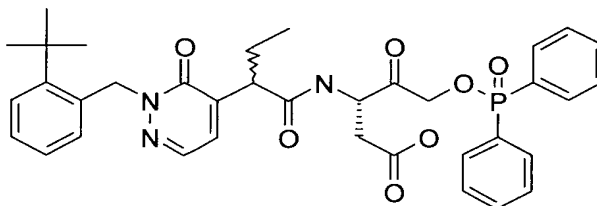
O composto da Preparação 26 - 3) (100 mg, 0,17 mmol) e

ácido difenilfosfínico (45 mg, 1,2 eq) foram dissolvidos em dimetilformamida (2 ml), KF (25 mg, 2,5 eq) foi adicionado a estes, e a mistura foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. O resíduo obtido pela concentração sob pressão reduzida foi extraído com acetato de etila, lavado com água, duas vezes com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, e solução aquosa de cloreto de sódio, secado (Na₂SO₄ anidro), e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela TLC prep (50 % de acetato de etila/hexano) para dar 80 mg (65 %) do composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,87 - 7,76 (m, 5H), 7,56 - 7,41 (m, 8H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,83 - 6,72 (dd, 1H), 5,77 - 5,56 (m, 2H), 4,94 - 4,62 (m, 3H), 3,77 (m, 1H), 2,79 - 2,54 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,36 & 1,31 (dois s, 9H), 0,89 (m, 3H).

Exemplo 28)

Ácido (S)-3-{2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidropiridazin-4-il]-butirilamino}-5-(difenil-fosfinoilóxi)-4-oxo-pentanóico



O composto da Preparação 28) (80 mg, 0,11 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 2), concentrado sob pressão reduzida, e separada pela TLC prep (10 % de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 68 mg (91 %) do composto do título como uma mistura de dois diastereômeros.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,80 - 7,71 (m, 5H), 7,52 - 7,40 (m, 7H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,72 - 5,49 (m, 2H), 4,76 - 4,10 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 2,93 - 2,54 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,87 - 0,79 (m, 3H).

25

Experimento 1

Determinação do efeito inibidor da caspase

A caspase-1 e caspase-8 conhecidas como cisteína protease na forma de $\alpha_2\beta_2$ foram expressadas, purificadas, e ativadas pela modificação um método conhecido em Thornberry, N. A. *et al*, Nature, 1992, 356, 768.

5 Thornberry, N. A. Methods in Enzymology, 1994, 244, 615. Walker, N. P. C. *et al*. Cell, 1994, 78, 343, e caspase-9 foi também purificada por um método similar, e a atividade inibidora contra elas foi testada. Descrevendo resumidamente, as subunidades p10 e p20 (Thornberry, N. A. *et al*, Nature, 1992, 356, 768) foram expressadas em *E. coli* e purificadas pela coluna de

10 níquel e cromatografia de troca iônica para dar caspase-1, caspase-8 e caspase-9. Os substratos fluorescentes AcYVAD-AFC para caspase-1, AcDEVD-AFC para a caspase-8, e AcLEHD-AFC para a caspase-9 assim obtidas, foram usados par determinar a atividade específica de inibidores sintetizados. A reação de enzima foi realizada a 25° C com várias

15 concentrações dos inibidores em uma solução de tampão que contém 50 mM de HEPES (pH 7,50), 10 % (p/v) de sacarose, 0,1 % (p/v) de CHAPS, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, e 10 mM de DTT na presença de 50 M AcYVAD-AFC for 10 nM de caspase-1, 50 μ M AcDEVD-AFC para 2,1 nM de caspase-8, e 150 μ M AcLEHD-AFC for 200 nM caspase-9. As constantes

20 inibidoras K_i e K_{obs} do inibidores foram determinados medindo-se a velocidade da reação com o lapso de tempo usando um espectrômetro fluorescente e pela obtenção da constante de taxa inicial. K_i foi calculado a partir de Lineweaver Burk Plot, e K_{obs} a partir da seguinte Equação 1.

Equação 1

25
$$K_{obs} - \ln(1 - A_t/A_{00})/t$$

em que

A_t significa taxa de clivagem (%) no tempo t, e

A_{00} significa a taxa máxima de clivagem (%).

Os espectros do Espectrômetro Fluorescente MAX GeminiXS

da Molecular Device Co. foi usado no comprimento de onda de excitação de 405 nm e no comprimento de onda de emissão de 505 nm.

A atividade inibidora *in vivo* dos inibidores foi determinada submetendo-se a célula Jurkat (ATCC TIB-152) à apoptose usando o anticorpo Fas (Upstate Biotech 05 - 201) e detectando-se a mudança de cor de acordo com o Método WST-1 conhecido em Francoeur A. M. e Assalian A. (1996) *Biochemica* 3, 19 - 25 para observar a quantidade de células Jurkat vivas quando as células foram tratadas pelo inibidor. Os espectros do Espectrômetro MAX 340 da Molecular Device Co. foi usado no comprimento de onda de absorvância de 440 nm.

Tabela 1

Exemplo N ^o	Caspase-8 $K_{obs}/[I]$ (M ⁻¹ min ⁻¹)	Célula Jurkat IC ₅₀ (M)
1	5,8 E4	8,0
2	4,4 E5	1,48
3	1,3 E6	0,46
4	4,1 E5	0,39
5	2,3 E5	2,07
6	3,8 E6	0,042
7	1,4 E6	0,035
8	1,2 E6	0,82
9	3,0 E6	0,88
10	1,2 E6	0,55
11	3,4 E6	0,17
12	9,3 E5	0,29
13	6,9 E5	3,76
14	8,4 E5	0,73
15	7,2 E5	0,80
16	7,4 E5	0,09
17	1,5 E6	0,13
18	4,4 E6	0,042
19	1,7 E6	0,035
20	1,1 E6	0,043
21	4,0 E6	0,043
22	8,6 E5	0,216
23 - 1	1,2 E6	0,14
23 - 2	5,6 E4	2,48
24 - 1	3,8 E6	0,012
24 - 2	1,1 E5	4,15
25 - 1	1,6 E6	0,031
25 - 2	5,4 E4	1,94
26 - 1	1,7 E6	0,045
26 - 2	4,7 E5	-

27 - 1	7,0 E5	0,090
27 - 2	1,9 E5	-
28	3,4 E6	0,365

Experimento 2

Efeito terapêutico para a lesão hepática induzida pelo anticorpo contra Fas em camundongo

Etapa 1) Preparação de amostra sangüínea

5 Os camundongos Balb/c machos (6 semanas, Charles River Laboratory, Osaka, Japão) foram mantidos sob as condições de 22° C, 55 % de umidade relativa, e ciclo de luz-escuridão de 12 horas. Alimento e água foram fornecidos *ad libitum*. Em tampão de fosfato isento de pirogênio foi dissolvido o anticorpo contra Fas (Jo2; BD pharmingen, San Diego, Califórnia), que foi depois injetado em cada camundongo na quantidade de 10 0,15 mg/kg através da veia da cauda. Imediatamente depois da injeção do anticorpo Fas, veículo (uma mistura de PEG400:etanol = 2:1 foi diluído 20 vezes com tampão de fosfato) em que o composto de teste é dissolvido ou o veículo sozinho foi oralmente administrado aos camundongos. Depois de 6 15 horas da administração de medicamento, as amostras de sangue foram obtidas de seus corações.

Etapa 2: Determinação da atividade de aminotransferase plasmática

20 A atividade de ALT plasmática foi determinada para as amostras de sangue obtidas na Etapa 1 usando o kit de ensaio ALT (Asan Pharm. Co., Seoul, Coréia) de acordo com a instrução do fabricante. Os resultados tornam óbvio que a injeção do anticorpo Fas aumenta acentuadamente a atividade de ALT no plasma, e os compostos de teste inibem a atividade de enzima aumentada em uma maneira dependente da 25 dose. Com base nestes resultados, os valores ED₅₀ dos compostos de teste foram calculados usando o software Prism de GraphPad Co. para dar 0,001 a 10 mg/kg.

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

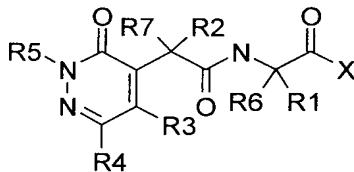
Como os resultados acima dos Experimentos mostram, o composto da fórmula (1) da presente invenção tem uma atividade inibidora excelente contra caspase, e particularmente exhibe um efeito terapêutico no modelo de animal de lesão hepática induzida pelo anticorpo Fas. Portanto, o

5 composto da fórmula (1) pode ser vantajosamente usado para o tratamento de várias doenças e sintomas mediados pela caspase.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (1):

[Fórmula 1]



em que

- 5 I) R^1 representa H, alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , arila, ou um resíduo de cadeia lateral de todos os aminoácidos naturais,
- II) R^2 representa H, alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , arila, ou um resíduo de cadeia lateral de todos os aminoácidos naturais,
- 10 III) R^3 representa H, alquila C_1-C_5 , hidróxi, alcóxi C_1-C_5 , ou halogênio,
- IV) R^4 representa H, alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , ou arila,
- V) R^5 representa H, alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , ou arila,
- 15 VI) R^6 e R^7 independentemente um do outro cada um representa H, alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , ou arila,
- VII) X representa $-CH_2OR^9$ (R^9 é alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , ou arila), $-CH_2OC(=O)R^{10}$ (R^{10} é alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , ou arila), $-CH_2-OP(=O)R^{11}_2$ (R^{11} é alquila C_1-C_5 , cicloalquila C_3-C_{10} , ou arila), ou $-CH_2-W$ (W é halogênio), ou sal deste farmaceuticamente aceitável
- 20 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^5 representa alquila C_1-C_5 substituído por cicloalquila C_3-C_{10} substituído ou não substituído ou por arila substituído ou não substituído; ou representa arila substituído ou não substituído, ou sal deste farmaceuticamente aceitável.
- 25 3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^5 representa alquila C_1-C_5 substituído por cicloalquila

C₃-C₁₀ que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila C₁-C₅, hidróxi, alcóxi C₁-C₅ e halogênio, ou por arila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila C₁-C₅, hidróxi, alcóxi C₁-C₅ e halogênio; ou representa arila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila C₁-C₅, hidróxi, alcóxi C₁-C₅ e halogênio, ou sal deste farmaceuticamente aceitável.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

I) R¹ representa um resíduo de cadeia lateral de todos os aminoácidos naturais,

II) R² representa alquila C₁-C₅,

III) R³ representa H, alquila C₁-C₅, alcóxi C₁-C₅, ou halogênio,

15 IV) R⁴ representa H,

V) R⁵ representa alquila C₁-C₅ substituído por cicloalquila C₃-C₁₀ que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila C₁-C₅, hidróxi, alcóxi C₁-C₅ e halogênio, ou por arila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila C₁-C₅, hidróxi, alcóxi C₁-C₅ e halogênio; ou representa arila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila C₁-C₅, hidróxi, alcóxi C₁-C₅ e halogênio,

20 VI) R⁶ e R⁷ independentemente um do outro cada um representa H,

VII) X representa -CH₂OR⁹ (R⁹ é alquila C₁-C₅, cicloalquila C₃-C₁₀, ou arila), -CH₂OC(=O)R¹⁰ (R¹⁰ é alquila C₁-C₅, cicloalquila C₃-C₁₀, ou arila), ou -CH₂-W (W é halogênio), ou sal deste farmaceuticamente aceitável.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que

I) R^1 representa $-\text{CH}_2\text{COOH}$,

II) R^2 representa alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$,

III) R^3 representa H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_5$, ou halogênio,

5 IV) R^4 representa H,

V) R^5 representa alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$ substituído por cicloalquila $\text{C}_3\text{-}$

C_{10} que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$, hidróxi, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_5$ e halogênio, ou por arila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$, hidróxi, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_5$ e halogênio; ou representa arila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$, hidróxi, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_5$ e halogênio,

10 VI) R^6 e R^7 independentemente um do outro cada um representa H,

VII) X representa $-\text{CH}_2\text{O}-(2,3,5,6\text{-tetrafluorofenil})$, $-\text{CH}_2\text{O}-(2,3,6\text{-trifluorofenil})$, $-\text{CH}_2\text{O}-(2,6\text{-difluorofenil})$, $-\text{CH}_2\text{O}-(2,6\text{-dicloro-benzoil})$ ou $-\text{CH}_2\text{-F}$, ou sal deste farmacologicamente aceitável.

20 6. Composto, caracterizado pelo fato de ser ácido 3-2-[2-(2-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-5-fluoro-4-oxo-pentanóico.

7. Composto, caracterizado pelo fato de ser ácido 3-2-[2-(3-terc-butil-benzil)-3-oxo-2,3-diidro-piridazin-4-il]-butirilamino-5-fluoro-4-oxo-pentanóico.

25 8. Composição farmacêutica para inibir caspase, caracterizada pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 7 ou sal deste farmacologicamente aceitável como um ingrediente ativo junto com um veículo farmacologicamente aceitável.

9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada

pelo fato de que é para prevenir a inflamação e apoptose.

5 10. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que é para o tratamento ou prevenção de demência, acidente vascular cerebral, deterioração cerebral devido à AIDS, diabetes, úlcera gástrica, lesão cerebral pela hepatite, doenças hepáticas induzidas pela hepatite, hepatite aguda, insuficiência hepática fulminante, septicemia, rejeição ao transplante do órgão, artrite reumática, apoptose da célula cardíaca devido às doenças cardíacas isquêmicas, ou cirrose hepática.

10 11. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que é para o tratamento de hepatite aguda ou cirrose hepática.

12. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que é para o tratamento de artrite reumática.

RESUMO

“COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA INIBIR CASPASE”

5 A presente invenção diz respeito a um derivado de piridazinona que pode ser usado como um inibidor da caspase, processo para a sua preparação, e composição farmacêutica para inibir caspase que compreende o mesmo.